

## **RACCOMANDAZIONI PER LA RADIOTERAPIA DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO**

### *Sommario*

- A.** Carcinoma del colon
- B.** Carcinoma del retto
  - 1. Radioterapia preoperatoria
  - 2. Radioterapia postoperatoria
  - 3. Radioterapia intraoperatoria (IORT)
  - 4. Radioterapia palliativa
  - 5. Radioterapia delle recidive pelviche
- C.** Standard di riferimento per l'irradiazione del carcinoma del retto
- D.** Linee Guida di riferimento

### ***A. A. Carcinoma del colon***

Non vi è indicazione alla radioterapia adiuvante nel carcinoma del colon al di fuori di studi clinici controllati o di trattamenti di palliazione locoregionale

### **B. Carcinoma del retto**

#### ***I. Radioterapia preoperatoria***

Negli stadi cT3-T4N0, ogni cT con N≠ 0

Tutti i casi M1 (malattia micro metastatica o mts polm/epa operabile radicalmente) vanno valutati per trattamento neoadiuvante

La radioterapia preoperatoria è raccomandata nei pazienti con carcinoma del retto infiltrante (stadi II e stadi III) per aumentare il tasso di reseccabilità e ridurre la % di recidive locali.

- **Radioterapia concomitante alla chemioterapia** (per ottenere un downstaging, specie se è prefissata la preservazione degli sfinteri o se il T è molto vicino alla fascia mesorettale: andrebbe sempre specificata negli esami stadiativi la distanza del T dalla fascia):

- *ciclo lungo di radioterapia*: 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8 Gy/die +
- *Chemioterapia concomitante* (infusione continua di 5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o capecitabina 825 mg/mq/bid per os per tutta la durata della RT +/- IORT(se disponibile)

Volumi di trattamento: 45 Gy sulla pelvi + linfonodi mesorettali, iliaci int, otturatori, presacrali) +/- boost fino a 50.4 Gy totali in 25-28 frazioni tot. con 1,8 Gy/fr.

Il limite superiore generalmente è il passaggio L5-S1 o comunque il promontorio sacrale.

Il canale anale è da escludere quanto possibile se T è nel retto medio-superiore.

Negli stadi cT4 con infiltrazione degli organi limitrofi anteriori (vagina o vescica o prostata), vanno inclusi, nei volumi di trattamento, anche i linfonodi iliaci esterni.

Segue l'intervento chirurgico dopo 6-8 settimane previa esecuzione esami di restaging (ecoendoscopia, TC o RMN +/- PET-FDG).

NB:

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

- Se è prefissata la preservazione degli sfinteri si includono anche i T2 con interessamento del canale anale, specialmente se N diverso da 0.

- **Radioterapia da sola** (se esistono controindicazioni cliniche alla Chemioterapia tipo età, cardiopatie, etc.)

➤ *ciclo breve short* di 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy/die.

➤ *ciclo lungo* 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8 Gy/die +/- IORT(se disponibile)

Volumi di trattamento simili a quelli impostati per RT-CT.

Nei casi di ciclo breve il limite superiore dipende dalla sede del T per evitare volumi troppo ampi per la tossicità intestinale.

Segue l'intervento chirurgico:

- entro 7-10 gg dal termine della radioterapia dopo ciclo breve,

- dopo 6-8 settimane previa esecuzione di esami di restaging dopo ciclo lungo (eco endoscopia, TC o RMN)

Negli stadi micrometastatici se è prevista una radicalità chirurgica sul T dopo chemioterapia di induzione, valutare eventuale ciclo short preoperatorio

## **2. Radioterapia postoperatoria +/- chemioterapia radio sensibilizzante con 5-FU/capecitabina**

La radioterapia adiuvante è da considerare per i pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria, con fattori di rischio di recidiva locale:

- **negli stadi II e III** (estensione del tumore a pieno spessore e oltre la parete del viscere/ presenza di linfonodi positivi), specie se:
  - non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto
  - ci sono margini circonfenziali coinvolti o con infiltrazione tumorale a 1 mm o meno dal margine circonfenziale.
    - NB La distanza dalla fascia va sempre specificata nel report dell'anatomo-patologo per definire un margine positivo o meno.
  - tumori G3 o indifferenziati
  - manovre durante l'atto chirurgico
  - inadeguata radicalità chirurgica,
  - asportazione di un n° non corretto di linfonodi (< a 12)

:

