



**UNIMORE**  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI  
MODENA E REGGIO EMILIA

**Università degli Studi di Modena e Reggio Emilia**  
**Facoltà di Medicina e Chirurgia**

**Corso di Laurea Magistrale in Medicina e Chirurgia**

**Dipartimento di Scienze  
Mediche e Chirurgiche,  
Materno-Infantili e  
dell'Adulto**

**Struttura Complessa di  
Oncologia**

**CARATTERISTICHE CLINICO-PATOLOGICHE E  
OUTCOME DEL CARCINOMA DEL COLON-  
RETTO IN PAZIENTI GIOVANI E ANZIANI:  
STUDIO OSSERVAZIONALE RETROSPETTIVO**

**RELATORE:**  
**PROF.SSA ANGELA TOSS**

**CORRELATORE :**  
**DOTT. FABIO GELSOMINO**

**TESI DI LAUREA DI:**  
**NICOLÒ BELLIZIO**

Anno Accademico 2025-2026

|       |                                                                                                            |    |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| 1.    | INTRODUZIONE .....                                                                                         | 1  |
| 1.1   | Epidemiologia .....                                                                                        | 1  |
| 1.2   | Fattori di rischio .....                                                                                   | 2  |
| 1.2.1 | Fattori di rischio ambientali .....                                                                        | 3  |
| 1.2.2 | Familiarità e sindromi ereditarie .....                                                                    | 6  |
| 1.3   | Prevenzione .....                                                                                          | 7  |
| 1.3.1 | Prevenzione primaria .....                                                                                 | 8  |
| 1.3.2 | Prevenzione secondaria .....                                                                               | 8  |
| 1.3.3 | Prevenzione nella popolazione a rischio .....                                                              | 10 |
| 1.4   | Diagnosi .....                                                                                             | 10 |
| 1.4.1 | Diagnosi degli EOCRC.....                                                                                  | 11 |
| 1.5   | Caratteristiche molecolari e anatomopatologiche .....                                                      | 12 |
| 1.5.1 | Caratteristiche anatomopatologiche .....                                                                   | 12 |
| 1.5.2 | Profilo molecolare .....                                                                                   | 12 |
| 1.6   | Trattamento .....                                                                                          | 16 |
| 1.6.1 | Chirurgia, terapia adiuvante e terapia neoadiuvante.....                                                   | 16 |
| 1.6.2 | Terapia medica nella malattia metastatica .....                                                            | 19 |
| 1.7   | Prognosi .....                                                                                             | 22 |
| 1.8   | Razionale dello studio.....                                                                                | 23 |
| 2.    | MATERIALI E METODI .....                                                                                   | 24 |
| 2.2   | Variabili .....                                                                                            | 25 |
| 2.2.1 | Variabili relative al paziente .....                                                                       | 25 |
| 2.2.2 | Variabili relative alla malattia .....                                                                     | 25 |
| 2.2.3 | Variabili relative al trattamento.....                                                                     | 25 |
| 2.3   | Metodologia statistica .....                                                                               | 26 |
| 2.4   | Obiettivi .....                                                                                            | 27 |
| 3     | RISULTATI .....                                                                                            | 27 |
| 3.1   | Caratteristiche generali.....                                                                              | 27 |
| 3.2   | Caratteristiche anamnestiche e sintomatologia all'esordio nei pazienti con EOCRC e CCR 51-74 anni .....    | 29 |
| 3.3   | Caratteristiche anamnestiche e sintomatologia all'esordio nei pazienti con EOCRC e CCR oltre 75 anni ..... | 31 |
| 3.4   | Caratteristiche della malattia nei pazienti con EOCRC e CCR 51-74 anni .....                               | 33 |
| 3.4.1 | Localizzazione e dati anatomopatologici.....                                                               | 33 |
| 3.4.2 | Stadiazione .....                                                                                          | 35 |

|       |                                                                                 |    |
|-------|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| 3.4.3 | Assetto mutazionale .....                                                       | 36 |
| 3.5   | Caratteristiche della malattia nei pazienti con EOCRC e CCR oltre 75 anni ..... | 37 |
| 3.5.1 | Localizzazione e dati anatomopatologici.....                                    | 37 |
| 3.5.2 | Stadiazione .....                                                               | 40 |
| 3.5.3 | Assetto mutazionale .....                                                       | 41 |
| 3.6   | Trattamenti e outcome nei pazienti con EOCRC e CCR 51-74 anni.....              | 42 |
| 3.6.1 | Chirurgia e tasso di recidiva.....                                              | 42 |
| 3.6.2 | Linee di chemioterapia e tassi di sopravvivenza .....                           | 44 |
| 3.7   | Trattamenti e outcome nei pazienti con EOCRC e CCR oltre 75 anni.....           | 52 |
| 3.7.1 | Chirurgia e tasso di recidiva.....                                              | 52 |
| 3.7.2 | Linee di chemioterapia e tassi di sopravvivenza .....                           | 53 |
| 4     | DISCUSSIONE.....                                                                | 56 |
| 4.1   | Aspetti anamnestici e sintomatologici.....                                      | 56 |
| 4.2   | Caratteristiche anatomopatologiche .....                                        | 58 |
| 4.3   | Trattamento .....                                                               | 64 |
| 4.4   | Tassi di sopravvivenza .....                                                    | 66 |
| 4.5   | Limitazioni dello studio.....                                                   | 67 |
| 5     | CONCLUSIONI.....                                                                | 68 |
| 6     | BIBLIOGRAFIA.....                                                               | 70 |

## ABSTRACT

### Introduzione

Il carcinoma del colon-retto (CCR) rappresenta la terza neoplasia per incidenza e la seconda causa di morte oncologica a livello mondiale. Si tratta di un tumore correlato all'età; infatti, la sua incidenza nella popolazione aumenta all'avanzare dell'età. Si è notato, però, un preoccupante aumento delle diagnosi di tumore del colon-retto a esordio prima dei 50 anni di età (EOCRC). Nonostante il crescente interesse scientifico verso l'EOCRC, alcune sue caratteristiche epidemiologiche, cliniche, patologiche e prognostiche risultano ancora controverse.

### Obiettivi

Questo studio ha l'obiettivo di confrontare i pazienti con EOCRC con i pazienti affetti da CCR diagnosticato tra 51 e 74 anni e con quelli con CCR diagnosticato oltre 75 anni, valutando eventuali differenze nei fattori di rischio, nella presentazione clinica, nelle caratteristiche anatomopatologiche, nei trattamenti e nei tassi di sopravvivenza.

### Metodi

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo in cui sono stati raccolti dati anamnestici, clinico-patologici e terapeutici di pazienti trattati presso il Centro Oncologico Modenese tra il 2015 e il 2025. Il campione, costituito complessivamente da 253 pazienti, è suddiviso in 3 fasce di età: 56 pazienti con diagnosi di CCR prima dei 50 anni (EOCRC), 47 pazienti con diagnosi di CCR 51-74 anni e 150 pazienti con CCR oltre 75 anni. Le curve di sopravvivenza globale, di sopravvivenza libera da progressione e di sopravvivenza libera da malattia sono state stimate mediante il metodo di Kaplan-Meier.

## Risultati

I fattori di rischio indagati non hanno mostrato associazioni significativamente più frequenti negli EOCRC rispetto alle altre due coorti. Negli EOCRC le alterazioni dell'alvo hanno rappresentato l'esordio clinico più frequente (32,5%), mentre l'addominalgia è risultata significativamente più comune nei pazienti con CCR 51-74 anni (OR = 0,28; IC95%: 0,10-0,73;  $p = 0,009$ ). Nei pazienti oltre i 75 anni l'anemia è stata il quadro d'esordio predominante (31,4%), mentre non sono stati registrati casi tra gli EOCRC. Gli EOCRC hanno mostrato una prevalente localizzazione nel colon di sinistra. I casi nella popolazione giovane si sono presentati più frequentemente in stadio IV rispetto alle coorti più anziane. L'invasione vascolare è risultata più frequente negli EOCRC rispetto ai CCR tardivi. Non è emerso un pattern molecolare univoco associato agli EOCRC; tuttavia, non sono state osservate mutazioni di BRAF in questo gruppo, mentre alterazioni di MGMT, FGFR e HER2, sebbene rare, sono state rilevate quasi esclusivamente nei pazienti più giovani.

Gli EOCRC sono stati sottoposti più frequentemente alla terapia adiuvante rispetto ai CCR oltre 75 anni.

La sopravvivenza globale (OS) è risultata significativamente migliore negli EOCRC rispetto ai CCR oltre 75 anni (HR = 2,14; IC95%: 1,06-4,33;  $p = 0,03$ ) e la PFS dopo la II linea di trattamento è risultata più lunga negli EOCRC rispetto ad entrambe le coorti di CCR tardivo (HR = 4,6; IC95%: 1,86-11,57;  $p = 0,001$  e HR = 2,89; IC95%: 1,07-7,85;  $p = 0,04$ ).

## Conclusioni

I risultati confermano la difficoltà nell'identificare caratteristiche peculiari e fattori di rischio specifici responsabili dell'aumento di incidenza. Sono pertanto necessari ulteriori studi con campioni più ampi per poter sviluppare strategie di prevenzione rivolte ai giovani a rischio e formulare degli algoritmi terapeutici mirati.

# 1. INTRODUZIONE

## 1.1 Epidemiologia

Il carcinoma del colon-retto (CCR) rappresenta la terza neoplasia per incidenza e la seconda causa di morte oncologica a livello mondiale. Nello specifico, è il terzo tumore negli uomini e il secondo nelle donne (1).

| COLON-RETTO                                                                                         |                                                                                                                           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Incidenza                                                                                           | Nel 2024 sono state stimate circa 48.706 nuove diagnosi (uomini = 27.473; donne = 21.233)                                 |
| Mortalità                                                                                           | Nel 2022 sono stimati 24.200 decessi (uomini = 13.000; donne = 11.200)<br>Le stime per il 2023 non sono disponibili       |
| Sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi                                                         | 65% negli uomini e 66% nelle donne                                                                                        |
| Probabilità di vivere ulteriori 4 anni condizionata ad aver superato il primo anno dopo la diagnosi | 77% negli uomini e 79% nelle donne                                                                                        |
| Prevalenza                                                                                          | Sono 442.600 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto (uomini = 227.600; donne = 215.000) |

Tabella 1: Dati epidemiologici del tumore del colon-retto in Italia raccolti da AIOM

In Italia, nel 2024, sono state stimate circa 48.706 nuove diagnosi, di cui 27.473 negli uomini e 21.233 nelle donne (Tabella 1). Per quanto riguarda la prevalenza, sono 442.600 le persone viventi in Italia dopo la diagnosi secondo l'ultimo report dell'AIOM (2).

Negli ultimi decenni gli interventi di screening hanno contribuito a determinare una diminuzione dei tassi di incidenza e di mortalità, parallelamente ad un aumento del tasso di sopravvivenza a 5 anni. In termini di mortalità il CCR si attesta al secondo posto sia nella popolazione generale, dopo il tumore del polmone, sia considerando le popolazioni divise per genere (dopo il tumore del polmone nei maschi e dopo il tumore della mammella nelle femmine) (1). Nel 2022, in Italia, si stimavano più di 24.000 decessi (2).

Il CCR è considerato un tumore correlato all'età; infatti, l'incidenza nella popolazione aumenta all'avanzare dell'età. Si è notato, però, un preoccupante aumento delle

diagnosi di tumore del colon-retto a esordio prima dei 50 anni di età (Early Onset Colorectal Cancer, EOCRC).

In Europa si è verificato un aumento annuale del tasso di incidenza dal 2004 al 2016 del 7,9% nella fascia di età 20-29, un aumento del 4,9% nella fascia 30-39 e un aumento del 1,6% nella fascia 40-49 (3,4). Nello scorso decennio solo in Italia, Austria e Lituania si è registrato un calo del tasso di incidenza per questo tipo di tumore (3,5). Negli Stati Uniti è stata rilevata una tendenza simile a quella complessiva europea (3), così come anche nei paesi Arabi dove l'aumento delle diagnosi di EOCRC è associato a diversi fattori, tra cui la crescente diffusione di stili di vita occidentali e il miglioramento delle capacità diagnostiche (3,6).

Si è evidenziato un aumento del 90% delle diagnosi di tumore del retto ad esordio precoce e un aumento del 40% delle diagnosi di tumore del colon ad esordio precoce dagli anni '90 al 2016, senza differenze significative tra uomini e donne (3,7).

In considerazione di questa tendenza all'aumento degli EOCRC, si prevede, nel futuro prossimo, un aumento significativo di queste diagnosi nelle fasce di età ancora più giovani. Nello specifico, i modelli previsionali pronosticano un aumento delle diagnosi di tumore del colon del 90% nei giovani tra 20-34 anni e del 27,7% nei giovani tra i 35-49 anni, mentre per il tumore del retto si prevede un aumento delle diagnosi rispettivamente del 124% e del 46% nelle due coorti (3,8,9). Nei prossimi dieci anni si stima che 1 su 10 casi di tumore del colon e 1 su 4 casi di tumore del retto verranno diagnosticati in giovani adulti con un'età inferiore ai 50 anni (10).

L'aumento progressivo dell'incidenza dell'EOCRC e le possibili differenze biologiche, clinico-patologiche e prognostiche rispetto ai casi diagnosticati in età più avanzata hanno suscitato crescente interesse nella comunità scientifica, rendendo necessario un approfondimento delle caratteristiche distintive delle due popolazioni.

## **1.2 Fattori di rischio**

È stato dimostrato che esistono diversi fattori che correlano con il rischio di insorgenza di formazioni polipoidi o con l'evoluzione verso la patologia neoplastica. Possono essere fattori ambientali, la familiarità, la presenza di sindromi ereditarie predisponenti

o fattori anamnestici. La maggior parte dei casi di EOCRC è sporadica (80%) (3). Tra i casi di EOCRC solo 1 paziente su 5 presenta una mutazione nella linea germinale e circa la metà tra questi non mostra una storia di familiarità suggestiva per la corrispettiva sindrome ereditaria (3,11). Tuttavia, considerando che le sindromi ereditarie che predispongono l'individuo al CCR sono solo il 2-5% del totale dei casi, in proporzione, il rischio è maggiore per i casi di EOCRC (3,12).

### 1.2.1 Fattori di rischio ambientali

#### Sindrome metabolica

Vari fattori che portano alla disregolazione metabolica sono associati ad un aumentato rischio di EOCRC (13). Individui con 1, 2 o almeno 3 comorbidità del contesto metabolico hanno un rischio aumentato di EOCRC rispettivamente del 9%, del 12% e del 31% rispetto alla popolazione senza sindrome metabolica (3,13). L'influenza della sindrome metabolica sullo sviluppo dell'EOCRC, e in generale del CCR, è un tema che merita particolare attenzione in quanto la prevalenza di questi fattori di rischio sta progressivamente aumentando in tutto il mondo.

#### Obesità

L'obesità è un noto fattore di rischio modificabile per il CCR. Secondo i dati emersi da "The Nurses' Health Study II" il rischio relativo di incidenza di EOCRC, ad ogni aumento di 5 unità del BMI, è di 1,2 (3,14). Tra le varie motivazioni biologiche alla base di questa correlazione vi è la produzione, da parte degli adipociti, di alcune adipochine implicate nei meccanismi di carcinogenesi (3,15). Secondo alcuni studi il BMI elevato durante l'infanzia o la pubertà potrebbe aumentare il rischio di CCR, e potrebbe essere interessante studiare gli effetti dell'obesità in alcune specifiche finestre di tempo dello sviluppo, come il peso alla nascita o l'obesità infantile, per identificare quali periodi di esposizione all'obesità hanno un impatto maggiore sul rischio di EOCRC (9). Uno studio arriva alla conclusione che il body roundness index (BRI) è

uno strumento più accurato nell'identificare i giovani a rischio di EOCRC rispetto al BMI (16).

### Diabete mellito di tipo II

Questa patologia è associata ad un aumentato rischio di CCR. La relazione vale per individui di entrambi i sessi ed è causata dallo stato di iperinsulinemia e iperglicemia. La tesi è supportata da alcuni modelli animali dove l'iperglicemia ha agito come causa diretta e come promotore del CCR inducendo la crescita di focolai di cripte ghiandolari aberranti (17). L'esposizione prolungata all'iperinsulinemia, invece, è implicata in meccanismi di stress ossidativo e nella proliferazione tumorale (3,17).

### Dieta

Per dieta occidentale si intende una dieta ricca di acidi grassi saturi, alimenti ultra-processati, zuccheri raffinati e carne rossa (1), oltre ad uno scarso apporto di fibre, frutta e verdura. I grassi animali stimolano il processo di oncogenesi in maniera diretta e indiretta, anche a livello molecolare, tramite diversi possibili meccanismi. Esiste anche un'evidenza che una dieta che arricchisce i batteri gastrici che metabolizzano lo zolfo determina un aumentato rischio per il CCR (3).

### Alcol e tabagismo

Alcol e tabagismo sono due fattori di rischio modificabili associati ad un significativo aumento del rischio di CRC (1), anche per quanto riguarda gli EOCRC (3). Nei fumatori attivi il rischio di CCR aumenta in maniera dose-dipendente in relazione lineare con la quantità e la durata dell'esposizione al fumo (18). Anche per l'alcol consumi maggiori si associano ad un aumento progressivo del rischio (19). Un modello che tiene conto della dose di etanolo consumato conferma l'associazione positiva tra alcol e EOCRC (20). Lo stesso studio afferma, inoltre, che l'abitudine tabagica (sia attuale che pregressa) rappresenta un fattore di rischio significativo per

l'EOCRC (20). Il fumo di sigaretta è fortemente associato anche ai polipi adenomatosi intestinali (21).

#### Malattie infiammatorie croniche intestinali (IBD) (1)

La rettocolite ulcerosa e il morbo di Crohn stimolano il processo di carcinogenesi tramite meccanismi di infiammazione locale, radicali liberi, adipochine e l'attivazione di meccanismi cellulari antiapoptotici (1,3,15,22).

#### Disbiosi intestinale (3)

Si tratta di un'alterazione quantitativa o qualitativa delle specie microbiche commensali presenti nell'intestino causata da vari fattori, tra cui la terapia antibiotica protratta, il BMI elevato, la dieta e l'infiammazione cronica. Alcune specie batteriche specifiche, tramite diversi meccanismi come la produzione di tossine e il bilancio di acidi grassi a catena corta che influenzano la risposta infiammatoria sistemica, possono stimolare il processo che porta all'insorgenza del CCR (3,15). Anche per gli EOCRC è stata dimostrata una correlazione con la disbiosi intestinale secondaria all'uso di antibiotici, sebbene non sia stato dimostrato un rapporto causale diretto, nello specifico, tra l'uso di antibiotici e gli EOCRC (23).

#### Precedente irradiazione nella regione addominale (12)

L'irradiazione addominale, ad esempio nella radioterapia per delle neoplasie pediatriche, può determinare un aumentato rischio di EOCRC, tanto che sarebbero raccomandate delle colonoscopie a partire già dai 35 anni dopo un trattamento radioterapico di oltre 30 Gy sulla regione pelvica (12,24).

#### Inquinamento (3)

Negli ultimi anni molti studi hanno cercato di trovare un possibile legame tra l'inquinamento e il CCR, ed è stata rilevata una possibile influenza sulla mortalità esercitata dalla vicinanza geografica a installazioni pre-1990 (25).

### 1.2.2 Familiarità e sindromi ereditarie

#### Familiarità

La familiarità è un importante fattore di rischio per l'insorgenza del CCR. Si stima che la probabilità di insorgenza del CCR aumenti di 2-3 volte rispetto alla popolazione generale se l'individuo ha almeno 1 parente di primo grado affetto da CCR o da polipi ad alto rischio (26,27). Per quanto riguarda i casi di EOCRC, circa il 20% presenta una storia familiare di CCR (12). Inoltre, la presenza di un EOCRC in un parente di primo grado comporta un rischio quasi triplicato di sviluppare un CCR (27).

#### Sindrome di Lynch

La Sindrome di Lynch è una malattia ereditaria determinata dalla presenza di una variante patogenetica in uno dei 4 principali geni del DNA mismatch repair (MMR): MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Raramente è coinvolto il gene EPCAM la cui delezione causa conseguenti alterazioni genetiche di MSH2 (2). Questa sindrome è la malattia ereditaria più comune tra quelle presenti nei casi di EOCRC e si riscontra in circa un terzo di casi di EOCRC in pazienti con meno di 35 anni (11,12). Si raccomanda lo screening universale per la sindrome di Lynch, in considerazione dei benefici negli outcome che si ottengono alla diagnosi, eseguito tramite PCR oppure, preferibilmente, mediante l'immunoistochimica successivamente confermata con un test genetico (2).

#### Poliposi Adenomatosa Familiare (FAP)

La FAP è una sindrome ereditaria caratterizzata dalla mutazione nella linea germinale del gene APC. Si manifesta con la comparsa di centinaia o migliaia di polipi

adenomatosi nella mucosa colon-rettale. La FAP è associata all'1% di casi CCR (3) e, in media, un individuo affetto da FAP sviluppa un EOCRC intorno ai 40 anni (28). Esistono anche fenotipi attenuati di FAP, in cui sono presenti dai 20 ai 100 polipi, per i quali il paziente sviluppa un CCR, mediamente, intorno ai 55 anni (28). Approssimativamente il 70-80% dei tumori associati a questa sindrome insorge nel colon di sinistra (29). Nella popolazione affetta da FAP lo screening è raccomandato a partire dai 10 anni di età e il trattamento di scelta è la proctocolectomia totale (12).

### Sindrome di Li-Fraumeni

La Sindrome di Li-Fraumeni è una malattia ereditaria caratterizzata dalla mutazione, nella linea germinale, del gene TP53. Questa sindrome è associata ad un elevato rischio di insorgenza di diversi tumori. È responsabile di meno dell'1% dei casi di EOCRC (3,12) ma è stato evidenziato che la mutazione della TP53 nella linea germinale è presente negli EOCRC con una frequenza non trascurabile, anche se si configurano come quadri atipici per la Li-Fraumeni (30).

### Fibrosi cistica

La fibrosi cistica è una malattia genetica causata dalla mutazione biallelica inattivante del gene CFTR ed è stata recentemente accorpata alle sindromi associate ad un aumentato rischio di CCR (3). Nello specifico, il rischio di CCR negli adulti affetti da fibrosi cistica è 5-10 volte maggiore rispetto a quello della popolazione generale (31) e si raccomanda di anticipare lo screening a partire dai 40 anni, età alla quale circa il 25% dei pazienti sviluppa adenomi aggressivi e adenocarcinomi (32).

## **1.3 Prevenzione**

La prevenzione comprende tutte le strategie finalizzate ad evitare l'insorgenza oppure ad effettuare una diagnosi precoce di CCR.

### 1.3.1 Prevenzione primaria

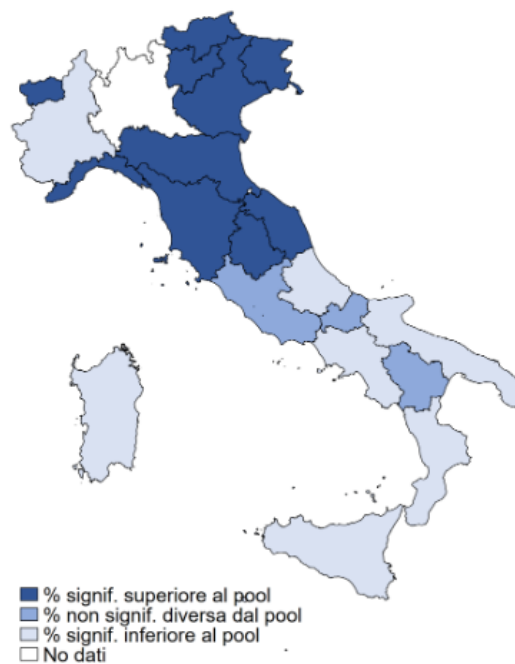
La prevenzione primaria ha come obiettivo quello di ridurre la probabilità di sviluppare il CCR e si basa sulla promozione di una serie di fattori protettivi. Tra questi si consiglia fortemente di limitare il consumo di carne rossa e grassi, e di preferire una dieta ricca di fibre, vegetali e frutta. È stato osservato, in uno studio, che nelle popolazioni prevalentemente vegetariane l'incidenza del CCR è ridotta circa del 30% rispetto alle popolazioni che seguono altri tipi di diete, mentre una dieta costituita da elevate quantità di grassi animali e proteine sembra favorire la trasformazione maligna dei polipi intestinali preesistenti (26). Esiste una forte evidenza del fatto che l'esercizio fisico rappresenta un importante fattore protettivo contro il cancro del colon, mentre questa associazione risulta più debole per il cancro del retto (3,33). È stato condotto anche uno studio che afferma che un programma di esercizio fisico di 3 anni, iniziato subito dopo la chemioterapia adiuvante per il CCR, è associato ad un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia e della sopravvivenza globale (34). Viceversa, uno stile di vita sedentario, e conseguentemente il BMI elevato, rappresenta un forte fattore di rischio (1) (26). Dal punto di vista biologico queste associazioni sono motivate da numerosi meccanismi relativi al BMI, allo stato infiammatorio, all'esposizione a sostanze cancerogene, all'omeostasi del glucosio, ai livelli di vitamina D e alla funzione endoteliale (3,9,35). Tutte le linee guida consigliano fortemente di evitare, o quantomeno di limitare, il consumo di alcol e di astenersi dal fumo di sigaretta (26) (1) (19). L'abbandono dell'abitudine tabagica da oltre 25 anni correla con un rischio significativamente inferiore di CCR rispetto ai fumatori attivi (18). L'aspirina e la metformina, inoltre, potrebbero avere un'attività di prevenzione verso lo sviluppo del CCR: l'aspirina sembrerebbe diminuire il rischio di EOCRC (3,36) e delle basse dosi di metformina sono state associate ad una diminuita prevalenza di adenomi e polipi intestinali (3,37). Recentemente l'uso dell'aspirina è stato associato anche ad una diminuzione del rischio di incidenza delle recidive nei pazienti con CCR caratterizzati da diverse mutazioni della PI3K (38).

### 1.3.2 Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria, invece, è rappresentata dalle metodiche di screening che permettono di identificare precocemente eventuali CCR. La sorveglianza, ad oggi, prevede la ricerca del sangue occulto fecale (RSOF) con cadenza biennale nella popolazione tra i 50 e 69 anni. In alcune regioni d'Italia lo screening è esteso alla popolazione fino a 74 anni e, considerando che circa il 70% dei CCR interessa il sigma e il retto, in Piemonte è previsto, come esame di screening, anche una rettosigmoidoscopia tra i 58 e 60 anni (26). La RSOF è il metodo di screening più accettabile ma ha una bassa sensibilità (2) ma sono in fase di sviluppo dei test del DNA fecale più sensibili rispetto al RSOF con obiettivo di intercettare ancora più

efficientemente le lesioni precancerose (26). In caso di positività al test di screening il paziente viene indirizzato ad una pancoloscopia che permette di individuare la massa neoplastica e di effettuare una biopsia e, quindi, la diagnosi istologica. L'introduzione del programma di screening e il miglioramento delle tecniche diagnostiche hanno permesso di intercettare polipi ad alto rischio di degenerazione in senso maligno o CCR in stadi ancora limitati. In 17 regioni italiane è stata riportata una riduzione dei tassi di incidenza da 104,3 a 89,9 x 100.000 negli uomini e da 64,3 a 58,4 x 100.000 nelle donne tra il 2003 e il 2014 (2). Nello stesso periodo i tassi di mortalità sono diminuiti da 41,1 a 39,2 x 100.000 negli uomini e da 24,6 a 23,1 x 100.000 nelle donne (2). È importante notare che questa tendenza è stata rilevata in tutte le regioni tranne nelle aree del Sud e nelle isole dove, invece, l'incidenza è aumentata e la mortalità è rimasta stabile (2).

Questa differenza potrebbe essere motivata dalla diversa aderenza ai programmi di screening registrata tra le regioni, come mostra la *Figura 1*.



*Figura 1: Copertura dello screening nelle regioni italiane nel 2023-2024 ("Passi", Osservatorio Nazionale Screening)*

Già da alcuni anni molte società scientifiche internazionali suggeriscono di cominciare l'attività di screening di base già a 45 anni (39). Studiando le motivazioni biologiche dietro l'epidemiologia dell'EOCRC si potrebbe stratificare in maniera più precisa la popolazione con meno di 50 anni a rischio per comprendere i sottogruppi più esposti nel programma di monitoraggio (15).

### 1.3.3 Prevenzione nella popolazione a rischio

Ai pazienti affetti da sindromi ereditarie legate ad un aumentato rischio di CCR, come la sindrome di Lynch e la FAP, viene proposto un protocollo di sorveglianza più intensivo e precoce rispetto a quello offerto alla popolazione generale. Per i pazienti affetti da sindrome di Lynch il monitoraggio comincia a 20-25 anni con colonscopie ogni 1-2 anni e non è indicato l'intervento di colectomia profilattica. Nel caso dei pazienti con FAP classica la sorveglianza comincia intorno ai 10-12 anni con colonscopie annuali e generalmente si esegue una colectomia profilattica a 18-20 anni in funzione del numero di polipi (2). Secondo la National Comprehensive Cancer Network i pazienti con sindrome di Lynch dovrebbero seguire protocolli di screening differenziati sulla base di quali mutazioni dei geni del MMR presentano: in caso di mutazione dei geni MLH1, MSH2 o EPCAM la sorveglianza parte dai 20-25 anni con una colonscopia ogni 1-2 anni, in caso di mutazioni di MSH6 o PMS2 la sorveglianza parte dai 30-35 anni con una colonscopia ogni 1-3 anni (40). Anche per la popolazione con storia familiare di CCR è prevista un programma di controllo endoscopico diversificato che parte dai 40 anni e prevede una colonscopia ogni 5-10 anni (2). Altri gruppi di popolazione ad alto rischio per i quali esistono delle raccomandazioni di una sorveglianza precoce sono gli individui di etnia afroamericana (3,41), pazienti con fibrosi cistica (3,31) e pazienti con pregressa irradiatione pelvica (3,42).

## 1.4 Diagnosi

Il processo diagnostico parte dall'anamnesi mirata alla patologia oncologica intestinale che comprende l'indagine e la caratterizzazione di eventuali segni e sintomi, la valutazione dell'esposizione ai fattori di rischio e la raccolta di informazioni riguardo altri eventuali casi di CCR nella famiglia. Dopodiché è necessario eseguire un esame obiettivo, in particolare dell'addome, comprendente anche l'esecuzione di un'esplorazione rettale.

L'esame gold-standard per la diagnosi è la pancolonscopia che permette di studiare tutto il colon, fino al cieco. Qualora non sia possibile eseguire una colonscopia totale si può procedere con una colon-TC a completamento dell'indagine (2). Le linee guida cinesi sulla pratica clinica indicano diversi criteri e raccomandazioni per eseguire correttamente una colonscopia, ponendo l'attenzione anche sulla corretta preparazione dell'intestino, sui training professionali per gli endoscopisti e sull'uso dell'adenoma detection rate (ADR) come marcatore della qualità (43). A coadiuvare la colonscopia, sono attualmente oggetto di studio degli strumenti basati sull'intelligenza artificiale, come i sistemi di computer assisted diagnosis (CAD), che potrebbero assistere gli

endoscopisti nella caratterizzazione delle lesioni (26).

La colonscopia permette di eseguire, durante l'esame stesso, un prelievo biotico sul quale si esegue un esame istologico. La conferma istologica nelle neoplasie del colon dovrebbe essere sempre disponibile prima di procedere con il trattamento chirurgico(2).

In seguito alla diagnosi, la stadiazione viene effettuata con una TC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto al fine di valutare l'estensione locoregionale e a distanza della malattia.

Il dosaggio ematico dei marcatori tumorali CEA e CA 19.9 riveste un ruolo limitato nella diagnosi perché sono poco specifici ma, il loro dosaggio alla diagnosi, in particolare quello del CEA, permette di stimare la gravità del CCR in quanto è direttamente dipendente dall'estensione della malattia. Questi marcatori, inoltre, vengono utilizzati nel follow up dopo il trattamento per monitorare la risposta e ipotizzare possibili riprese di malattia (26).

#### 1.4.1 Diagnosi degli EOCRC

L'EOCRC viene tipicamente diagnosticato negli stadi più avanzati, stadio III e IV (3,44) e, più spesso rispetto ai casi di CCR insorti oltre i 50 anni, presentano metastasi a distanza nel momento della diagnosi (3,45). Questa differenza può essere, in parte, motivata dal fatto che il tempo mediano alla diagnosi è significativamente maggiore rispetto ai pazienti più anziani (128 contro 79 giorni) (46). La mancanza di un programma di screening rivolto alle fasce di età più giovani è uno dei principali fattori legati alle mancate diagnosi negli stadi più precoci (3). L'EOCRC viene generalmente diagnosticato solo in caso di comparsa di una sintomatologia e le presentazioni più frequenti, rispetto ai CCR oltre i 50 anni, sembrano essere la rettorragia e l'addominalgia (47). È stato evidenziato che l'ematochezia può precedere la diagnosi di un intervallo di tempo che va da 6 mesi a 1-2 anni (3,46-48). L'iter diagnostico non deve essere ritardato per il minor sospetto clinico nella popolazione giovane, da parte del paziente o da parte del medico di cure primarie, in presenza di sintomi di allarme come, oltre a rettorragia e addominalgia, le alterazioni dell'alvo con stipsi o diarrea, calo ponderale inspiegato e anemia sideropenica (3,49).

## 1.5 Caratteristiche molecolari e anatomopatologiche

### 1.5.1 Caratteristiche anatomopatologiche

La maggior parte degli EOCRC sono adenocarcinomi, ma uno studio ha notato un ripido aumento dell'incidenza dei casi di tumori neuroendocrini a livello del retto (50). Numerosi studi hanno evidenziato la tendenza degli EOCRC ad interessare, più frequentemente rispetto ai CCR tardivi, il colon distale e il retto (69.0% contro 57.7%) (3,4,46), e nei pazienti tra 35 e 39 anni il 32% degli EOCRC si concentra nel retto (4). Oltre al ritardo nella diagnosi già precedentemente citato, il fatto che gli EOCRC vengano spesso diagnosticati ad uno stadio già avanzato potrebbe dipendere anche da alcune caratteristiche anatomopatologiche più frequenti negli EOCRC che determinano la sua rapida trasformazione neoplastica e capacità metastatica (3). Gli EOCRC si mostrano spesso come tumori di alto grado (scarsamente differenziati), con maggiore frequenza di invasione perineurale (3,10,51), di invasione linfovascolare e un pattern di crescita infiltrativo (44). Inoltre, sempre rispetto ai CCR tardivi, sono caratterizzati più frequentemente da un aspetto istologico mucinoso e con cellule ad anello con castone (rispettivamente di 15.7% contro 11,5% e di 3.8% contro 0.8%) (3,52). Un'altra particolarità degli EOCRC, evidenziata da uno studio coreano, è quella di essere più frequentemente associati a metastasi a 4 o più linfonodi, configurandosi come N2 nella stadiazione del parametro N del TNM (26.4% vs 19.3% della coorte della mezza età,  $P < 0.001$ ) (53). In generale gli EOCRC presentano delle caratteristiche patologiche associate ad un comportamento aggressivo (44) e sono associati ad una percentuale maggiore di tumori sincroni e metacroni, e una tendenza maggiore allo sviluppo di polipi intestinali (3,54).

### 1.5.2 Profilo molecolare

Sembrerebbero esserci anche delle importanti differenze tra gli EOCRC e i CCR tardivi riguardo il profilo molecolare delle lesioni ma, ad oggi, gli studi mostrano risultati ancora troppo eterogenei.

Sono noti diversi meccanismi molecolari che portano all'insorgenza del CCR (3,12,55,56):

#### Instabilità cromosomica (CIN)

La CIN rappresenta la via classica di insorgenza del CCR ed è caratterizzata dal verificarsi di mutazioni attivanti alcuni oncogeni e delezioni di alcuni geni soppressori (3). In particolare, il primo evento è rappresentato dalla mutazione "loss of function" di APC che causa la formazione di foci di cripte ghiandolari aberranti. In seguito, si accumulano ulteriori mutazioni su geni come KRAS e TP53 che portano alla

trasformazione in adenocarcinoma (3,15). Il processo di carcinogenesi alla base di queste forme, che descrive l'evoluzione dall'adenoma all'adenocarcinoma, rappresenta la via più frequentemente implicata nello sviluppo dei CCR (75-80% dei casi) (3,57).

I meccanismi che sottendono la CIN, però, sembrano differire tra gli EOCRC e i CCR tardivi: nei tumori CIN tardivi si verifica spesso una perdita di loci contenenti SMAD4, DCC e APC mentre i CIN EOCRC acquisiscono i loci contenenti BMPR1A e subunità regolatrici dell'AMP-chinasi, e perdono i loci contenenti i fattori di trascrizione FOX e TJP2 (3,58). Questa differenza genetica potrebbe avere un risvolto terapeutico importante, suggerendo la possibilità di trattare, in futuro, questo sottogruppo di tumori tramite una terapia a bersaglio molecolare con un inibitore dell'AMP chinasi (58).

#### Instabilità microsatellitare

L'instabilità microsatellitare è una via di carcinogenesi in cui si verifica l'accumulo di errori durante la replicazione del DNA a causa di un'alterazione dei geni del MMR secondaria a delle mutazioni germinali o somatiche, oppure all'ipermetilazione del promotore di MLH1. Circa il 10% dei CCR sporadici è associato all'ipermetilazione di MLH1 e, in questi casi, spesso, si riscontra un'associazione con la mutazione V600E di BRAF (3,59). Per via delle implicazioni terapeutiche è raccomandato eseguire un test immunoistochimico per i geni del MMR o il test molecolare dell'MSI ad ogni diagnosi di CCR (59), in riferimento alla possibilità di utilizzare i farmaci checkpoint inibitori (3,60). Uno studio, incentrato sulle caratteristiche molecolari degli EOCRC in pazienti con meno di 40 anni, ha rilevato un'elevata frequenza di forme legate all'alta instabilità microsatellitare (MSI-H), del 29.4% (55). In realtà, in generale negli EOCRC, l'MSI sembra essere presente in proporzioni molto variabili (dal 19.7% al 41.0%) (3,61). Questo sottogruppo di CCR sembra interessare frequentemente il colon di destra, ha un aspetto istologico mucinoso, presenta una normale espressione di p53, è caratterizzato da una frequenza maggiore di tumori sincroni e metacroni, e ha generalmente una prognosi migliore rispetto ai CCR con stabilità microsatellitare (3,54,55). Negli EOCRC l'instabilità microsatellitare sembra essere causata

soprattutto dalla sindrome di Lynch (3,62). È importante tenere in considerazione, inoltre, che alcuni fattori ambientali sono in grado di indurre cambiamenti epigenetici attraverso l'ipermetilazione dei geni del MMR fino a causare un fenotipo MSI-H (3,55,63).

#### Ipermetilazione delle isole CpG (CIMP)

L'ipermetilazione delle isole CpG è un processo che porta al silenziamento di alcuni geni soppressori favorendo lo sviluppo del CCR. Pare che questa alterazione sia associata anche al fumo di sigaretta (18).

#### Alterazioni di altre pathway cellulari

Ulteriori vie di carcinogenesi derivano dall'alterazione di altre pathway intracellulari, tra cui quella della TNF-R1 che media l'infiammazione e regola i processi di differenziazione, proliferazione e apoptosi cellulare (3,56), oppure il deficit di NRF2 che provoca uno stress ossidativo promotore dello sviluppo di alcuni EOCRC (3,49).

Esistono numerosi studi che hanno tentato di delineare delle statistiche riguardo la differenza di incidenza delle mutazioni di KRAS, NRAS e V600E di BRAF tra gli EOCRC e i CCR tardivi ottenendo dei risultati contrastanti (3,15,56,59,60):

- Non sembrerebbe esserci una differenza legata all'età di insorgenza riguardo le mutazioni dei codoni 12 e 13 di KRAS (3).
- Uno studio ha indicato che le mutazioni V600E di BRAF sono 4 volte più comuni (12% contro 3%) negli EOCRC rispetto ai CCR tardivi (58), in contraddizione con altri studi (3). Questi tumori caratterizzati dalla mutazione V600E di BRAF si presentano più frequentemente in IV stadio e hanno una scarsa differenziazione istologica (3,61).
- Altri studi hanno evidenziato come negli EOCRC ci sia più spesso un'overespressione delle vie cellulari dell'EGFR, del VEGF e di WNT, forme in cui è possibile ottenere un beneficio tramite gli anticorpi monoclonali anti-VEGF e anti-EGFR (58,62).

- Un altro studio, invece, concentrandosi solo su casi metastatici, ha confrontato le diverse incidenze di queste mutazioni tra EOCRC e CCR tardivo ed è risultato che KRAS era presente nel 50.3% dei casi di EOCRC contro il 56.4% dei casi di CCR tardivo, NRAS nel 6.1% di EOCRC contro il 5.5% dei CCR tardivi, BRAF nel 10.9% degli EOCRC contro il 4.5% dei CCR tardivi, PIK3CA nel 13.3% degli EOCRC contro il 12.7% dei CCR tardivi e BRAF V600E presente nel 8.8% degli EOCRC rispetto all'1.8% dei CCR tardivi (3,63). Nello stesso studio le mutazioni della via del WNT sono risultate più comuni nei CCR tardivi (100% contro 69.4%,  $p < 0.0001$ ) ed erano lievemente più frequenti le alterazioni della via della p53 negli EOCRC (85.2% contro 81.2%,  $p = 0.499$ ) (3,63).

Le differenze nell'assetto mutazionale tra EOCRC e CCR tardivi ad oggi ipotizzate sono riassunte nella *Tabella 2* ma questa incertezza nella letteratura e la discordanza tra i vari studi testimonia la grande complessità molecolare degli EOCRC e la necessità di approfondire ulteriormente questi aspetti genetici-molecolari.

|                          | mEOCRC | mLOCRC |
|--------------------------|--------|--------|
| PIK3CA                   | ↑      |        |
| P53                      | ↑      |        |
| Wnt                      |        | ↑      |
| APC                      |        | ↑      |
| SMAD4                    |        | ↑      |
| DCC                      |        | ↑      |
| Codons 12 and 13 of KRAS | =      | =      |
| NRAS                     | ?      | ?      |
| KRAS                     | ?      | ?      |
| BRAF V600E               | ?      | ?      |
| BRAF                     | ?      | ?      |

*Tabella 2: Differenze nella frequenza di diverse mutazioni tra EOCRC e CCR tardivi (3)*

## 1.6 Trattamento

Gli EOCRC non differiscono rispetto ai CCR tardivi per quanto riguarda le linee guida di trattamento che appaiono descritte in *Figura 2*, *Figura 3*, *Figura 4*. Gli individui più giovani hanno, però, generalmente, un miglior performance status e meno comorbidità rispetto ai pazienti più anziani e questo influenza le decisioni terapeutiche (3). I pazienti con EOCRC hanno più possibilità di ricevere dei trattamenti aggressivi tra terapie sistemiche e radioterapia (3,64–66). Un'analisi del 2022 ha mostrato che gli EOCRC ricevono più linee di chemioterapia e ricevono più trattamenti chirurgici rispetto ai CCR tardivi (3,64), così come più frequentemente vengono trattati anche con resezioni chirurgiche delle sedi metastatiche o con regimi chemioterapici a tre farmaci (3,67).

### 1.6.1 Chirurgia, terapia adiuvante e terapia neoadiuvante

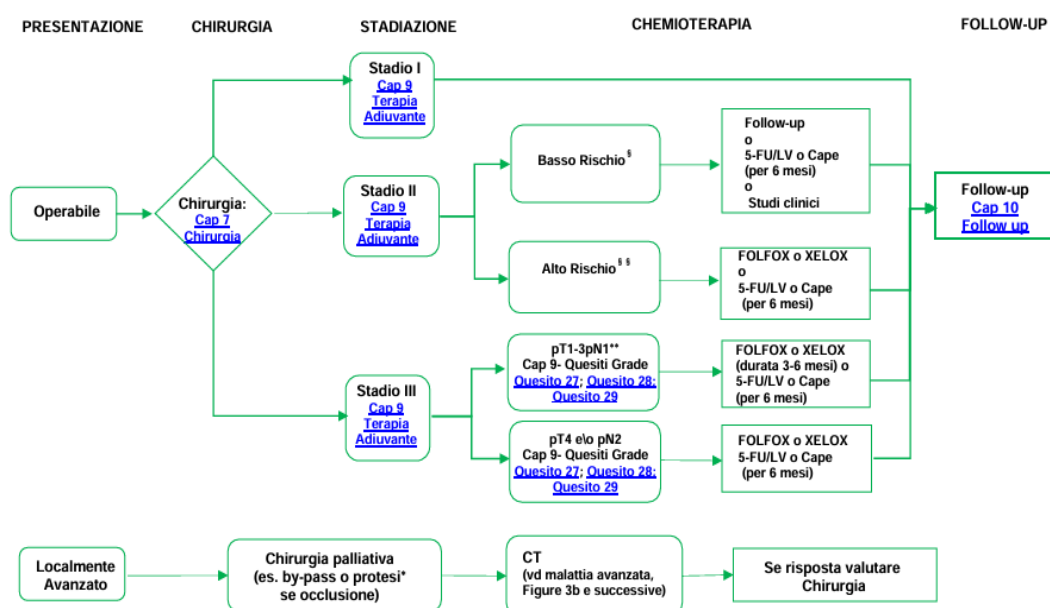


Figura 2: Flowchart malattia non metastatica (linee guida AIOM 2020) (2)

## Colon

La chirurgia è la principale opzione terapeutica con intento curativo nei CCR e dovrebbe puntare ad ottenere un margine prossimale e distale libero da malattia di

almeno 5 cm (2). Nel carcinoma del colon l'intervento può essere un'emicolectomia destra, un'emicolectomia di sinistra, una colectomia del trasverso o una sigmoidectomia a seconda della localizzazione della lesione. Nelle resezioni coliche di destra e del colon trasverso si effettua la legatura dei vasi ileocolici, colici destri o colici medi. Nelle resezioni sinistre si esegue una legatura dei peduncoli colico sinistro e sigmoidei. Nelle sigmoidectomie si lega l'arteria mesenterica inferiore. Oltre alla resezione del segmento colico, si esegue una linfadenectomia regionale, con la rimozione di almeno 12 linfonodi per una corretta stadiazione, e una rimozione del mesentere corrispondente al segmento colico interessato (2).