- **negli stadi IV M1a (epa o polm). operati/operabili radicalmente**

NB: i pT3N0 del retto alto, a cavaliere della riflessione peritoneale, senza fattori di rischio, in alcuni casi, possono essere esclusi da un trattamento postoperatorio

Volumi di trattamento: letto operatorio + regioni linfonodali come nella preoperatoria. Se è stata effettuata una Miles i volumi devono comprendere anche il perineo

Dosi:

- margini di resezione negativi: 45 Gy totali in 25 sedute da 1.8 Gy/die in 5 settimane (+/- boost fino 50,4Gy)
- se R1 o margini non documentati: 45 Gy totali + sovradosaggio di 10-15 Gy (boost) su PTV ridotto e personalizzato

Timing: la radioterapia adiuvante dovrebbe essere effettuata entro 60 giorni dall'intervento chirurgico

Associazione con chemioterapia: negli stadi III è prevista l'associazione con chemioterapia (fluorofolati per 6 mesi):concomitante o a sandwich

Negli stadi II in presenza di fattori di rischio.

Radioterapia postoperatoria dopo sola escissione locale (resezione trans anale/TEM):

- nei pT1 in presenza di fattori di rischio (dimensioni >3 cm, G3, invasione linfovaskolare o perineurale o margini positivi, in alternativa ad una radicalizzazione chirurgica
- nei pT2, se escluso intervento di radicalizzazione, sempre). Valutare eventuale associazione con 5FU/capecitabina

E' sempre indispensabile prima di dare indicazione a una escissione locale sottoporre il paziente a una RMN pelvica .

### **3. Radioterapia intraoperatoria (IORT)**

La IORT trova il suo spazio nel trattamento multimodale del carcinoma del retto sia nelle forme localmente avanzate come sovradosaggio su residui macro o microscopici, sia nelle recidive preirradiate o meno, come terapia di consolidamento nei casi favorevoli (asportabili) o come puro trattamento palliativo.

La IORT nella patologia rettale viene utilizzata nel 90% dei casi come sovradosaggio sul letto tumorale, con una dose compresa tra i 10 e i 20 Gy, in dipendenza dell'eventuale residuo patologico e, solo nel 10%, come trattamento esclusivo, con dosi anche superiori ai 20 Gy.

Negli stadi II e III delle neoplasie rettali, con elevato rischio di residuo di malattia, le evidenze degli studi condotti confermano che la IORT può favorire il controllo locale della malattia (nel 60% - 90% dei pazienti). Viene pertanto prescritta, come boost, in combinazione con la radioterapia a fasci esterni, associata o meno alla chemioterapia.

I dati clinici disponibili sembrano quindi dimostrare che la IORT è in grado di ridurre i tassi di recidiva locale, senza provocare una importante tossicità aggiuntiva.

Viene eseguita in:

- adenoCa rettale T3 a rischio (con strie di linfangite alla RMN verso il sacro) - T4N0/N+ o recidivo
- recidive pelviche di adenocarcinoma rettale già radio trattato in precedenza
- PS (Karnofsky)  $\geq 60\%$
- Età  $\geq 18$  anni

Può essere eseguita dopo trattamento RT +/-CT preoperatorio (Radioterapia: volume pelvico: dose: 45 Gy in 25 fr (1,8 Gy/die), 5 giorni alla settimana per 5 sett. +/- boost 5,4 Gy); 39.6 Gy in 22 fr (1.8 Gy/fr) se RT precedente;

Chemioterapia: i.c. ev di FU (225 mg/mq per tutta la durata della RT).

Deve essere eseguita dopo 6-8 settimane dal termine del trattamento RT-CT.

Tecnica:

- volume del trattamento : regione presacrale o parete laterale o se riscontro intraoperatorio di aree a maggiore rischio o residuo tumorale
- dosi: 10.0 Gy se basso rischio,

12.5 Gy se margini con infiltrazione micro (alto rischio),

15.0 Gy se residuo macro

A seguire valutazione per eventuale chemioterapia adiuvante.

#### **4. Radioterapia palliativa**

**a)** La radioterapia palliativa è da considerare nei pazienti inoperabili, nella malattia macrometastatica e nelle recidive pelviche.