Nei carcinomi del colon in stadio II trattati chirurgicamente si valutano alcuni parametri che permettono di stratificare i pazienti in due gruppi: pazienti con malattia a basso rischio e pazienti con malattia ad alto rischio. I fattori di alto rischio sono: numero di linfonodi < 12, G3, invasione vascolare o linfatica o perineurale, esordio clinico con perforazione o occlusione, T4. I pazienti che hanno almeno uno dei seguenti fattori di rischio vengono indirizzati alla chemioterapia adiuvante, come mostrato in *Figura 2* (2,68).

Tutti i pazienti con carcinoma del colon in stadio III trattati chirurgicamente vengono trattati ulteriormente con la chemioterapia adiuvante (2,69).

## Retto

Nei carcinomi del retto esistono diverse possibilità chirurgiche a seconda, soprattutto, della distanza della neoplasia dal margine anale.

Quando è interessato il retto extraperitoneale, senza interessamento dei muscoli sfinteriali, l'opzione terapeutica di prima scelta è l'escissione totale del mesoretto (Total Mesorectal Excision, TME) spesso associata ad un confezionamento di una stomia temporanea per ridurre il rischio di deiscenza anastomotica (2,70).

Nelle neoplasie T2N0 del retto basso, che si trovano a meno di 4 cm dal margine anale, l'intervento standard è l'amputazione addomino-perineale (intervento di Miles) con colostomia definitiva. I pazienti candidati all'intervento di Miles possono essere trattati con la chemioradioterapia neoadiuvante fino eventualmente ad ottenere una

risposta completa. In questi sottogruppi di pazienti l'escissione locale o il non operative management possono diventare delle alternative all'intervento di Miles (2,71).

Nelle neoplasie del retto extraperitoneali in stadio II e III resecabili si raccomanda una chemioradioterapia neoadiuvante e una chemioterapia adiuvante, oppure il trattamento chemioradioterapico adiuvante se non è stato eseguito nel contesto neoadiuvante (2).

Dopo lo studio RAPIDO, lo standard del trattamento del tumore del retto localmente avanzato ad alto rischio è rappresentato dalla terapia neoadiuvante totale (Total Neoadjuvant Therapy, TNT) (72). La TNT prevede la somministrazione di tutta la terapia sistemica e radioterapica prima di eseguire l'intervento chirurgico e questo tipo di approccio ha determinato un miglior controllo della malattia, maggiori tassi di risposta completa e una migliore aderenza alla chemioterapia (72) (73).

In casi selezionati è possibile eseguire la sola resezione endoscopica mucosale (EMR) o la dissezione sottomucosa endoscopica (ESD) nei tumori più limitati sia del colon sia del retto (2,74).

## 1.6.2 Terapia medica nella malattia metastatica

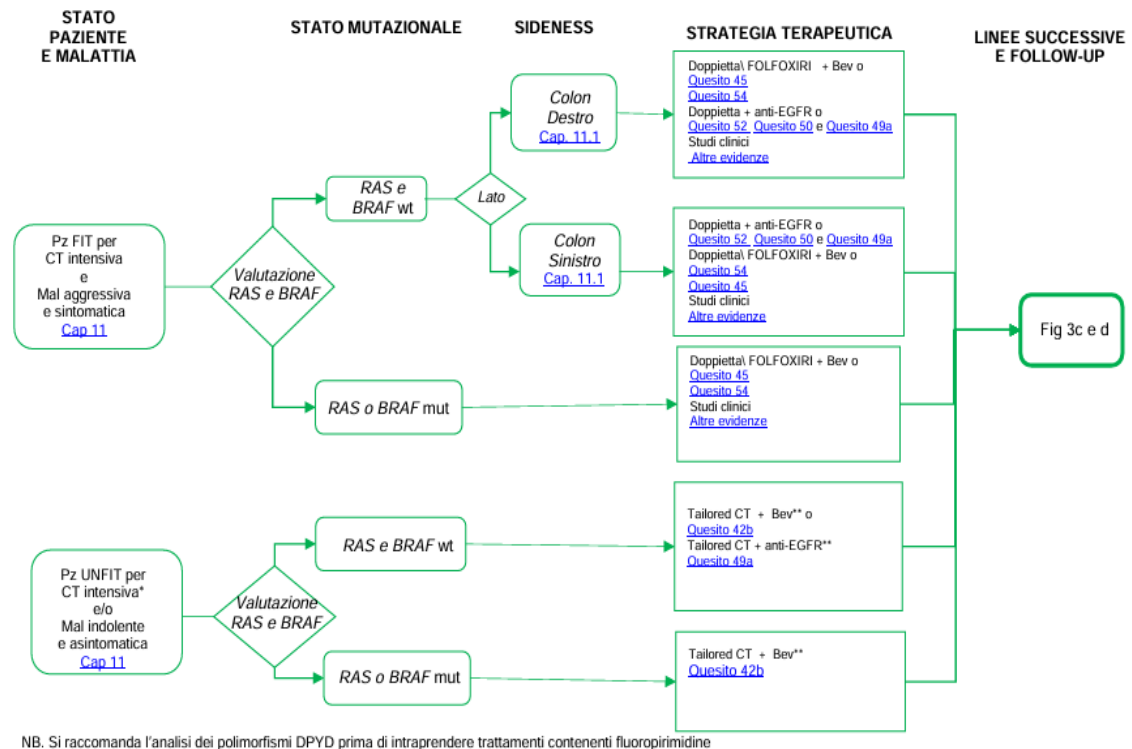


Figura 3: Flowchart malattia metastatica non resecabile (linee guida AIOM 2020) (2)

Nei pazienti con cancro metastatico (*Figura 3*) è necessario caratterizzare il profilo molecolare mediante NGS (next generation sequencing), in particolare è fondamentale valutare lo stato mutazionale di KRAS, NRAS, BRAF e i geni del MMR, per poter ottimizzare la scelta del trattamento medico (3,75).

### I linea

Per i pazienti con CCR metastatico in cui è integro il sistema del MMR ma è presente una mutazione su RAS o BRAF la chemioterapia standard di I linea si basa generalmente su combinazioni di fluoro-pirimidine, oxaliplatino o irinotecano, con bevacizumab (3,75).

Il sottogruppo di pazienti che presentano un deficit del sistema MMR beneficia della terapia di I linea con i farmaci checkpoint-inibitori (3,76,77). La terapia con

pembrolizumab, in questi pazienti, ha dimostrato di essere associata a delle risposte cliniche durature, con una sopravvivenza globale più di 2 volte maggiore rispetto alla chemioterapia di I linea (78). Nei pazienti con MMR alterato, che non hanno ricevuto un precedente trattamento sistemico, si è notato un miglioramento della sopravvivenza libera da progressione grazie alla terapia con nivolumab e ipilimumab rispetto alla chemioterapia (79).

I pazienti con un performance status adeguato dovrebbero ricevere una doppia chemioterapia con oxaliplatino o l'irinotecano o lo schema FOLFOXIRI, composto da 5-fluorouracile (5FU), acido folinico (LV), oxaliplatino e irinotecano, per il quale è stato dimostrato, in alcuni pazienti, l'ottenimento di un maggior restringimento tumorale e un miglioramento della sopravvivenza rispetto allo schema FOLFIRI composto da 5FU, LV e irinotecano (sopravvivenza libera da progressione di 9.8 contro 6.9 mesi e overall survival di 22.6 contro 16,7 mesi) (3,80).

Nel sottogruppo di pazienti con mutazione V600E di BRAF la I linea di trattamento è rappresentata, solitamente, dallo schema FOLFOX con bevacizumab (3,81) ma lo schema FOLFOXIRI, eventualmente associato al bevacizumab, rimane una possibile alternativa in questi pazienti con forme metastatiche, BRAF mutate, del colon di destra (3,82). Nel 2025 il trial di fase III dello studio BREAKWATER ha confrontato l'uso della combinazione encorafenib e cetuximab con o senza chemioterapia (oxaliplatino, 5-FU, acido folinico) rispetto agli schemi classici di chemioterapia (FOLFOX e FOLFOXIRI) nei pazienti con BRAF mutato. Da questo confronto si evince che l'associazione della target therapy alla chemioterapia di I linea determina un beneficio notevole e potrebbe attenuare i meccanismi di resistenza ai trattamenti a bersaglio molecolare (83).

## II linea

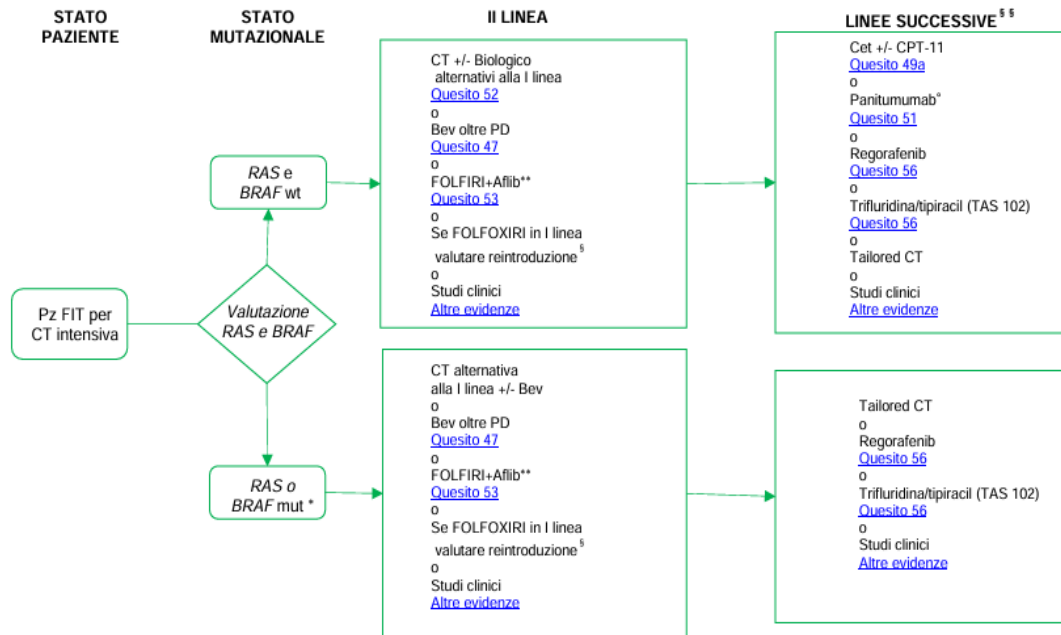


Figura 4: Flowchart malattia metastatica per II linea di trattamento e successive (linee guida AIOM 2020) (2)

I pazienti con un buon performance status che subiscono una progressione durante la terapia di I linea vengono indirizzati al trattamento di II linea (Figura 4), e l'opzione standard, ad oggi, prevede un cambio da una I linea di oxaliplatino ad un regime di irinotecano di II linea o viceversa (3). Per il sottogruppo di pazienti con mutazione V600E di BRAF con progressione di malattia, invece, un trial del 2019 ha mostrato un effetto positivo sulla sopravvivenza grazie alla combinazione di encorafenib (inibitore di BRAF) e cetuximab (inibitore di EGFR) (3,84). I farmaci anti-EGFR possono essere presi in considerazione dopo aver escluso la presenza di mutazioni del gene RAS (3,75), le quali conferiscono una resistenza al trattamento con anticorpi anti-EGFR (3,85).

## III linea e linee successive

I pazienti che necessitano di un trattamento oltre la II linea (Figura 4), se le condizioni cliniche sono permissive e non sono presenti controindicazioni, ricevono una terapia orale con TAS-102 in associazione a bevacizumab o regorafenib, i quali hanno dimostrato di riuscire ad ottenere un aumento della sopravvivenza (3,86). Nei pazienti

con CCR metastatico RAS e BRAF wild type è stato dimostrato il possibile beneficio ottenuto tramite il rechallenge di terapia anti-EGFR. In particolare, lo studio Cricket ha dimostrato la potenziale efficacia del rechallenge in pazienti precedentemente responsivi, lo studio CHRONOS ha introdotto l'utilizzo della biopsia liquida (ctDNA) per individuare i candidati a tale trattamento, e lo studio PARERE ha confermato il beneficio di questo approccio rispetto alle terapie standard di III linea (87–89).

A ulteriore progressione, esiste anche la possibilità di utilizzare fruquintinib, nei casi metastatici refrattari agli altri trattamenti (90).

In conclusione, a seconda del profilo genetico del tumore, si possono proporre diversi possibili trattamenti personalizzati ma sono necessari ulteriori studi per poter comprendere le peculiarità biologiche degli EOCRC e stilare degli algoritmi terapeutici specifici (3).

## **1.7 Prognosi**

L'età del paziente non sembra essere un fattore predittivo della sopravvivenza globale (3,67) considerando che esistono numerosi studi con risultati contrastanti in termini di prognosi. Uno studio effettuato su un campione di oltre 60.000 pazienti con CCR metastatico afferma che l'overall survival è migliore nei casi di EOCRC (3,91) e alcuni studi hanno osservato che i pazienti con EOCRC sembrerebbero avere una sopravvivenza libera da progressione migliore nella I linea di trattamento, di 16,2 mesi rispetto a 11,3 mesi dei CCR tardivi (3,64). Al contrario, uno studio condotto su quasi 400 pazienti ha evidenziato una sopravvivenza libera da progressione nella I linea di trattamento migliore per la coorte di pazienti con CCR tardivi, con un rapporto di rischio di 1.96, senza sostanziali differenze in termini di mortalità (92). In uno studio che ha preso in considerazione casi di EOCRC in una popolazione estremamente giovane, tra i 7 e i 19 anni, lo stadio avanzato e l'aspetto mucinoso all'istologico erano forti predittori di una prognosi negativa, con una sopravvivenza stadio-specifica a 10 anni intorno al 67% nel I stadio, 38% nel II stadio, 28% nel III stadio, 7% nel IV stadio (24). Un altro studio, che ha diviso il campione in una fascia

di età di 18-35 e in una di 36-75, afferma che il gruppo più giovane ha avuto dei risultati peggiori in termini di sopravvivenza a 5 anni, sopravvivenza cancro-specifica e sopravvivenza libera da malattia (93), tuttavia la prognosi sembra migliorare nei pazienti con meno di 40 anni che sopravvivono oltre i primi 20 mesi dalla chirurgia (94).

Secondo molti autori la prognosi peggiore di molti casi di EOCRC è motivata, in parte, dalle altre caratteristiche tipiche, come l'alto grado istologico e l'aspetto con cellule ad anello con castone (3,93,94), mentre l'alta mortalità dei CCR tardivi, rilevata in altri studi, è attribuita anche alle comorbidità e alla ridotta tolleranza alla chemioterapia (3). Nonostante la diagnosi più frequente ad uno stadio avanzato e una peggiore sopravvivenza cancro-specifica osservata negli EOCRC (81.2% rispetto a 87.8%), non sono state rilevate delle differenze significative nel tasso di recidiva dopo la chirurgia radicale (3,53).

Anche le caratteristiche molecolari influenzano il tasso di sopravvivenza. Uno studio cinese incentrato sugli EOCRC ha mostrato che l'alterazione dei geni implicati nella via del WNT è associata ad una prognosi migliore (26.0 mesi rispetto a 16,4 mesi) in particolar modo i casi con la mutazione di APC (62). Al contrario, i pazienti che hanno presentato casi con mutazioni dei geni implicati nella via del TGF- $\beta$  hanno mostrato una prognosi peggiore (15.7 contro 21.8 mesi), così come i pazienti con la mutazione V600E di BRAF (13.3 mesi rispetto a 24.7 mesi nei pazienti senza questa mutazione) (62), già nota come fattore prognostico sfavorevole nei CCR (3,95). La presenza della sindrome di Lynch rappresenta un fattore prognostico positivo rispetto ai CCR sporadici e offre la possibilità di ottenere una risposta positiva all'immunoterapia (3,96,97).

Altre variabili sono state associate ad una maggiore mortalità, come l'etnia afroamericana, il sesso maschile e la localizzazione del CCR nel colon di destra (91).

## **1.8 Razionale dello studio**

Come già annunciato, gli EOCRC sono delle patologie per le quali si pronostica un aumento del tasso di incidenza e, secondo un'analisi dell'American Cancer Society, stiamo assistendo ad un incremento costante della mortalità stimato intorno all'1%

annuo dal 2004 (3,45). Nonostante questi dati epidemiologici concordi sull'aumento progressivo dell'incidenza e della mortalità, i dati su alcune caratteristiche relative agli EOCRC, ad oggi, rimangono eterogenei e contrastanti. Questo confronto, quindi, vorrebbe contribuire a rilevare eventuali differenze, o analogie, tra gli EOCRC e i CCR diagnosticati oltre i 50 anni di età con l'intento di:

- individuare i fattori di rischio e le comorbidità che correlano maggiormente con gli EOCRC per stratificare la popolazione giovane in base al rischio di insorgenza di questa malattia ed ipotizzare di includere il sottogruppo più esposto al rischio in un programma di sorveglianza.
- Individuare i sintomi di allarme che sono più frequentemente presenti come quadro clinico d'esordio negli EOCRC in modo da poterli riconoscere più rapidamente e permettere una diagnosi precoce.
- Approfondire la natura, l'assetto molecolare e il comportamento biologico degli EOCRC per ideare delle terapie mirate.
- Studiare l'andamento della risposta ai trattamenti proposti in modo da elaborare degli algoritmi terapeutici specifici per gli EOCRC che possano migliorare i tassi di sopravvivenza.

## **2. MATERIALI E METODI**

### **2.1 Disegno dello studio**

Si tratta di uno studio osservazionale retrospettivo in cui sono stati raccolti dati anamnestici, clinico-patologici e terapeutici di pazienti trattati presso il Centro Oncologico Modenese tra il 2015 e il 2025. I pazienti presi in esame sono stati suddivisi in 3 sottogruppi sulla base dell'età al momento della diagnosi: i pazienti con diagnosi prima dei 50 anni, i pazienti con diagnosi tra 51 e 74 anni, e i pazienti con diagnosi oltre i 75 anni. Per poter raccogliere le informazioni necessarie allo studio sono state utilizzate, come fonti, le cartelle cliniche, le dimissioni del Day Hospital, le schede anamnestiche e i referti di Anatomia Patologica conservati elettronicamente nel sistema COM-NET.

## 2.2 Variabili

### 2.2.1 Variabili relative al paziente

I dati raccolti, riguardanti ogni paziente, comprendono:

- sesso
- età
- fattori di rischio
- comorbidità preesistenti

### 2.2.2 Variabili relative alla malattia

Le caratteristiche del tumore che sono state prese in considerazione sono:

- sintomi all'esordio.
- Data della diagnosi della malattia ed eventuale data della diagnosi della malattia metastatica.
- Sede del tumore primitivo.
- Sede delle metastasi alla diagnosi.
- Parametro T e parametro N.
- Stadío.
- Grading istologico.
- La presenza dell'infiltrato tumorale, dei depositi peritumorali, del budding tumorale, di invasione vascolare, di invasione perineurale.
- Lo stato mutazionale di KRAS, NRAS, BRAF, mutazioni non comuni (PI3K, MGMT, FGFR, HER2, POLE) e del MMR.
- L'istotipo.
- La presenza di lesioni sincrone o metacrone.

### 2.2.3 Variabili relative al trattamento

Le variabili relative al trattamento che sono state prese in esame sono:

- la data della resezione chirurgica sul tumore primitivo (se effettuata).
- Lo schema di terapia adiuvante (se effettuata) con la data di inizio e di fine del trattamento.
- L'eventuale recidiva con la relativa sede.
- La data della chirurgia/termoablazione delle metastasi (se effettuata).
- Gli schemi di chemioterapia con la data di inizio e di fine della terapia per ogni linea di trattamento e le relative "best response" con la data e la sede dell'eventuale diagnosi di progressione di malattia (Progressive Disease, PD).
- Data di decesso o data dell'ultima visita del follow-up nei pazienti ancora in vita.

### **2.3 Metodologia statistica**

In considerazione della natura osservazionale, e non interventistica, dello studio, le analisi saranno di tipo descrittivo ed esplorativo, con l'intento di generare delle statistiche a partire dai dati provenienti dalla reale pratica clinica. Gli endpoint tempo-dipendenti come la sopravvivenza globale (Overall Survival, OS), la sopravvivenza libera da progressione (Progression-Free Survival, PFS), e la sopravvivenza libera da malattia (Disease-Free Survival, DFS), saranno analizzate mediante il metodo di Kaplan-Meier.

Gli intervalli di confidenza sono riportati al livello del 95% e la soglia di significatività statistica è stata fissata al valore di 0,05. Riguardo il campione raccolto, sono stati registrati i pazienti con diagnosi di CCR trattati presso il Centro Oncologico Modenese durante un periodo di tempo prestabilito (2015-2025).

## 2.4 Obiettivi

L'obiettivo dello studio è confrontare, tra le diverse fasce di età:

- Le differenze statistiche negli elementi anamnestici tra i fattori di rischio, i sintomi all'esordio e le comorbidità preesistenti per individuare i gruppi associati al rischio maggiore di EOCRC.
- Le divergenze statistiche riguardanti le caratteristiche della malattia, in particolare lo stadio alla diagnosi e le variabili anatomico-patologiche con annesso il fenotipo molecolare.
- Le differenze nei tassi di sopravvivenza per studiare l'aggressività degli EOCRC e la risposta media ai trattamenti proposti. In particolare, gli outcome calcolati saranno:
  - La sopravvivenza globale (OS): definita come il tempo che intercorre tra la diagnosi di CCR e il decesso.
  - La sopravvivenza libera da progressione (PFS) per ogni linea di trattamento: definita come il tempo che intercorre tra l'inizio di un trattamento e la data in cui viene accertata la progressione della malattia.
  - La sopravvivenza libera da malattia (DFS): definita come il tempo che intercorre tra l'inizio di un trattamento con intento curativo e la data in cui viene accertata la recidiva.

## 3 RISULTATI

### 3.1 Caratteristiche generali

Il campione dello studio comprende 253 pazienti, di cui 141 maschi (55,73%) e 112 femmine (44,27%). Questo campione è suddiviso in 56 pazienti con diagnosi di CCR prima dei 50 anni (EOCRC), 47 pazienti con diagnosi di CCR ricevuta tra i 51 e 74 anni, e 150 pazienti con diagnosi di CCR ricevuta oltre i 75 anni (*Figura 5*).

L'età media nelle tre coorti è rispettivamente di 46 anni, 56 anni e 83 anni. Il 51,7% è insorto a livello del colon di sinistra, il 40,1% a livello del colon di destra e il 7,9% a livello del trasverso (Figura 6). Il 90,9% dei casi è rappresentato da adenocarcinomi, è presente 1 caso di carcinoma neuroendocrino e 3 casi con aspetto mucinoso (Figura 7). Il 54,5% dei pazienti sono ancora in vita al momento della raccolta dati.

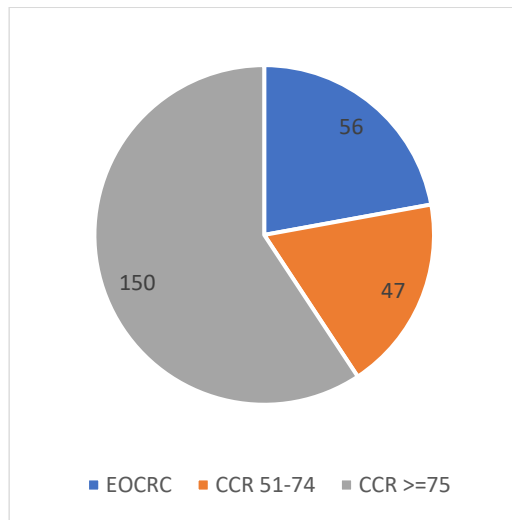


Figura 5: Coorti del campione

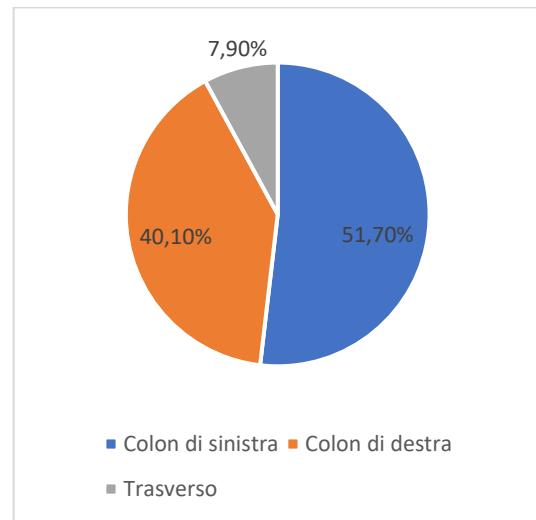


Figura 6: Localizzazione

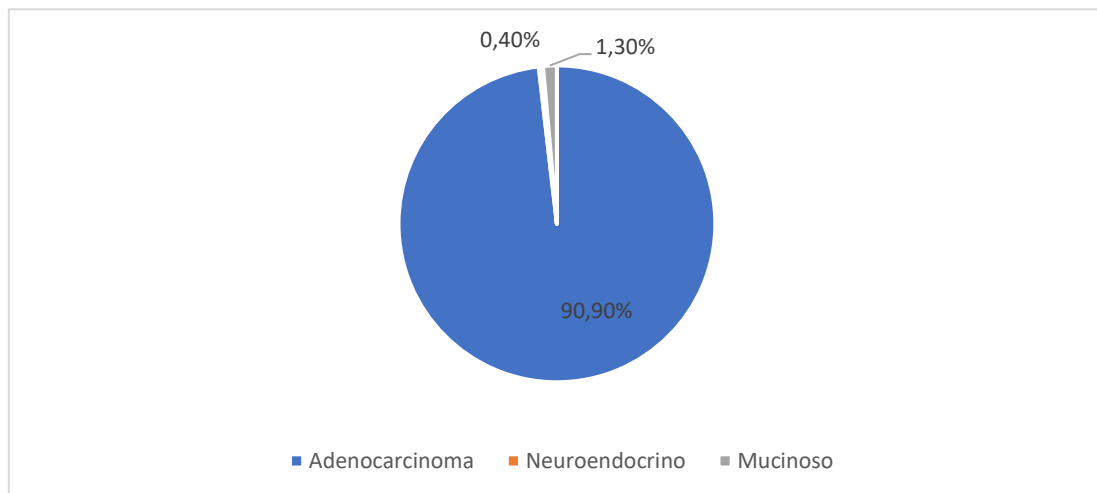


Figura 7: Istotipo

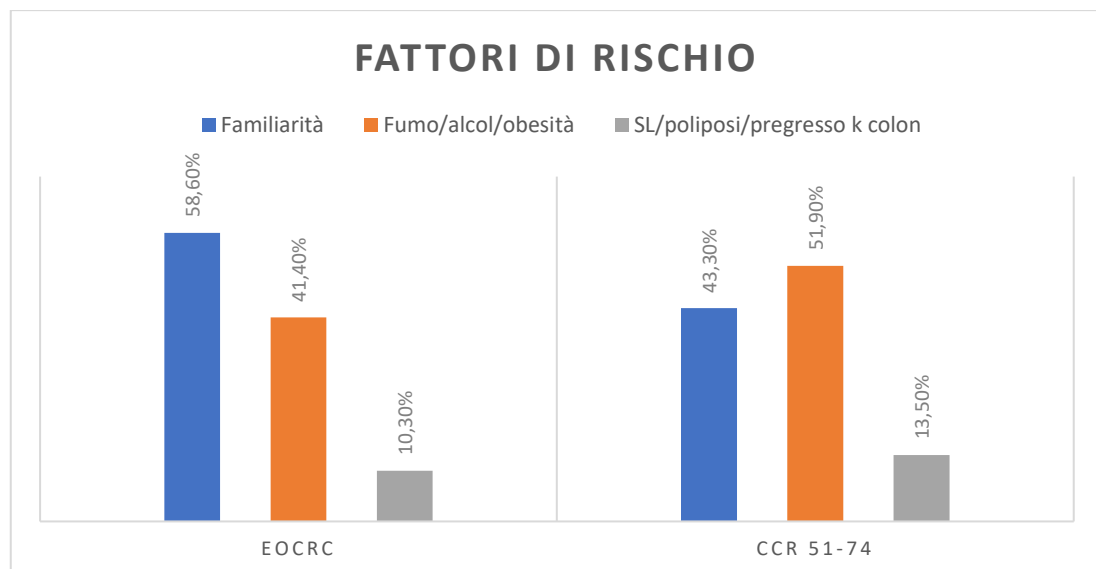
### 3.2 Caratteristiche anamnestiche e sintomatologia all'esordio nei pazienti con EOCRC e CCR 51-74 anni

Nella coorte degli EOCRC la popolazione femminile rappresenta il 39,3% del totale e quella maschile il 60,7%. Nella coorte dei CCR 51-74 anni la popolazione femminile costituisce il 44,7% del gruppo e quella maschile il 55,3% (OR = 0,80; IC95%: 0,36-1,76; p = 0,58).

È stata accertata una familiarità nel 58,6% dei casi di EOCRC e nel 43,3% dei casi di CCR 51-74 anni (OR = 1,85; IC95%: 0,66-5,21; p-value: 0,24).

Prendendo in esame anche gli altri principali fattori di rischio, ovvero fumo alcol e obesità, si è rilevata una frequenza numericamente maggiore, ma senza significatività statistica, nella coorte dei CCR 51-74: in anamnesi è stata rilevata la presenza di almeno uno di questi fattori di rischio nel 51,9% dei casi di CCR 51-74 anni rispetto al 41,4% degli EOCRC (OR = 0,66; IC95%: 0,23-1,89; p = 0,43).

La sindrome di Lynch, la poliposi intestinale e il pregresso carcinoma del colon risultano assenti nel 89,7% dei casi di EOCRC e nel 86,5% dei casi di CCR 51-74 anni (OR = 0,74; IC95%: 0,16-3,38; p = 0,69). Il confronto visivo tra le percentuali dei fattori di rischio è mostrato in *Figura 8*.

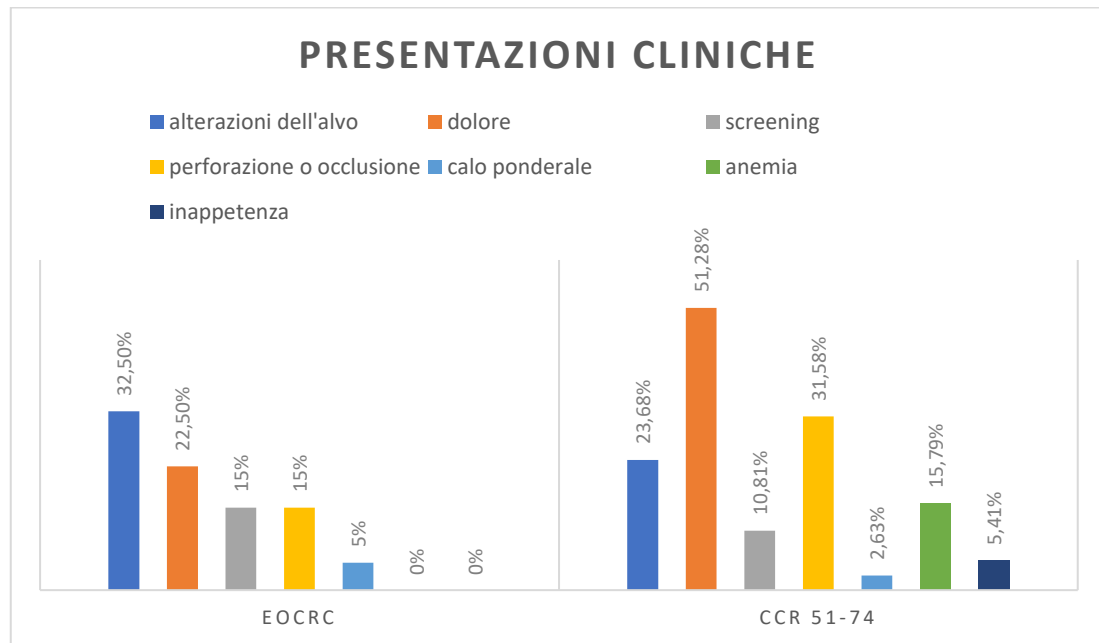


*Figura 8: Fattori di rischio nelle due coorti a confronto*

Le alterazioni dell'alvo risultano essere la sintomatologia più frequente (*Figura 9*), tra quelle indagate in maniera specifica, all'interno del gruppo di EOCRC (32,5%) e sono state rilevate nel 23,68% dei CCR 51-74 anni (OR = 1,55; IC95%: 0,57-4,21; p = 0,39). Nella coorte di CCR tra 51-74 anni il sintomo più frequente è stato il dolore, inteso nella maggior parte dei casi come addominalgia con una frequenza di 51,28%, ed è stato osservato più frequentemente rispetto agli EOCRC (OR = 0,28; IC95%: 0,10-0,73; p = 0,009).

I casi rilevati tramite lo screening, nel gruppo di pazienti con età intermedia, sono il 10,81%.

La seconda presentazione più frequente nei pazienti con CCR 51-74 anni sono le emergenze chirurgiche, perforazione o occlusione, per il 31,58% del totale. Queste presentazioni potrebbero essere meno frequenti negli EOCRC, dove rappresentano il 15% degli esordi clinici (OR = 0,38; IC95%: 0,13-1,15; p = 0,09).



*Figura 9: Presentazioni cliniche nelle due coorti a confronto*

In queste due coorti non è risultata significativa la presenza di comorbidità preesistenti tra quelle indagate.

### 3.3 Caratteristiche anamnestiche e sintomatologia all'esordio nei pazienti con EOCRC e CCR oltre 75 anni

La popolazione femminile rappresenta il 46% e quella maschile il 54% della coorte dei CCR oltre 75 anni (OR = 0,76 confrontando il gruppo con gli EOCRC in base al sesso; IC95%: 0,41-1,42;  $p = 0,39$ ).

La familiarità per CCR è stata riscontrata nel 58,6% degli EOCRC e nel 48,6% dei CCR oltre i 75 anni (OR = 1,50; IC95%: 0,56-4,05;  $p = 0,423$ ).

Potrebbero non esserci differenze tra le due coorti riguardo all'esposizione ai fattori di rischio fumo, alcol e obesità (41,4% e 41,2% rispettivamente, OR = 1,01; IC95%: 0,37-2,76;  $p = 0,99$ ), o riguardo la presenza della sindrome di Lynch, di poliposi o un pregresso carcinoma del colon (assenti per l'89,7% e per l'88,2% rispettivamente nei due gruppi, OR = 0,87; IC95%: 0,18-4,23;  $p = 0,88$ ). Il confronto è mostrato in *Figura 10*.

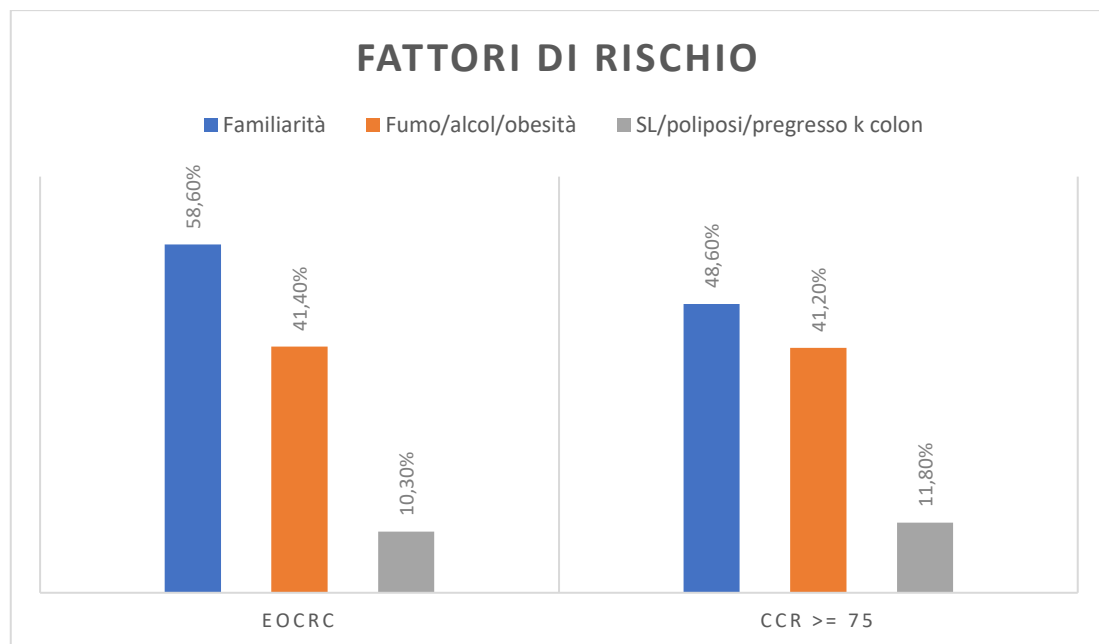


Figura 10: Fattori di rischio nelle due coorti a confronto

La presentazione più frequente nel gruppo con diagnosi oltre i 75 anni è stata l'anemia, con una frequenza del 31,4%, mentre non sono stati diagnosticati casi di anemia come presentazione d'esordio in nessuno dei 56 individui giovani. Il calo ponderale è stato osservato nel 10,7% della

popolazione anziana e nel 5% degli EOCRC (OR = 0,44; IC95%: 0,09-2,08; p = 0,30). Altre presentazioni cliniche rilevanti negli EOCRC sono state l'addominalgia e le alterazioni dell'alvo, presenti nel 32,5% e 22,5% dei casi rispettivamente. Nella popolazione con CCR oltre i 75 anni questi quadri sono stati osservati nel 21,4% e nel 10,8% (OR di 2,40; IC95%: 0,91-6,34; p = 0,08 e OR = 1,77; IC95%: 0,79-3,99; p = 0,17).

L'8,9% dei casi di CCR tra i pazienti con più di 75 anni è stato rilevato tramite uno screening o tramite un controllo (Figura 11).

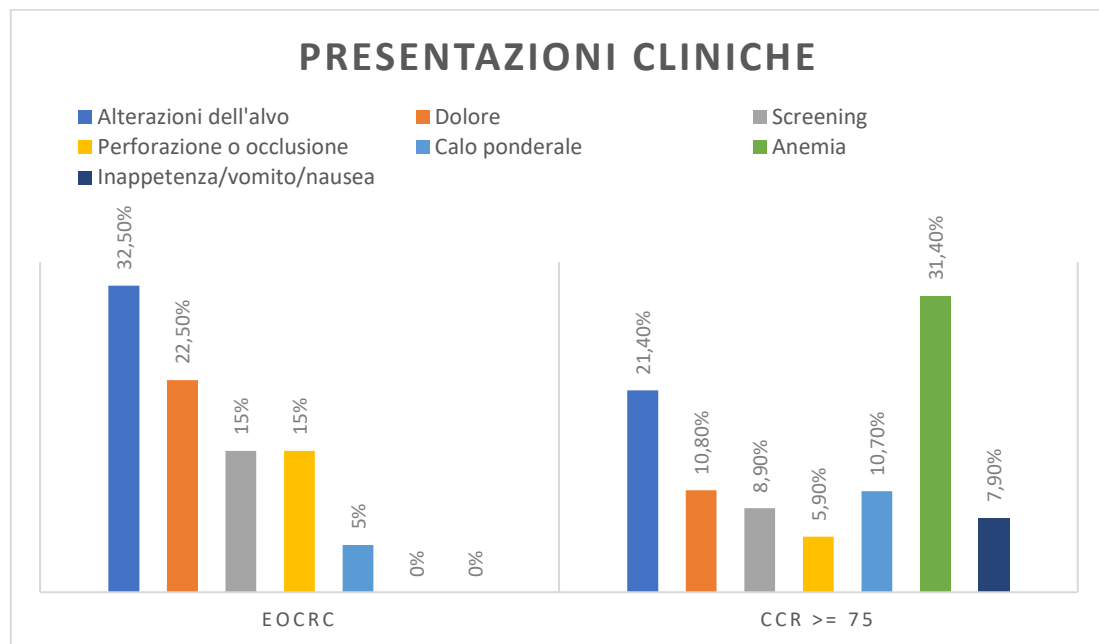


Figura 11: Presentazioni cliniche nelle due coorti a confronto

Come atteso, le comorbidità risultavano più presenti nella popolazione oltre i 75 anni. In particolare, le malattie cardiovascolari sono state rilevate nel 22,2% dei casi, il diabete nel 6,4%, le patologie autoimmuni nel 1,6% dei casi, Alzheimer e Parkinson nell'8,8% dei casi e altri tumori nel 9,5% dei casi. Negli EOCRC, invece, le comorbidità sono quasi trascurabili: 2 casi di malattie cardiovascolari (OR = 0,16; IC95%: 0,04-0,70; p = 0,02), 2 casi di diabete e 1 caso di un altro tumore (Tabella 3).

| Comorbidità         | N EOCRC | Perc | N CCR >= 75 | Perc  |
|---------------------|---------|------|-------------|-------|
| Cardiovascolare     | 2       | 4,35 | 28          | 22,22 |
| Diabete             | 2       | 4,35 | 8           | 6,40  |
| Autoimmune          | 0       | 0,00 | 2           | 1,60  |
| Alzheimer/Parkinson | 1       | 2,17 | 11          | 8,80  |
| Altri tumori        | 1       | 2,17 | 12          | 9,52  |

Tabella 3: Numeri assoluti e percentuali delle comorbidità preesistenti nelle due coorti a confronto

### 3.4 Caratteristiche della malattia nei pazienti con EOCRC e CCR 51-74 anni

#### 3.4.1 Localizzazione e dati anatomopatologici

Negli EOCRC si riscontra un interessamento più frequente del colon di sinistra, con una percentuale del 71,15% del totale. Nei CCR 51-74 anni il colon di sinistra è interessato nel 50% dei casi. Entrambe le coorti non mostrano un interessamento particolarmente importante del colon trasverso (5,77% e 6,52% rispettivamente nei due gruppi), mentre si è registrato un interessamento del colon di destra numericamente maggiore nei CCR 51-74 anni, con una frequenza del 41,3% contro il 23,08% degli EOCRC (*Figura 12*).

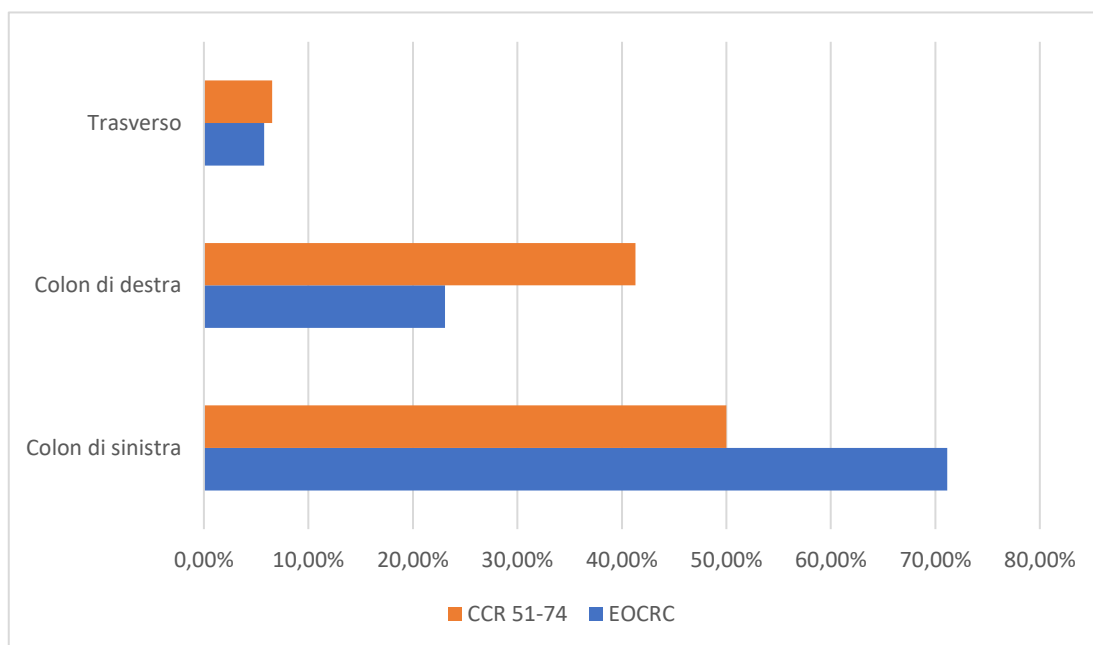


Figura 12: Localizzazione della malattia nelle due coorti a confronto

Tutti i casi di CCR 51-74 anni raccolti sono adenocarcinomi. Gli EOCRC, invece, sono per il 92,6% adenocarcinomi e per il 3,7% (ovvero 2 casi) forme mucinose.