Obbiettivi:

- o riduzione del dolore loco-regionale (da compressione e/o infiltrazione)/riduzione del sanguinamento, si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 20-24 Gy/die in 5-6 frazioni (4 Gy/fr)
- o riduzione della massa neoplastica : 45 Gy (1.8 Gy/die in 25 sedute) +/- CT. E' sempre opportuna una rivalutazione della risposta entro 3 settimane dal termine della RT perchè in taluni casi la RP è tale da rendere possibile o una resezione chirurgica nel pz senza mts (v. RT preoperatoria), oppure la prosecuzione della RT con un sovradosaggio (boost di 10-20 Gy).
- o trattamento delle metastasi sintomatiche (osse, polmonari, encefaliche) si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 20 Gy (4 Gy a fr) o flash antalgico di 8 Gy in seduta unica.

Valutare sempre la possibilità di RT stereotassica delle mts cerebrali/polmonari in alternativa alla chirurgia.

#### **5. Radioterapia delle recidive pelviche**

Si possono verificare diverse situazioni quali:

a) recidiva in pazienti non irradiati in precedenza:

- *se la recidiva è potenzialmente operabile* RT+CT ciclo lungo +/- IORT (se disponibile)  
(per modalità e dosi v. RT preoperatoria e indicazioni a IORT)

- *se recidiva non operabile* v. RT palliativa

b) recidiva in pazienti già irradiati

- *se potenzialmente operabile*: nuova irradiazione transcutanea\* + CT concomitante +/- IORT (se disponibile) o sola IORT (indirizzare il paziente in centri dove sia disponibile la IORT).

- *se recidiva non operabile* v. RT palliativa

\*Schemi di irradiazione transcutanea utilizzati in letteratura:

- Dose di 30 Gy (1.2 Gy/die con un minimo di 6 ore di intervallo) +/- boost di 10.8 Gy al GTV con lo stesso schema. Ristadiare dopo 4-6 settimane dal termine della radiochemioterapia: se fattibile, l'intervento va programmato dopo 6-8 settimane dal termine (Vincenzo Valentini et al: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 64, No. 4, pp. 1129-1139, 2006).

- Dose di 39 Gy (1.5 Gy/die) se il ritrattamento ha un intervallo > di 1 anno o

30 Gy se l'intervallo è < di 1 anno, sempre con CT concomitante se fattibile (Prajnan Das et al: Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys., Vol. 77, No. 1, pp. 60-65, 2010)

### C. Standard di riferimento per l'irradiazione del carcinoma del retto

Il trattamento radioterapico del tumore del colon-retto presuppone l'impiego di un acceleratore lineare con fascia di fotoni X di elevata energia (almeno 6 MV) e l'applicazione di una sequenza metodologica complessa e suscettibile di controlli di qualità nei vari momenti sintetizzabili in :

- **Posizionamento ed immobilizzazione del paziente**: è consigliata la posizione prona, salvo nei pazienti in cui risulti più confortevole e riproducibile quella supina (es. pazienti con stomia). La posizione prona e la vescica piena favoriscono la dislocazione delle anse del tenue al di fuori dei campi di irradiazione. E' raccomandato l'utilizzo di sistemi di immobilizzazione che contribuiscono a ridurre le incertezze geometriche del trattamento; è altresì raccomandato l'utilizzo di sistemi atti alla dislocazione del tenue (es. Belly Board).
- **Simulazione con TC**: il paziente viene sottoposto ad una TC senza mezzo di contrasto per l'acquisizione dei dati anatomici del paziente relativi alla regione da trattare, fondamentali per la definizione precisa dei VOLUMI di irradiazione (Gross Tumor Volume, Clinical Tumor Volume, Planning Tumor Volume, e degli Organi a rischio (OARs), secondo ICRU 50/62. Il numero di sezioni TC da eseguire e la loro spaziatura vengono definiti in funzione della regione da trattare e della tecnica utilizzata.

Per la localizzazione dell'isocentro vengono scelti almeno 3 punti di repere, tatuati sulla cute. Uno nel campo posteriore (se decubito prono) o anteriore (se decubito supino) e uno ciascuno nei due campi laterali, associati alla centratura ottica con 3 laser mobili per garantire l'allineamento del paziente in tutte le sedute di trattamento.

In casi selezionati, nello studio preoperatorio, vengono effettuate, oltre alla TC, anche una PET-TC o una RMN in posizione di trattamento, per una maggiore informazione sui volumi radioterapici e/o per meglio precisare la strategia del trattamento radiante.

- **Trasferimento delle immagini TC "via rete"** al Sistema di calcolo e pianificazione dei trattamenti radioterapici (TPS)
- **Definizione e ricostruzione 3D dei volumi di interesse** (GTV, CTV, PTV) e degli organi a rischio (OAR) mediante contornamento da parte del medico radioterapista, delle aree di interesse e degli organi critici su tutte le scansioni TC acquisite.