Per entrambi i gruppi di pazienti il valore del grading istologico più frequente, fornito dall'analisi anatomopatologica, è il 2 (G2). Queste forme moderatamente differenziate rappresentano il 58,8% del totale degli EOCRC e il 65,7% del totale dei CCR 51-74 anni. Le forme meno frequenti sono quelle differenziate (G1) che rappresentano solo il 5,9% degli EOCRC e il 2,9% dei CCR dei 51-74 anni. Le forme scarsamente differenziate (G3) rappresentano il 35,3% e il 31,4% dei due gruppi.

I depositi peritumorali sono stati segnalati nel 22,2% dei casi di EOCRC e 5,6% dei casi di CCR 51-74 anni (OR = 4,86; IC95%: 0,38-62,62; p = 0,23).

Il budding tumorale è stato ritrovato nel 47,7% dei casi di CCR 51-74 anni e nel 33,3% nei casi di EOCRC (OR = 1,80; IC95%: 0,34-9,40; p = 0,49).

Entrambi i gruppi mostrano un'elevata tendenza all'invasione vascolare, con una probabile frequenza maggiore negli EOCRC dove è stata segnalata nel 82,6% dei casi contro il 55% dei CCR 51-74 anni (OR = 3,89; IC95%: 0,97-15,64; p = 0,06). Gli EOCRC hanno mostrato nel 50% dei casi una tendenza all'invasione neurale, mentre i CCR 51-74 anni nel 44,4% dei casi (OR = 1,25; IC95%: 0,32-4,83; p = 0,75) (Figura 13).

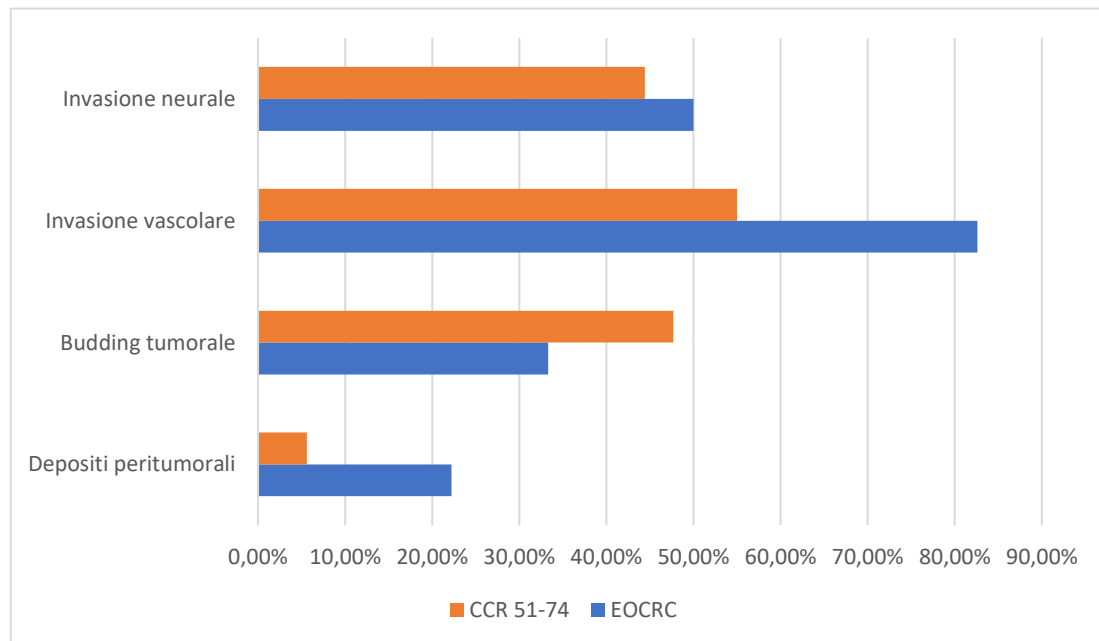


Figura 13: Caratteristiche istopatologiche nelle due coorti a confronto

Negli EOCRC con più lesioni tumorali il 10,8% presentava lesioni metacrone e l'89,2% lesioni sincrone. Nei CCR 51-74 anni in cui sono comparse più lesioni, i casi di lesioni metacrone costituivano il 10% e le lesioni sincrone il 90%.

Nel 61,3% dei pazienti con CCR 51-74 anni metastatico e nel 48,2% degli EOCRC metastatici si è verificato un interessamento del fegato (OR = 1,70; IC95%: 0,22-5,30;  $p = 0,24$ ). Il fegato è l'organo più frequentemente interessato dalla diffusione metastatica per entrambi i gruppi.

Le metastasi al polmone risultano più frequenti nei pazienti con CCR 51-74 anni rispetto agli EOCRC (46,2% contro 7,1%; OR = 11,14; IC95%: 3,11-39,93;  $p < 0,01$ ).

L'interessamento di stazioni linfonodali a distanza è presente nel 26,9% dei CCR 51-74 anni e nel 10,7% degli EOCRC (OR = 3,07; IC95%: 0,91-10,31;  $p = 0,07$ ).

Anche il peritoneo è più frequentemente interessato nei CCR 51-74 anni rispetto che negli EOCRC (44,4% contro 17,9%; OR = 3,68; IC95%: 1,32-10,22;  $p = 0,01$ ) (Figura 14).

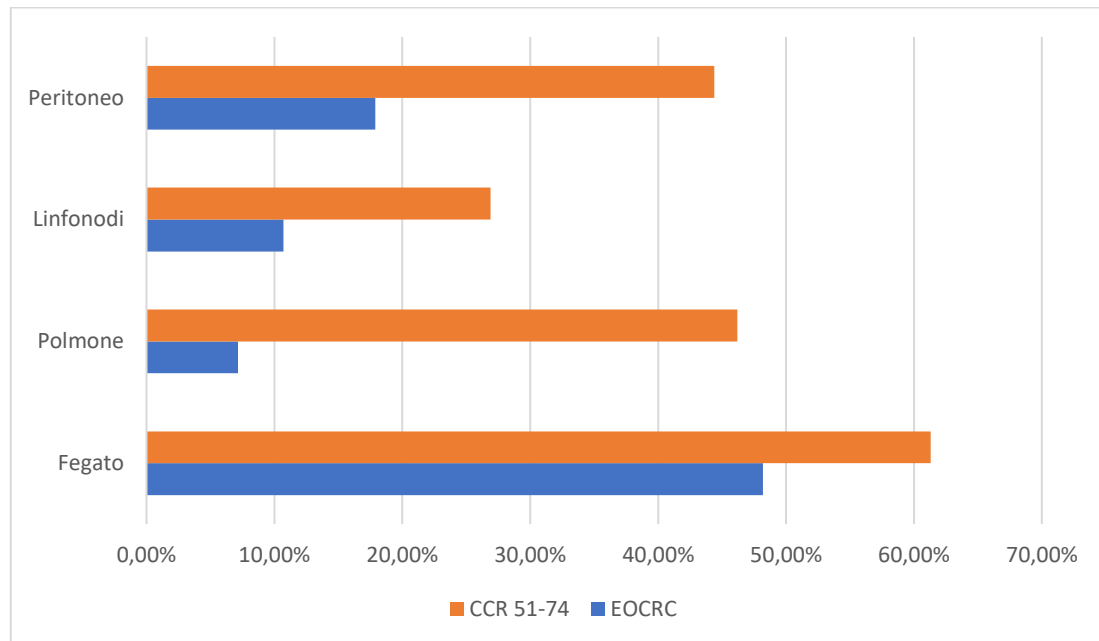


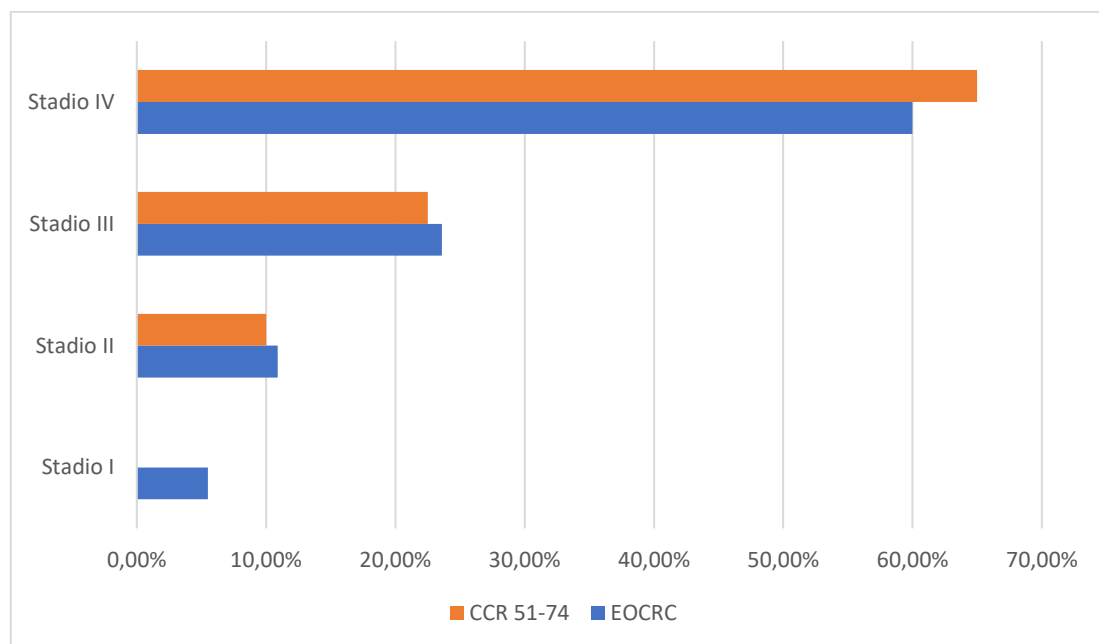
Figura 14: Sede delle metastasi delle due coorti a confronto

### 3.4.2 Stadiazione

Riguardo la stadiazione TNM non sono stati rilevati casi di T1 e T2 nel gruppo dei CCR 51-74 anni, mentre sono stati rilevati 3 casi T1 e 3 casi T2, con una percentuale di circa il 7% per entrambi i valori rispetto al totale. Per i casi T3 le percentuali aumentavano in entrambe le coorti: 51,2% dei casi negli EOCRC e 50% dei casi nei CCR 51-74 anni. I casi di T4 erano lievemente

meno frequenti per entrambi i gruppi ma, comunque, presenti con una percentuale significativa: 34,9% negli EOCRC e 40% nei CCR 51-74 anni.

Negli EOCRC il 28,9% si presentava come N0, il 42,2% come N1 e 29,9% come N2. Nei CCR 51-74 anni, invece, le percentuali mostrano un 37,5% di N0, un 25% di N1 e un 37,5% N2. In considerazione dei parametri T, N e della presenza di metastasi (parametro M), ne consegue una determinazione dello stadio della malattia avanzato per entrambe le coorti, con rari casi diagnosticati in stadio I o II. Nello specifico, negli EOCRC solo il 5,5% era uno stadio I e solo il 10,9% era uno stadio II. Tra i CCR 51-74 anni non sono stati rilevati casi allo stadio I e solo il 10% si trovava nello stadio II al momento della diagnosi. Più frequentemente sono stati diagnosticati CCR in stadio III: 23,6% degli EOCRC e 22,5% dei CCR 51-74 anni. In entrambe le coorti la maggior parte dei casi è stata diagnosticata allo stadio IV, il più avanzato, con una percentuale del 60% negli EOCRC e del 65% nei CCR 51-74 anni (*Figura 15*).



*Figura 15: Stadio della malattia nelle due coorti a confronto*

### 3.4.3 Assetto mutazionale

La mutazione dei codoni 12-13 su KRAS è stata riscontrata nel 20,7% dei CCR 51-74 anni e nel 14,3% degli EOCRC (OR = 1,57; IC95%: 0,45-5,45; p = 0,48). Nei pazienti giovani KRAS mutato, in generale, è stata l'alterazione genetica più riscontrata con

una frequenza del 40,5%, NRAS è mutato in 1 paziente, non sono state osservate mutazioni di BRAF e il sistema del MMR era alterato nel 10% dei casi.

La coorte dei CCR 51-74 anni mostra nell'assetto mutazionale: KRAS mutato nel 29,4% dei casi, NRAS mutato in 2 pazienti, BRAF mutato nel 23,5% dei casi, i geni del MMR alterati nel 9,7% dei casi.

Negli EOCRC sono presenti alcune mutazioni considerate non comuni, con casi singoli di mutazioni di MGMT, FGFR ed HER2. Nei pazienti con CCR 51-74 anni si è riscontrato 1 solo caso con mutazione di MGMT (*Tabella 4*).

| Mutazione  | <=50 (N=56) |       | 51-74 (47) |       |
|------------|-------------|-------|------------|-------|
|            | Freq        | Perc  | Freq       | Perc  |
| KRAS 12-13 | 6           | 14,29 | 6          | 20,69 |
| KRAS       | 17          | 40,48 | 10         | 29,41 |
| NRAS       | 1           | 2,38  | 2          | 5,88  |
| BRAF       | 0           | 0,00  | 8          | 23,53 |
| MGMT       | 1           | 2,44  | 1          | 12,50 |
| FGFR       | 1           | 2,44  | 0          | 0,00  |
| HER2       | 1           | 2,44  | 0          | 0,00  |
| MMR        | 5           | 10,00 | 3          | 9,68  |

*Tabella 4: Numeri assoluti e percentuali delle mutazioni nelle due coorti a confronto*

### 3.5 Caratteristiche della malattia nei pazienti con EOCRC e CCR oltre 75 anni

#### 3.5.1 Localizzazione e dati anatomopatologici

I CCR oltre i 75 anni presentavano una distribuzione della sede di insorgenza più equilibrata rispetto alle altre due coorti. Interessano il colon sinistro nel 45,1% dei casi e il destro nel 45,8% dei casi. Il restante 9% è insorto a livello del colon trasverso. Appare, quindi, ancora più sbilanciata la distribuzione se comparata a quella degli EOCRC (45,1% contro 71,1% nel colon di sinistra e 45,8% contro 23,1% nel colon di destra) (*Figura 16*).

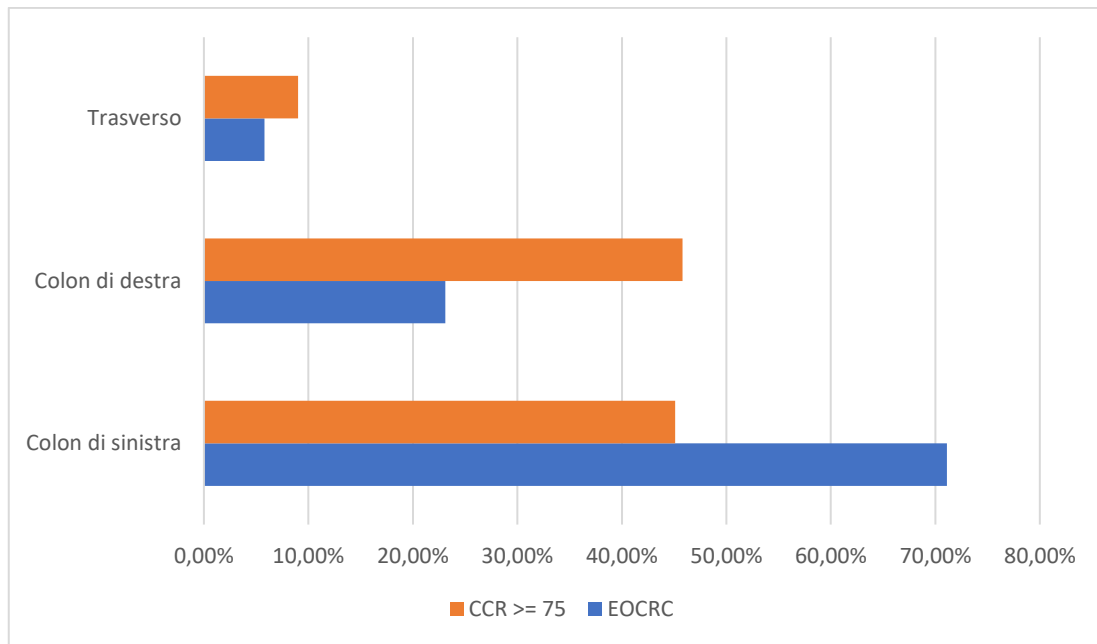


Figura 16: Localizzazione della malattia nelle due coorti a confronto

Nei CCR oltre i 75 anni l'86,6% erano adenocarcinomi, i restanti due casi sono un carcinoma neuroendocrino e un istotipo mucinoso.

Il grading dei CCR oltre i 75 anni indica che i G2 rappresentano il 64,4% dei casi e i G3 il 33% dei casi.

I depositi peritumorali sono presenti nell'11,1% dei casi di CCR dell'anziano (contro il 22,2% negli EOCRC; OR = 2,29; IC95%: 0,17-30,96;  $p = 0,53$ ), il budding tumorale è particolarmente più frequente nei CCR dopo i 75 anni (82,1% contro 33,3% degli EOCRC; OR = 9,14; IC95%: 1,83-45,70;  $p = 0,01$ ), l'invasione vascolare rimane più frequente negli EOCRC (82,6% contro 54% dei CCR dopo i 75 anni; OR = 4,05; IC95%: 1,20-13,61;  $p = 0,02$ ), l'invasione neurale è presente nel 52,6% dei CCR oltre i 75 anni e nel 50% degli EOCRC (OR = 0,90; IC95%: 0,28-2,90;  $p = 0,86$ ) (Figura 17).

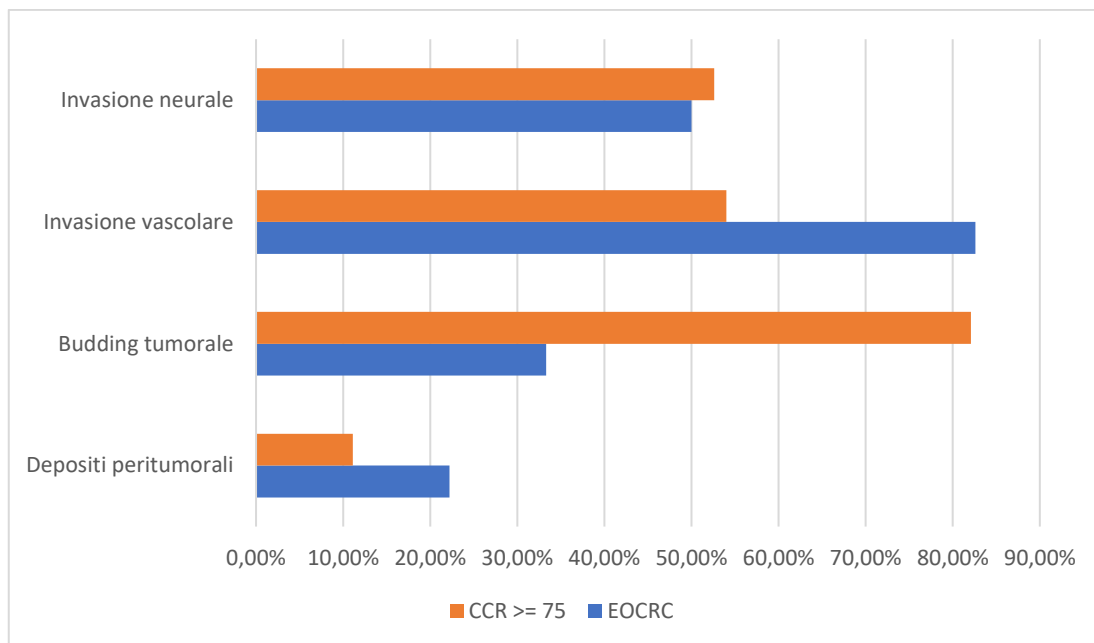


Figura 17: Caratteristiche istopatologiche nelle due coorti a confronto

Considerando i casi di malattia metastatica, il fegato e il peritoneo sono più frequentemente interessati dagli EOCRC rispetto ai CCR oltre i 75 anni: OR = 0,25 per i CCR tardivi riguardo l'interessamento epatico (IC95%: 0,13-0,49;  $p < 0,01$ ) e OR = 0,30 per i CCR tardivi riguardo l'interessamento peritoneale (IC95%: 0,11-0,77;  $p = 0,01$ ). I dati potrebbero suggerire anche una maggiore tendenza all'interessamento polmonare e linfonodale, precisando che non è stata raggiunta la significatività statistica per queste sedi: OR = 0,65 per i CCR tardivi riguardo l'interessamento polmonare (IC95%: 0,18-2,30;  $p = 0,50$ ) e OR = 0,60 per i CCR tardivi riguardo l'interessamento linfonodale (IC95%: 0,21-1,75;  $p = 0,35$ ) (Figura 18).

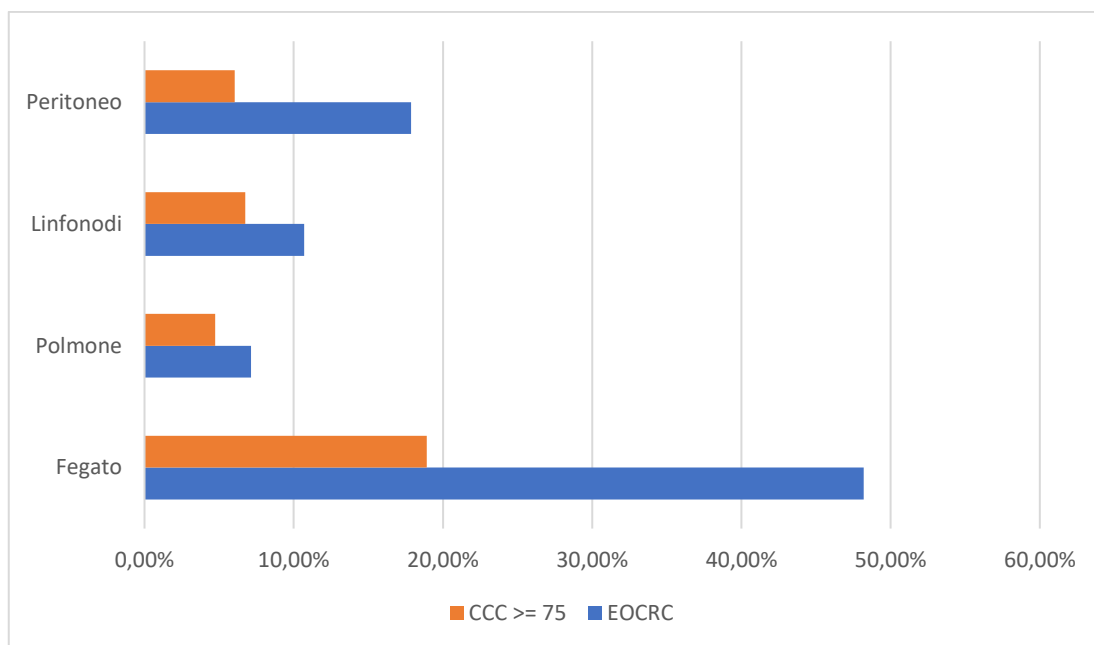


Figura 18: Sede delle metastasi delle due coorti a confronto

### 3.5.2 Stadiazione

Nel complesso anche i CCR dopo i 75 anni sono stati diagnosticati più frequentemente con valori elevati del parametro T ma, tra questi pazienti, sale la percentuale dei casi T2 che si attesta intorno al 10,9% dei casi (contro il 7% degli EOCRC). I T3 rappresentano il 60,9% dei casi di CCR oltre i 75 anni (negli EOCRC rappresentano il 51,2% del totale). I T4 sono il 21,9% del totale, mentre i T4 degli EOCRC erano il 34,9%. Anche nella coorte dei CCR oltre i 75 anni i casi che si presentano come T1 alla diagnosi sono meno numerosi (6,3% del totale dei casi). I casi N0 nei CCR oltre i 75 anni costituiscono il 59,1% del totale (contro il 28,9% degli EOCRC), i casi N1 il 26,8% (contro il 42,2% degli EOCRC) e i casi N2 il 14,2% (contro il 28,9% degli EOCRC).

La maggioranza dei CCR oltre i 75 anni si presenta allo stadio II, con una frequenza del 35,4% contro il 10,9% degli EOCRC. Viceversa, lo stadio IV, che è il più frequente negli EOCRC (60%), rappresenta solo il 24,3% dei casi di CCR oltre i 75 anni. Lo stadio III è il 27,1% dei CCR oltre i 75 anni e il 23,6% degli EOCRC. Lo stadio I è il 11,1% dei CCR oltre i 75 anni e il 5,6% degli EOCRC (Figura 18).

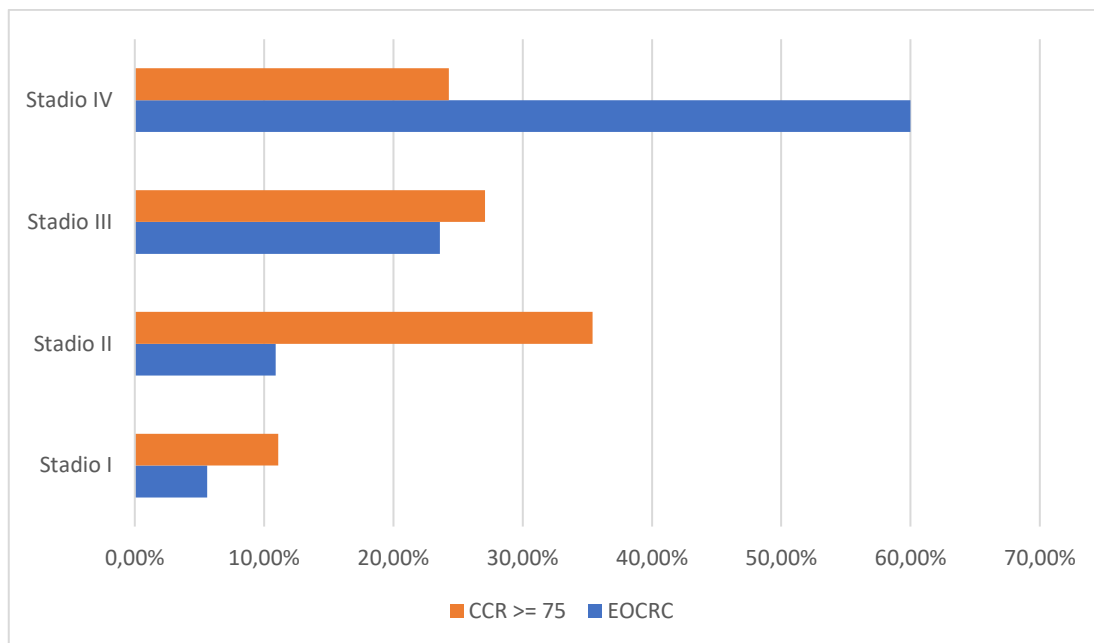


Figura 19: Stadio della malattia nelle due coorti a confronto

### 3.5.3 Assetto mutazionale

Le mutazioni dei codoni 12-13 di KRAS sono state rilevate nel 30 % dei CCR oltre i 75 anni (contro il 14,3% degli EOCRC, OR = 2,57; IC95%: 0,80-8,24; p = 0,11).

Le mutazioni, in generale, di KRAS erano presenti nel 44,8% dei CCR oltre i 75 anni e nel 40,5% degli EOCRC (OR = 1,19; IC95%: 0,46-3,11; p = 0,72).

I casi caratterizzati dalla mutazione di NRAS rimangono piuttosto rari, con 3 casi nei CCR dell'anziano e 1 caso negli EOCRC.

Le mutazioni di BRAF sono risultate essere presenti nei CCR dopo i 75 anni con una percentuale del 20,7% dei casi mentre si evidenzia, nuovamente, che non sono stati rilevati casi negli EOCRC.

Il MMR risulta alterato più frequentemente nei CCR oltre i 75 anni (25% contro 10% degli EOCRC; OR = 3,00; IC95%: 1,05-8,55; p = 0,04).

Non sono state rilevate delle mutazioni non comuni nei CCR oltre i 75 anni (Tabella 5).

| Mutazioni  | <=50 (N=56) |       | >=75 (N=150) |       |
|------------|-------------|-------|--------------|-------|
|            | Freq        | Perc  | Freq         | Perc  |
| KRAS 12-13 | 6           | 14,29 | 9            | 30,00 |
| KRAS       | 17          | 40,48 | 13           | 44,83 |
| NRAS       | 1           | 2,38  | 3            | 10,34 |
| BRAF       | 0           | 0,00  | 6            | 20,69 |
| MGMT       | 1           | 2,44  | 0            | 0,00  |
| FGFR       | 1           | 2,44  | 0            | 0,00  |
| HER2       | 1           | 2,44  | 0            | 0,00  |
| MMR        | 5           | 10,00 | 21           | 25,00 |

Tabella 5: Numeri assoluti e percentuali delle mutazioni nelle due coorti a confronto

### 3.6 Trattamenti e outcome nei pazienti con EOCRC e CCR 51-74 anni

#### 3.6.1 Chirurgia e tasso di recidiva

Il 90,2% degli EOCRC è stato trattato chirurgicamente, più frequentemente rispetto ai CCR 51-74 anni, che sono andati incontro alla chirurgia del tumore primitivo nel 63,6% dei casi (OR = 5,26; IC95%: 1,73-15,93;  $p < 0,01$ ). Il 46,2% degli EOCRC e il 55,6% dei CCR 51-74 anni hanno ricevuto la terapia adiuvante. Tra questi lo schema più utilizzato per entrambi i gruppi è stato lo XELOX (81,2% degli EOCRC e 68,8% dei CCR 51-74 anni), con alcuni casi, sempre in entrambi i gruppi, in cui è stato utilizzato lo schema FOLFOX. Si segnala, inoltre, un caso singolo tra i CCR 51-74 anni in cui è stata utilizzata la capecitabina come terapia adiuvante.

La recidiva è comparsa più frequentemente nei CCR 51-74 anni rispetto agli EOCRC (62,5% contro 25%; OR = 0,20; IC95%: 0,05-0,79;  $p = 0,02$ ), come è visibile anche nel grafico in *Figura 20*. Negli EOCRC la sede più frequente di recidiva sono stati i linfonodi (2 casi), seguiti da casi singoli nel retroperitoneo, fegato, polmone, pancreas, peritoneo e tessuto adiposo. Nei CCR 51-74 anni la sede di recidiva più frequente sono sempre i linfonodi con 5 casi, seguita dal peritoneo e colon (3 casi), polmone (2 casi)

e, infine, pancreas, tessuto adiposo, duodeno, area pelvica, sottocute, encefalo, osso (1 caso per ogni sede citata).

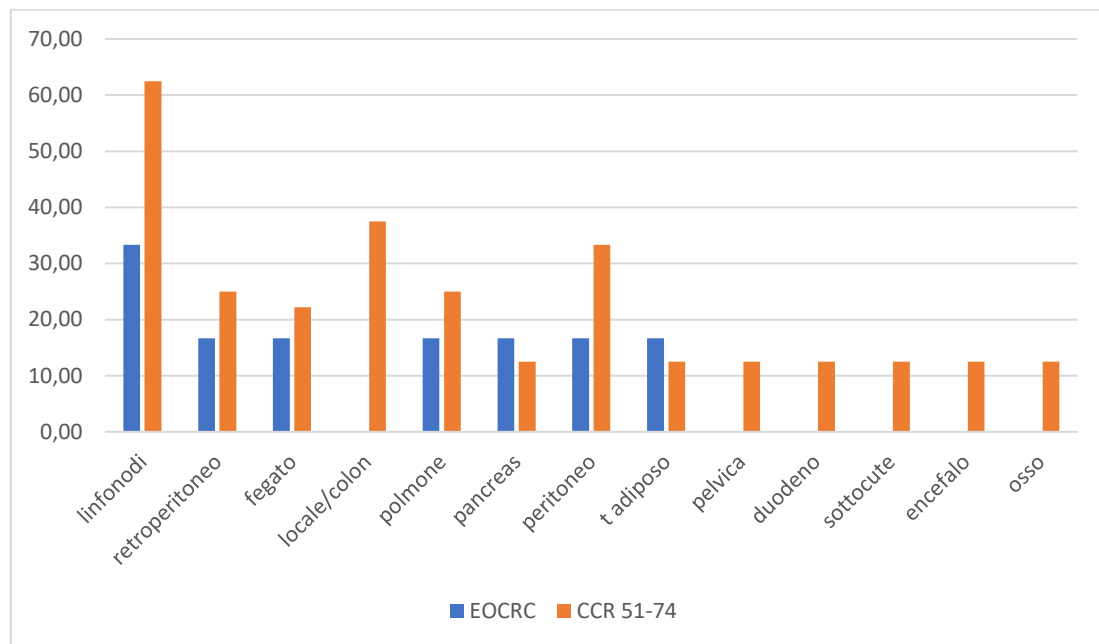
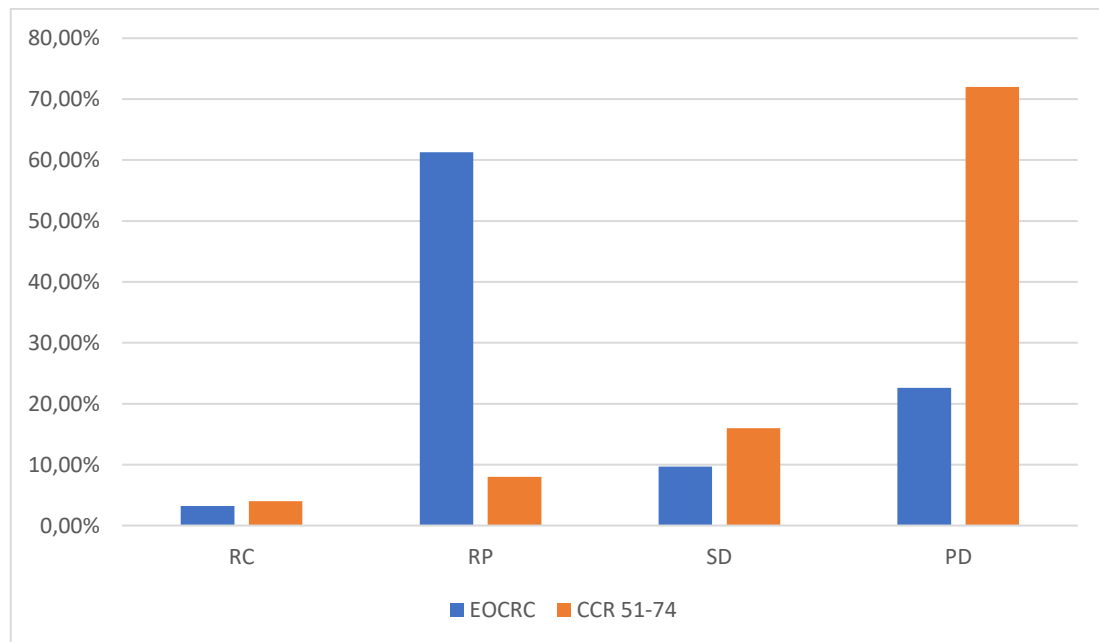


Figura 20: Percentuali delle sedi di recidiva delle due coorti a confronto

È stato possibile eseguire una chirurgia o una termoablazione della lesione metastatica in quasi la metà dei casi (48,1%) degli EOCRC metastatici e nel 32,1% dei CCR 51-74 anni (OR = 1,96; IC95%: 0,66-5,86; p = 0,23).

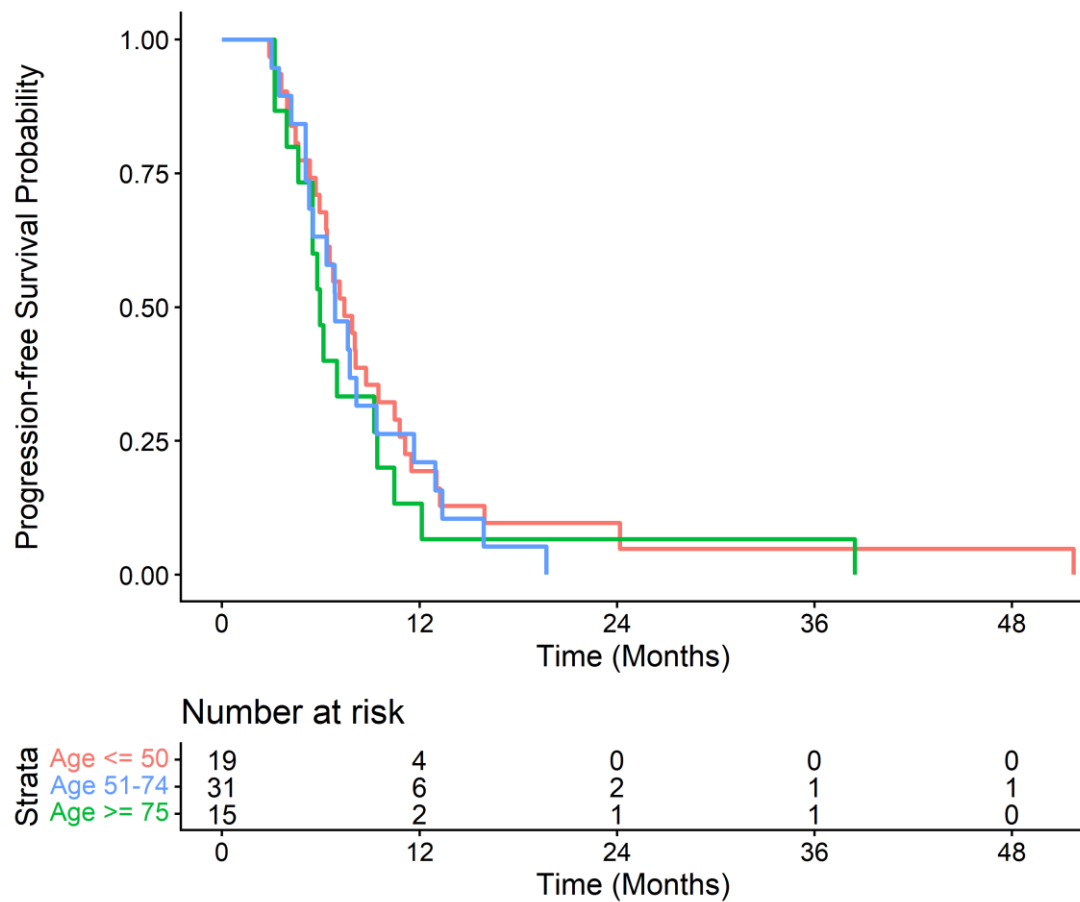
### 3.6.2 Linee di chemioterapia e tassi di sopravvivenza

Sono stati trattati con la I linea di chemioterapia il 92,1% degli EOCRC e il 78,8% dei CCR insorti tra i 51 e 74 anni ( $OR = 0,32$ ;  $IC95\%: 0,08-1,35$ ;  $p = 0,12$ ). Negli EOCRC 1 paziente è arrivato alla remissione completa (RC) di malattia grazie alla I linea, il 61,3% ha ottenuto una remissione parziale (RP), in 3 pazienti la malattia è rimasta stabile (SD), nel 22,6% si è verificata una progressione (PD). Nei CCR diagnosticati tra 51 e 74 anni 1 paziente ha ottenuto una RC, 2 pazienti una RP, 4 pazienti una SD e il 72% (18 casi) è andato incontro a PD (*Figura 21*).



*Figura 21: Percentuali delle risposte alla I linea di terapia nelle due coorti a confronto*

La sopravvivenza libera da progressione (PFS) mediana dopo la I linea di trattamento è stata di 7,4 mesi per gli EOCRC e 6,9 mesi per i CCR diagnosticati 51-74 anni (HR = 1,2; IC95%: 0,66-2,12; p = 0,57). L'andamento delle probabilità di sopravvivenza libera da progressione in funzione del tempo, per le tre coorti nella I linea di terapia, è visibile in *Figura 22*.



*Figura 22: Curve di PFS nella I linea di terapia delle tre coorti a confronto*

È stata eseguita la II linea di chemioterapia nel 68,4% dei casi di EOCRC e nel 69,7% dei CCR 51-74 anni (OR = 1,06; IC95%: 0,39-2,91; p = 0,91). Negli EOCRC 1 paziente è andato in RC, 8 pazienti (47,1%) in RP, 3 pazienti in SD e 4 pazienti in PD. Nei CCR intermedi non si sono verificate remissioni di malattia, complete o parziali. Tra loro, 3 pazienti hanno ottenuto una SD e i restanti 16 (84,2%) una PD (Figura 23).

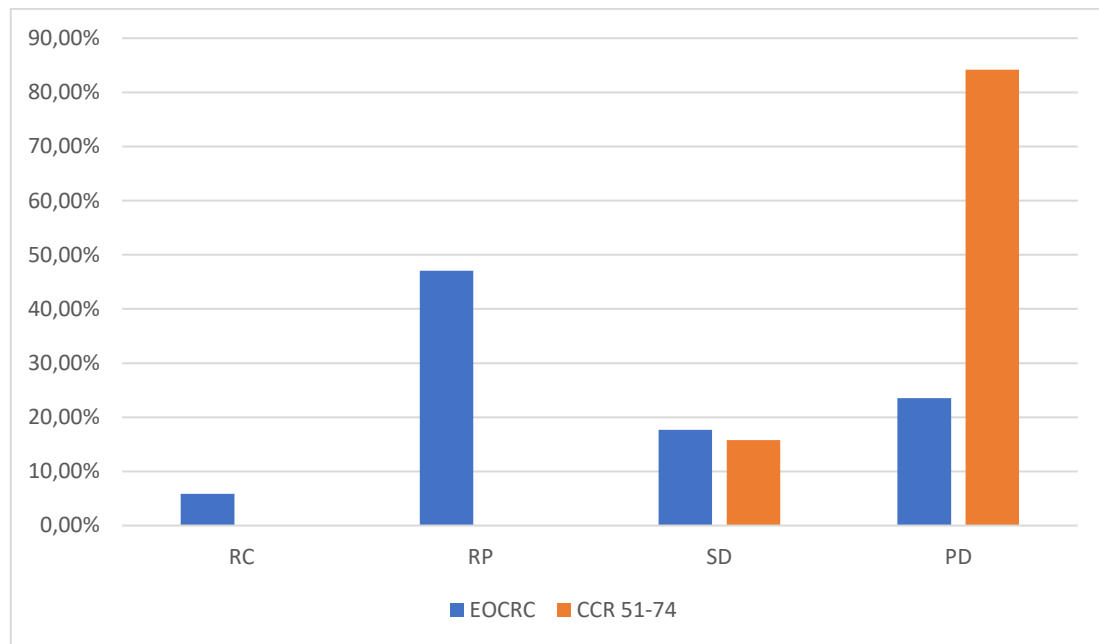
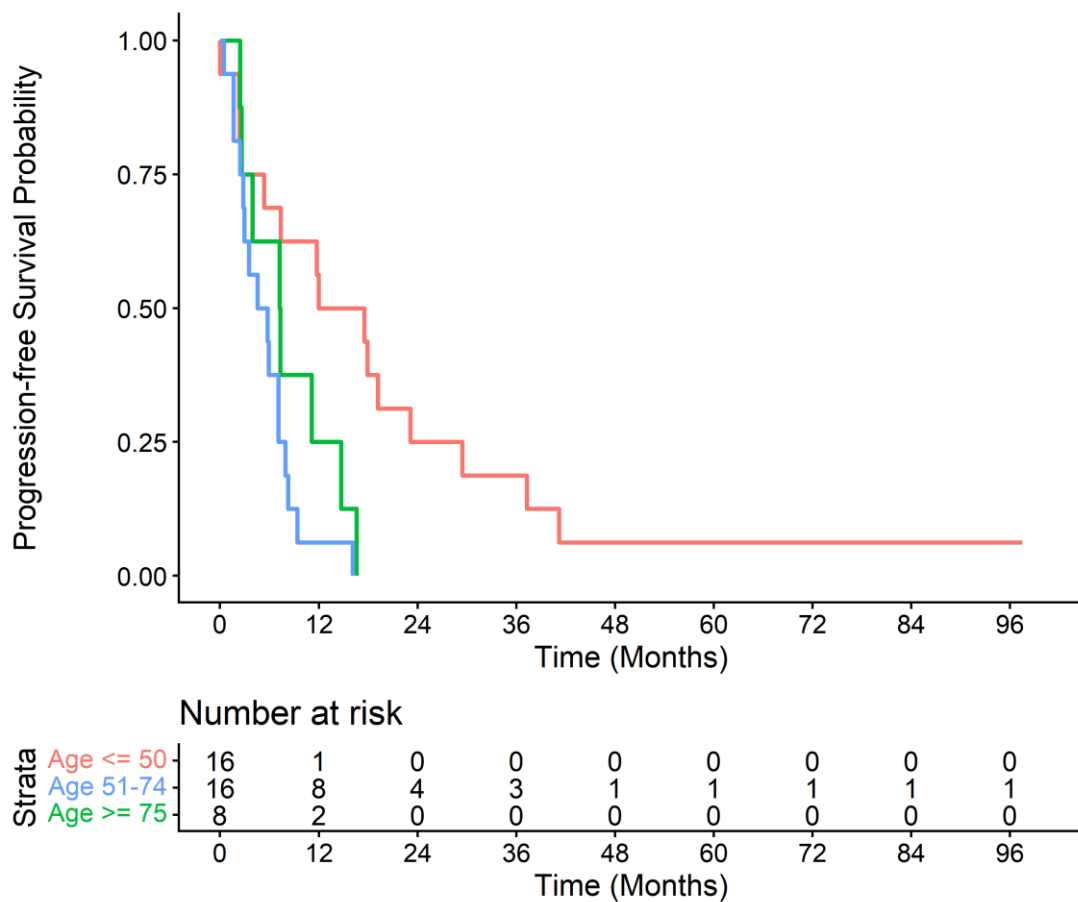


Figura 23: Percentuali delle risposte alla II linea di terapia nelle due coorti a confronto

La PFS mediana dopo la II linea di trattamento, i cui relativi andamenti delle probabilità di sopravvivenza libera da progressione nel tempo sono rappresentati graficamente in *Figura 24*, è stata di 14,8 mesi negli EOCRC e 5,1 mesi nei CCR intermedi. Il rischio di progressione nei CCR tra i 51 e 74 anni diventa significativamente più alto rispetto a quello degli EOCRC nella II linea (HR = 4,6; IC95%: 1,86-11,57;  $p < 0,01$ ).