- **Elaborazione del piano di cura:** l'elaborazione del piano di trattamento, da parte del fisico sanitario, è computerizzata e l'ottimizzazione della distribuzione della dose avviene mediante sistemi di calcolo 3D con l'utilizzo del Beam Eye View (BEV) e DRR.
- **Validazione del piano di cura da parte del medico radioterapista**

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

I fasci possono essere sagomati con MLC (MultiLeaf collimator) collimatori multi lamellari di cui sono dotati gli acceleratori lineari, per limitare la dose agli organi a rischio.

La dose totale erogata per ogni viene calcolata al punto ICRU di prescrizione.

E' necessaria la registrazione della dose al PTV e agli organi a rischio con calcolo dell'istogramma dose volume (DVH) mediante sistemi di calcolo 3-D.

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, ad esempio se c'è necessità di irradiare i linfonodi iliaci esterni.

- **Trasferimento dei parametri relativi al trattamento dal TPS all'acceleratore:** mediante una rete locale di Record and Verify viene assicurato il flusso delle informazioni dal sistema di piani di trattamento alle macchine radianti, consentendo la verifica "on line" dei parametri di trattamento con quanto pianificato.  
Il sistema, permette inoltre la totale gestione informatizzata della cartella del paziente e la visibilità delle informazioni da ogni postazione di lavoro all'interno degli ambulatori e del reparto di degenza.
- **Trattamento mediante acceleratore lineare:** il trattamento radiante prevede un controllo iniziale di ogni campo di irradiazione e della posizione dell'isocentro mediante dispositivo elettronico "portal imaging" Le verifiche successive avvengono con un programma predefinito in ogni Centro, con frequenza programmata dal medico e comunque in occasione di ogni variazione di tecnica e/o campi (boost).

NB Si sottolinea l'importanza dei controlli di qualità e si raccomanda sempre IGRT (Imaged Guided Radiotherapy) nei trattamenti di radioterapia, con varie modalità a seconda della disponibilità tecnologica del Centro.

Qualora il trattamento radiante venga eseguito con intento palliativo, si possono utilizzare anche tecniche meno complesse di irradiazione pelvica.

## D. LINEE GUIDA DI RIFERIMENTO

### DATABASE CONSULTATI

- Gruppo Italiano per la Medicina Basata sulle Evidenze -<http://www.gimbe.org>
- Medscape Italia – [www.medscapeitalia.com](http://www.medscapeitalia.com)
- Cancer Care Ontario Practice Guidelines Iniziative (CCOPGI)  
<http://hiru.mcmaster.ca/ccopgi.htm>

### I. RICERCHE BIBLIOGRAFICHE

- Cochrane Library *Database of Systematic Reviews*  
<http://www.updateusa.com/clibpw/clib.htm>
- MEDLINE versione PUBMED <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>

### PAROLE CHIAVE DI RICERCA

- Colorectal neoplasm
- Rectal neoplasm
- Radiation therapy
- Chemotherapy

### STRINGA DI RICERCA:

Name: **Colorectal Neoplasms guideline**

Database: **PubMed**

Search: **Colorectal Neoplasms AND (guideline [pt] OR practice guideline [pt] OR health planning guidelines [mh] OR consensus development conference [pt] OR consensus development conference, nih [pt] OR consensus development conferences [mh] OR consensus development conferences, nih [mh] OR guidelines [mh] OR practice guidelines [mh] OR (consensus [ti] AND statement [ti]))**

### LINEE GUIDA CONSIDERATE

- Basi Scientifiche per la definizione di Linee Guida in ambito clinico per “I tumori del colon retto” [www.progettooncologia.cnr.it](http://www.progettooncologia.cnr.it)
- Istituto Nazionale per lo studio e la cura dei Tumori [http:// www.Istitutotumori.mi.it](http://www.Istitutotumori.mi.it)
- CancerNet NCI PDQ
- AIRO 1998 (Associazione italiana di radioterapia oncologica) Standard di riferimento nell'irradiazione del cancro del retto
- Regione Piemonte <http://www.regione.piemonte.it/sanita>
- CPO-Piemonte <http://www.cpo.it>
- Linee Guida AIOM [Http:// www.AIOM.it](http://www.AIOM.it)
- National Cancer Clinical (NCCN)/retto versione 3, 2012: [http:// www.nccn.org](http://www.nccn.org)