*Figura 24: Curve di PFS nella II linea di terapia delle tre coorti a confronto*

Il 34,2% degli EOCRC e il 45,5% dei CCR 51-74 anni sono arrivati alla chemioterapia di III linea. A questo punto 3 pazienti con EOCRC sono andati incontro a RP, 1 paziente ha ottenuto una SD e 4 pazienti una PD. Nei CCR intermedi 1 paziente ha ottenuto una SD e i restanti 12 (80%) sono andati incontro a PD. Non si sono verificate regressioni in nessuno dei due gruppi e si segnala una perdita del follow up di un paziente e un rifiuto a proseguire le cure nel gruppo dei CCR 51-74 anni (Figura 25).

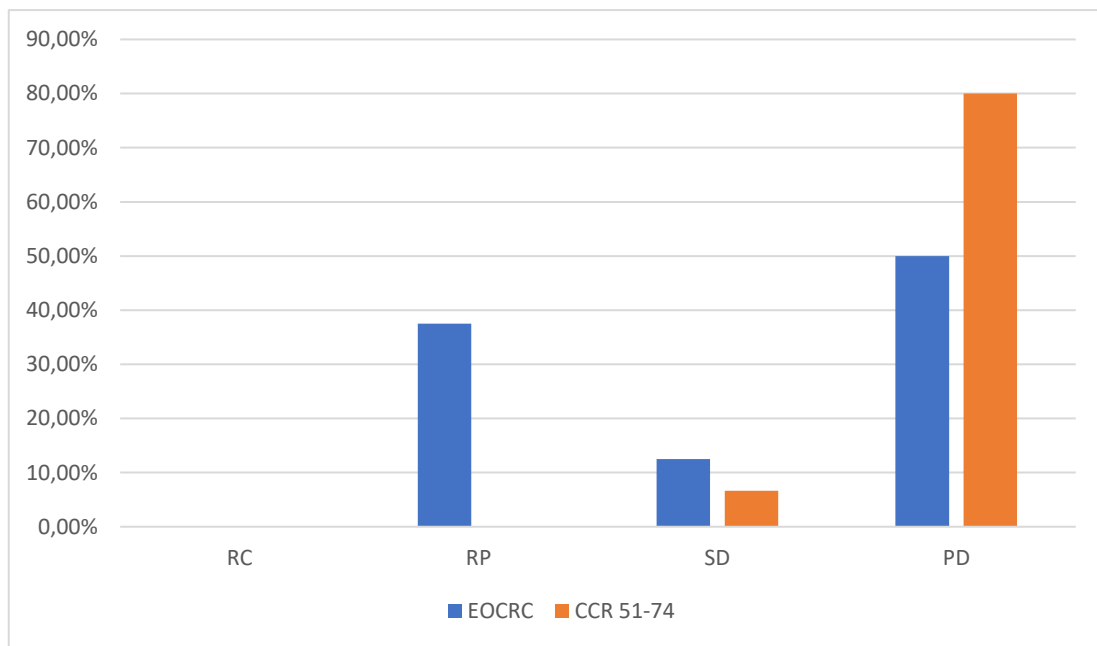
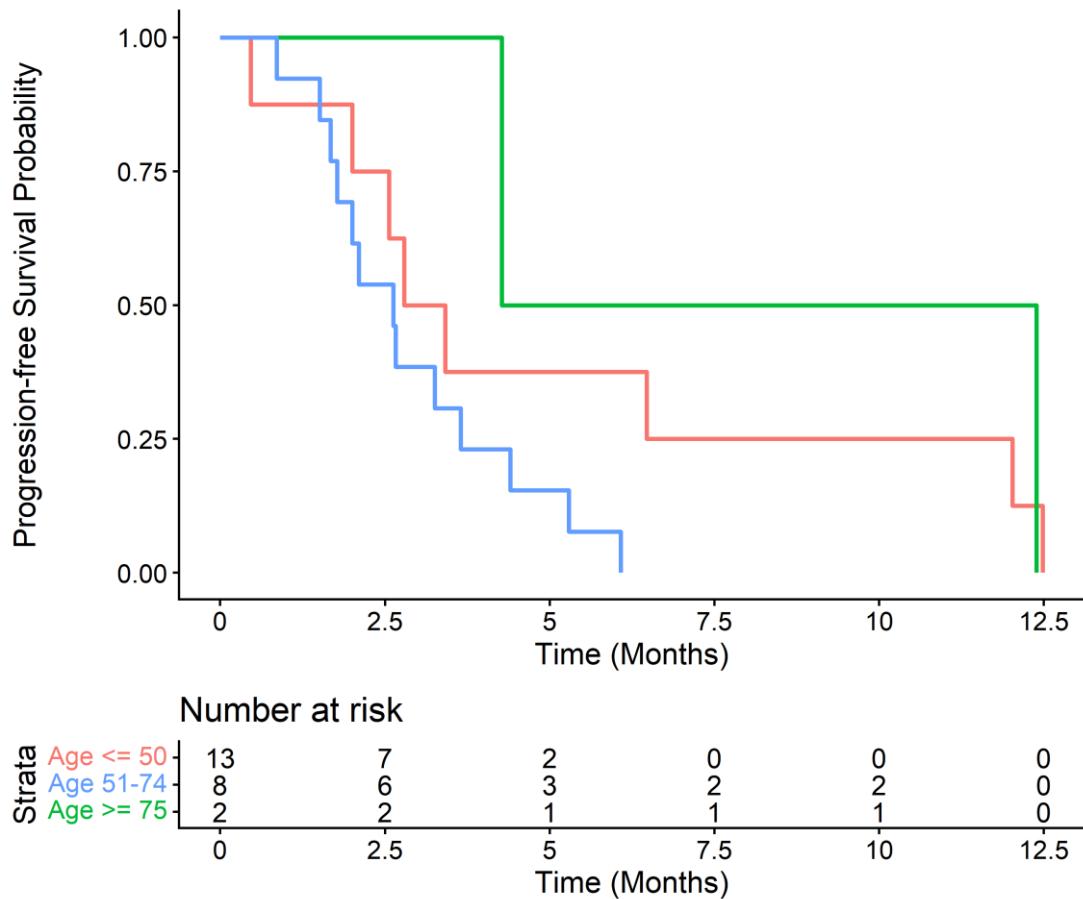


Figura 25: Percentuali delle risposte alla III linea di terapia nelle due coorti a confronto

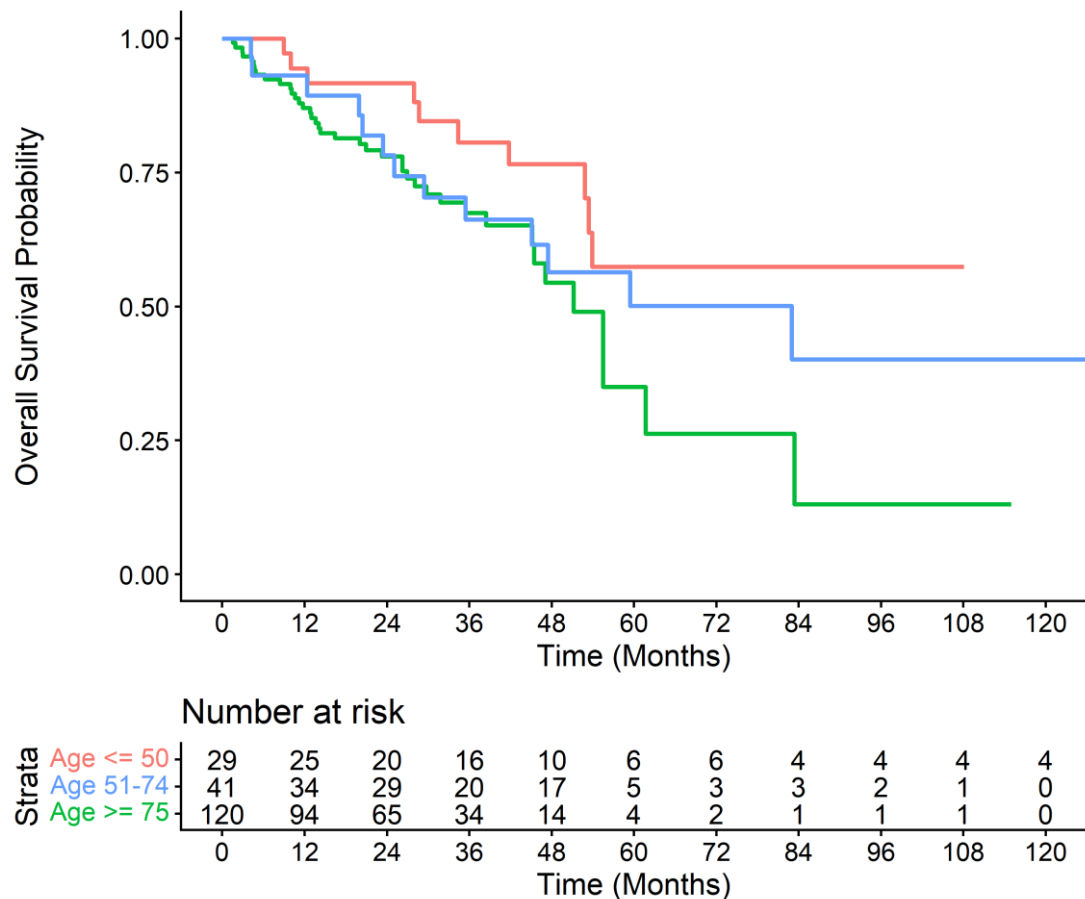
La PFS mediana dopo la III linea di trattamento è stata di 3,1 mesi negli EOCRC e 2,6 mesi nei CCR intermedi (HR = 2,4; IC95%: 0,84-6,63; p = 0,10). Le probabilità di sopravvivenza libera da progressione nel tempo, delle tre coorti nella III linea di terapia, sono rappresentate dalle curve in *Figura 26*.



*Figura 26: Curve di PFS nella III linea di terapia delle tre coorti a confronto*

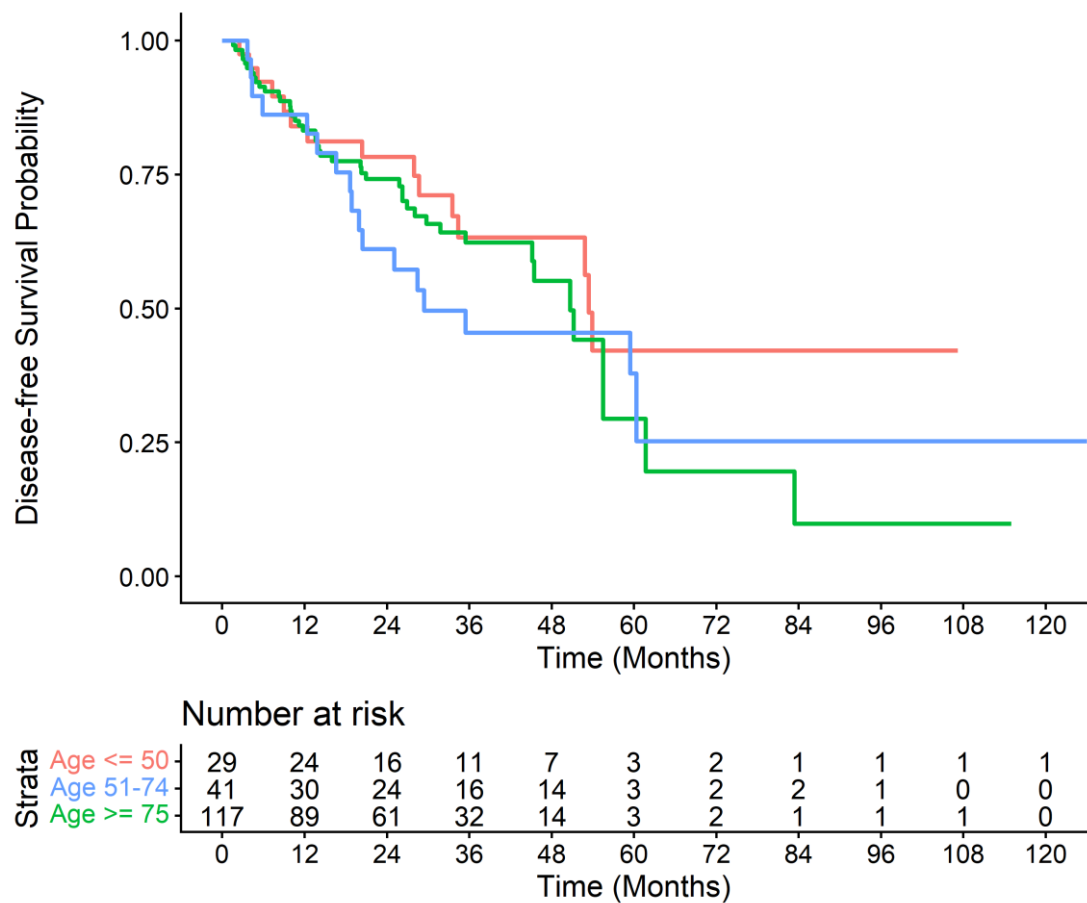
Il 15,8% degli EOCRC (6 pazienti) e il 24,2% dei CCR intermedi (8 pazienti) sono arrivati alla IV linea di trattamento (OR = 1,71; IC95%: 0,52-5,56; p = 0,38), dove tutti i casi di EOCRC hanno avuto una PD come quasi la totalità dei CCR 51-74 anni in cui è stato possibile accertare l'avvenuta progressione.

Il 60,7% degli EOCRC e il 40,5% dei CCR intermedi sono attualmente in vita. Non è stato possibile calcolare la sopravvivenza globale mediana (OS) dei pazienti con EOCRC in quanto la mediana non è stata raggiunta al momento dell'analisi. Per i CCR tardivi l'OS risulta essere di 83 mesi (HR = 1,6; IC95%: 0,7-3,6; p = 0,28). Le probabilità di sopravvivenza in funzione del tempo sono rappresentate in *Figura 27*.



*Figura 27: OS delle tre coorti a confronto*

La sopravvivenza libera da malattia mediana (DFS) è di 53,4 mesi negli EOCRC e 29,4 mesi nei CCR intermedi (HR = 1,5; IC95%: 0,75-3,01; p = 0,25). Le relative curve della probabilità sono descritte graficamente in *Figura 28*.



*Figura 28: DFS delle tre coorti a confronto*

### 3.7 Trattamenti e outcome nei pazienti con EOCRC e CCR oltre 75 anni

#### 3.7.1 Chirurgia e tasso di recidiva

Il 91,6% dei CCR oltre 75 anni è stato trattato con la chirurgia, rispetto al 90,2% degli EOCRC (OR = 0,84; IC95%: 0,28-2,52;  $p = 0,76$ ). Solo l'11,9% di questi pazienti anziani, però, ha ricevuto un trattamento adiuvante, meno frequentemente rispetto al 43,6% degli EOCRC (OR = 5,98; IC95%: 2,43-14,72;  $p < 0,01$ ). Gli schemi di terapia adiuvante scelti per i due gruppi sono sostanzialmente diversi: solo 2 individui con CCR oltre 75 anni hanno ricevuto lo schema XELOX, lo schema più frequente negli EOCRC. La terapia adiuvante più utilizzata negli anziani, invece, è la capecitabina. Si segnala, inoltre, due casi trattati con lo schema di de gramont/capecitabina e un caso trattato con XELOX perioperatorio.

Nel 14,7% dei pazienti con CCR oltre i 75 anni è stata accertata l'insorgenza di recidiva (OR = 1,94; IC95%: 0,67-5,62;  $p = 0,22$ ). Le sedi più interessate dalla recidiva sono differenti rispetto agli EOCRC: la sede più frequente negli anziani è stata il fegato (38,9% contro il 16,7% degli EOCRC; OR = 0,25; IC95%: 0,13-0,49;  $p < 0,01$ ). Anche i linfonodi sono stati una delle sedi più colpite dalle recidive con una percentuale simile a quella riscontrata negli EOCRC (OR = 1,00; IC95%: 0,14-7,10;  $p = 1,00$ ). Sono stati rilevati anche alcuni casi di recidiva a livello locale (colon) e a livello polmonare. Si segnalano casi singoli, in tutto il campione di CCR oltre 75 anni, nell'osso, nel tessuto adiposo, nel pancreas e nel retroperitoneo (*Figura 29*).

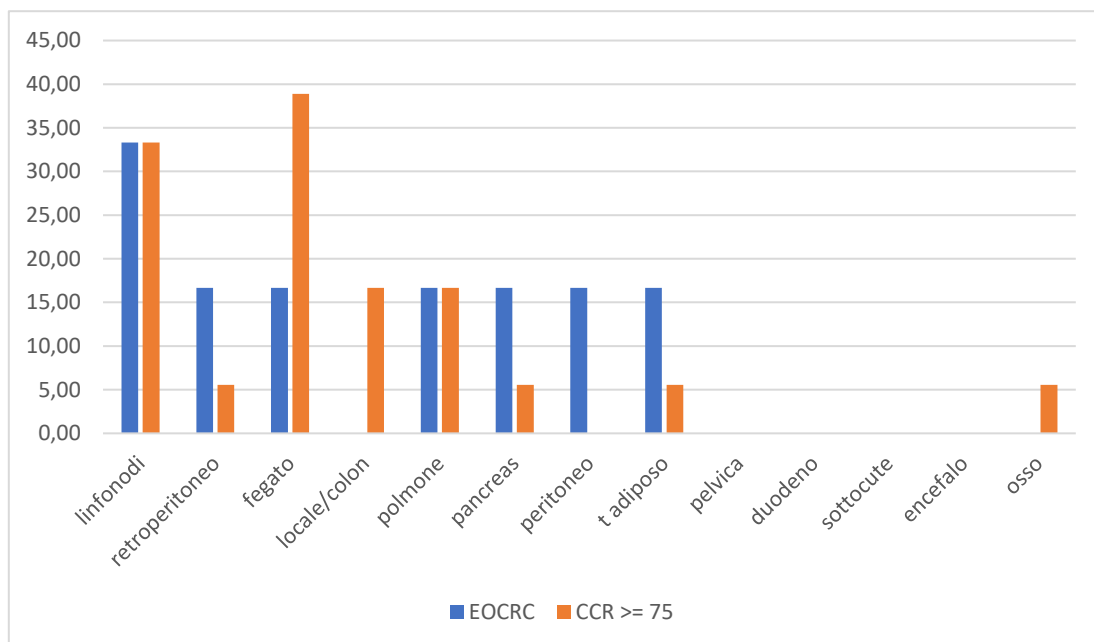


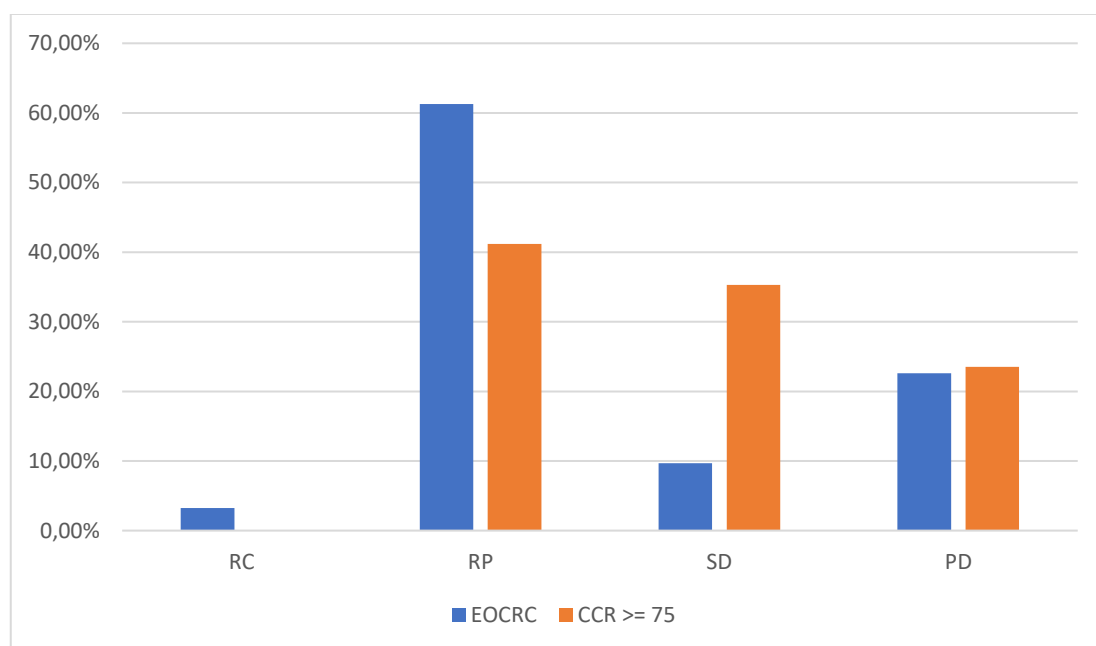
Figura 29: Percentuali delle sedi di recidiva delle due coorti a confronto

È stata eseguita la chirurgia o la termocoagulazione delle lesioni metastatiche nel 47,6% dei CCR tardivi, percentuale numericamente simile al 48,1% degli EOCRC (OR = 1,02; IC95%: 0,33-3,20;  $p = 0,97$ ).

### 3.7.2 Linee di chemioterapia e tassi di sopravvivenza

Sono state osservate delle differenze notevoli tra le percentuali dei pazienti trattati con le varie linee di chemioterapia tra gli EOCRC e i CCR dell'anziano.

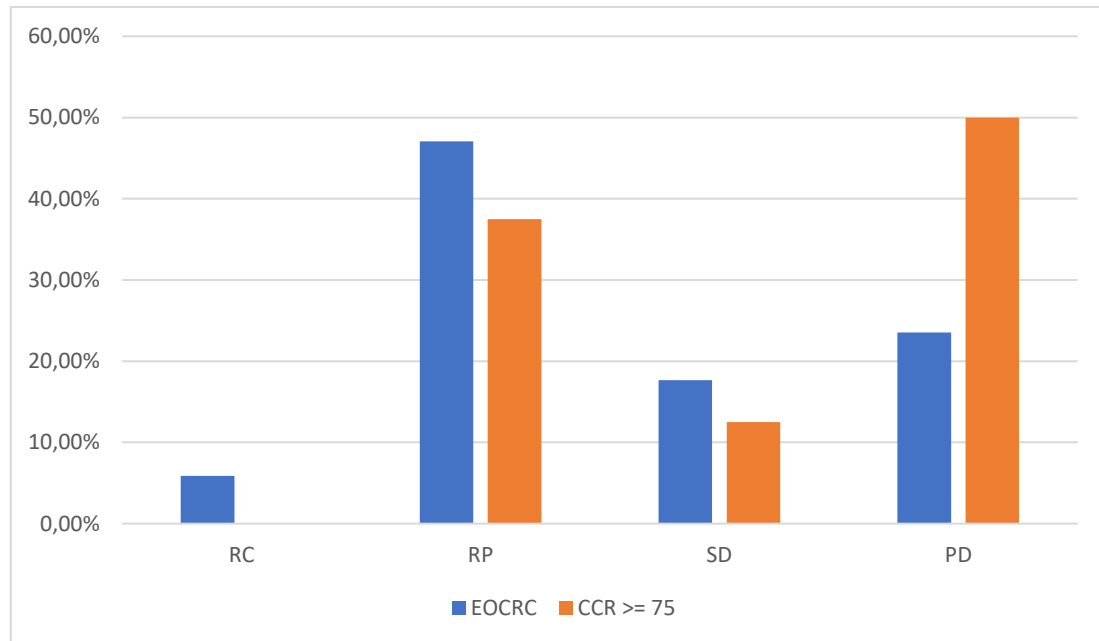
Solo il 54% dei CCR oltre 75 anni è stato trattato con la chemioterapia di I linea (contro il 92,1% degli EOCRC; OR = 0,10; IC95%: 0,03-0,37;  $p < 0,01$ ). Nessun paziente anziano ha ottenuto una RC con la I linea. Il 41,2% ha ottenuto una RP (contro il 61,3% degli EOCRC), il 35,3% è arrivato ad una SD (contro il 9,7% degli EOCRC) e il 23,5% è andato incontro a PD (contro il 22,6% degli EOCRC) (*Figura 30*).



*Figura 30: Percentuali delle risposte alla I linea di terapia nelle due coorti a confronto*

La PFS nella I linea di trattamento, per i CCR oltre i 75 anni, è stata di 6 mesi (contro il 7,4 mesi degli EOCRC; HR = 1,38; IC95%: 0,74-2,59;  $p = 0,31$ ). Si rimanda al grafico in *Figura 22* per il confronto tra le curve di probabilità relative alla PFS.

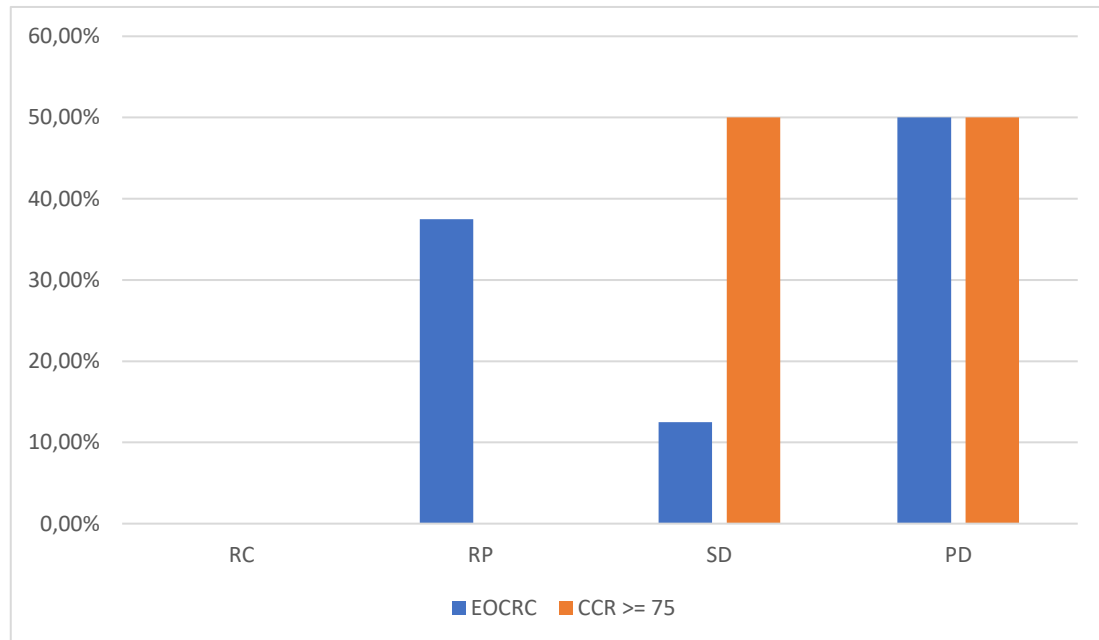
Il 32% dei CCR oltre 75 anni è stato trattato con la chemioterapia di II linea (contro il 68,4% degli EOCRC; OR = 0,22; IC95%: 0,09-0,54; p = 0,00). Nessun paziente del gruppo più anziano ha raggiunto una RC con la II linea. 3 pazienti (37,5%) hanno ottenuto una RP, 1 paziente (12,5%) è rimasto in SD e i restanti 4 (50%) sono andati incontro a PD (*Figura 31*).



*Figura 31: Percentuali delle risposte alla II linea di terapia nelle due coorti a confronto*

La PFS nella II linea di terapia, per i pazienti con CCR oltre 75 anni, è stata di 7,3 mesi, significativamente inferiore rispetto alla PFS di 14,8 mesi degli EOCRC dopo la II linea di trattamento (HR = 2,89; IC95%: 1,07-7,85; p = 0,04). Le curve delle probabilità di riferimento si trovano nel grafico di *Figura 24*.

Il 14% dei CCR oltre i 75 anni è arrivato alla chemioterapia di III linea (contro il 34,2% degli EOCRC; OR = 0,31; IC95%: 0,11-0,89; p = 0,03). Tra questi si è arrivati ad accertare 1 solo caso di SD e 1 solo caso di PD (*Figura 32*).



*Figura 32: Percentuali delle risposte alla III linea di terapia nelle due coorti a confronto*

La PFS nella III linea è stata di 8,3 mesi per i pazienti con CCR oltre 75 anni (contro i 3,1 mesi degli EOCRC; HR = 0,65; IC95%: 0,13-3,18; p = 0,59). Si rimanda al confronto delle curve di probabilità di sopravvivenza libera da progressione in *Figura 26*.

Il 56,2% dei CCR anziani, contro il 60,7% degli EOCRC, è ancora in vita. L'OS del gruppo con diagnosi oltre 75 anni è di 51,2 mesi (HR = 2,14; IC95%: 1,06-4,33; p = 0,03). Per il confronto tra le curve di probabilità di sopravvivenza nelle tre popolazioni si rimanda alla *Figura 27*. La DFS è di 50,7 mesi (contro 53,4 mesi degli EOCRC; HR = 1,28; IC95%: 0,71-2,32; p = 0,41). Per il confronto sull'andamento della probabilità relativa alla DFS tra le tre coorti si rimanda alla *Figura 28*.

## 4 DISCUSSIONE

### 4.1 Aspetti anamnestici e sintomatologici

Valutando i fattori di rischio presi in esame, la familiarità è stata osservata in percentuali maggiori negli EOCRC ma non sussiste una significatività statistica che permette di poterla associare maggiormente al gruppo degli EOCRC rispetto ai due gruppi di CCR tardivi. Anche per il fumo, l'alcol, l'obesità, la sindrome di Lynch, la poliposi e il pregresso carcinoma del colon non è possibile giungere a delle conclusioni certe con i dati a disposizione. In letteratura esistono numerosi studi che hanno tentato di scoprire un'eventuale differenza tra gli EOCRC e i CCR oltre i 50 anni nell'associazione con i vari fattori di rischio. In considerazione del fatto che l'obesità infantile è stata associata ad un maggior rischio di CCR (9) e all'aumentare degli anni di esposizione a fumo e alcol aumenta progressivamente il rischio di CCR (18–20), si può ipotizzare che l'EOCRC siano causati, in parte, da un'esposizione precoce agli stessi fattori di rischio associati ai CCR diagnosticati oltre i 50 anni. Si potrebbe pensare che l'esposizione in giovane età a questi soliti fattori di rischio possa accelerare il processo di carcinogenesi ma sono necessari ulteriori studi epidemiologici e modelli biologici che possano confermare e spiegare tale effetto. Riguardo alla familiarità, la correlazione con gli EOCRC è stata confermata in studi precedenti (12) ma ancora non è possibile stabilire se abbia un impatto maggiore sullo sviluppo degli EOCRC rispetto ai CCR tardivi.

La sintomatologia d'esordio più frequentemente riscontrata negli EOCRC sono state le alterazioni dell'alvo ma non è possibile considerarla una presentazione certamente più frequente negli EOCRC rispetto ai CCR tardivi. Invece, nei CCR 51-74 anni l'esordio più frequente è stata l'addominalgia che risulta essere significativamente meno presente negli EOCRC (OR = 0,28; IC95%: 0,10-0,73; p = 0,01).

Negli EOCRC potrebbero essere meno frequenti, rispetto ai CCR 51-74 anni dove risultano essere il secondo quadro clinico d'esordio per frequenza, anche le perforazioni e le occlusioni (OR = 0,38; IC95%: 0,13-1,15; p = 0,09).

Nel confronto tra EOCRC e CCR oltre 75 anni emerge una differenza importante, visibile nel grafico in *Figura 33*, riguardo l'anemia. Questa presentazione clinica è risultata essere il quadro clinico d'esordio più presente negli anziani, mentre non sono stati osservati casi negli individui

sotto i 50 anni. Questa differenza riflette la diversa localizzazione delle neoplasie nelle due coorti: nei CCR oltre i 75 anni sono stati osservati più casi a livello del colon di destra, dove tipicamente possono presentarsi con un sanguinamento cronico occulto che arriva a causare un'anemia sideropenica.

L'addominalgia, invece, potrebbe essere più frequentemente presente negli EOCRC rispetto ai CCR oltre i 75 anni (OR = 2,4; IC95%: 0,91-6,34; p = 0,08) (Figura 33).

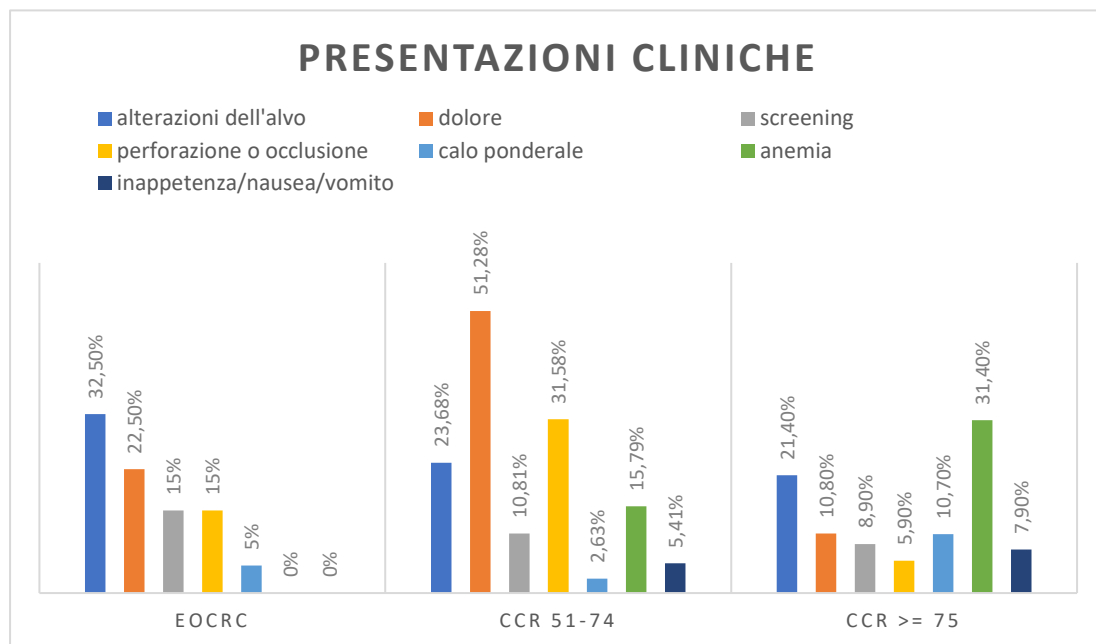


Figura 33: Presentazioni della malattia nelle tre coorti a confronto

Questi risultati concordano con uno studio precedente nel quale l'anemia risultava significativamente più frequente nei CCR ad età di insorgenza classica, mentre l'addominalgia e soprattutto il sanguinamento rettale, che non è stato indagato in maniera specifica in questo studio, erano più frequenti nei pazienti giovani (47).

Lo screening e i controlli periodici hanno rilevato il 10,8% dei casi del gruppo dei CCR 51-74 anni e l'8,9% dei casi nei CCR oltre 75 anni, precisando che l'età di questo gruppo supera il limite prestabilito per i protocolli di sorveglianza proposti alla popolazione generale (alcune regioni in Italia arrivano fino ai 74 anni). Gli individui giovani, con meno di 50 anni, non sono coperti dai protocolli di sorveglianza e spesso arrivano alla diagnosi solo quando si manifestano clinicamente. Come già anticipato, molte istituzioni mondiali suggeriscono di allargare il bacino di utenti monitorati includendo la popolazione a partire dai 45, ma risulta complicato attuare

questo cambiamento in diverse aree geografiche per motivi economici. In realtà, gli EOCRC rappresentano una spesa importante per il sistema sanitario nazionale in quanto i pazienti giovani, come già anticipato nell'introduzione, ricevono numerosi trattamenti e programmi di follow up fino a comportare dei costi spesso maggiori rispetto a quelli richiesti dalla gestione clinica dei pazienti più anziani (98). L'annessione nello screening dei pazienti di 45-50 anni potrebbe, quindi, sul lungo periodo, ammortizzare questi costi che gravano sul sistema sanitario nazionale.

Le comorbidità raccolte dall'anamnesi dei vari pazienti sono numerose e di diversa pertinenza, ma lo studio si concentra in particolar modo sulle patologie cardiovascolari, il diabete, Alzheimer o Parkinson, patologie autoimmuni e altri tumori. I pazienti delle coorti più giovani, con meno di 50 anni e con 51-74 anni non hanno mostrato comorbidità presenti con delle percentuali rilevanti. Queste comorbidità, invece, aumentano di prevalenza, come atteso, nella coorte dei pazienti più anziani. Lo stesso accadeva in uno studio in cui venivano segnalate percentuali maggiori della presenza di ipertensione e diabete nella fascia di età oltre i 50 anni (47), elementi della sindrome metabolica notoriamente correlata al rischio di CCR e EOCRC (3,13).

#### **4.2 Caratteristiche anatomopatologiche**

Gli EOCRC, rispetto ad entrambi i gruppi di CCR oltre 50 anni, interessano più frequentemente il colon di sinistra. Le percentuali dell'interessamento del colon di sinistra mostrano un 71,2% di EOCRC nel totale dei casi del sottogruppo, un 50% di casi di CCR 51-74 anni e un 45,1% dei casi di CCR oltre 75 anni. Il confronto tra i valori percentuale è visibile in *Figura 34*. Numerosi studi sono concordi su questa maggiore concentrazione degli EOCRC nel colon distale e nel retto (3,4,46,47).

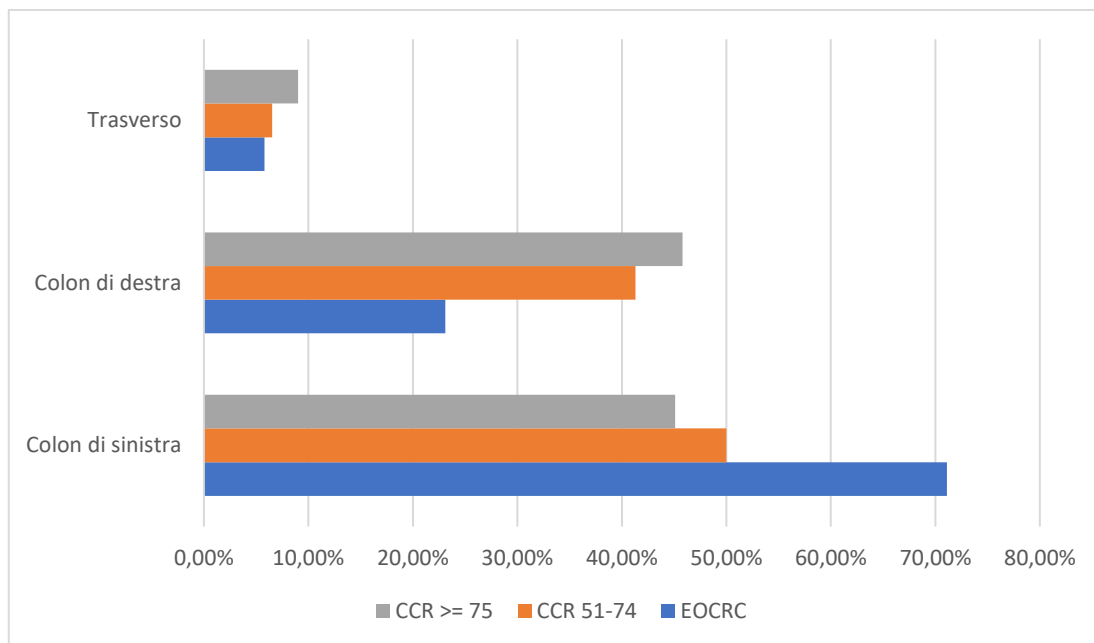
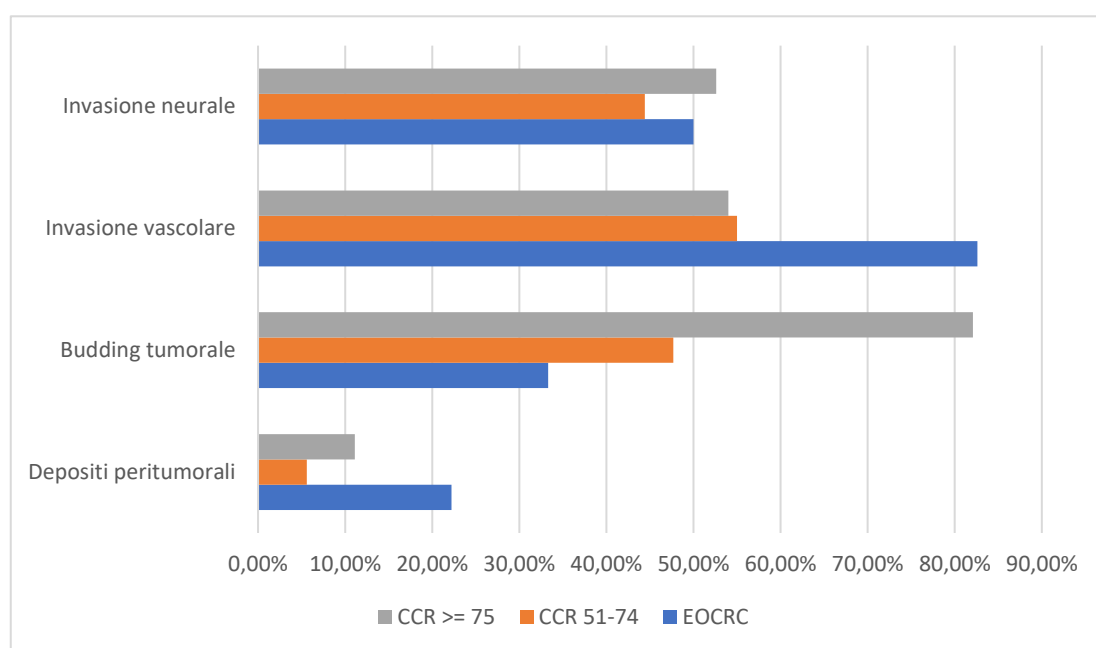


Figura 34: Localizzazione della malattia nelle tre coorti a confronto

L'istotipo più frequente si conferma essere l'adenocarcinoma non altrimenti specificato (NAS), che rappresenta il 90,4% del totale degli EOCRC, ma sono stati descritti 2 casi con aspetto istologico mucinoso che, invece, non è stato osservato nella coorte dei CCR 51-74 e compare una sola volta nella coorte dei CCR oltre 75 anni. Non è possibile definire delle statistiche basate su questi casi limitati ma, considerando la notevole differenza dell'ampiezza tra i due campioni, si può presupporre una probabile tendenza all'insorgenza di forme mucinose maggiore negli EOCRC. Uno studio del 2004 aveva segnalato una presenza maggiore di forme mucinose negli EOCRC, come anche di forme con cellule ad anello con castone (52).

Non si evidenziano delle differenze eclatanti riguardo il grading delle neoplasie nei tre gruppi: in tutte e tre le coorti le forme più frequentemente riscontrate sono state quelle moderatamente e scarsamente differenziate (G2 e G3), senza particolari divergenze nelle percentuali in contrasto con altri studi che, invece, hanno registrato una quota maggiore di casi indifferenziati negli EOCRC rispetto che nei CCR dell'anziano (3,51,52).

Si può affermare che gli EOCRC mostrano una tendenza all'invasione vascolare più spiccata rispetto ai CCR tardivi (OR = 3,89 rispetto ai CCR 51-74 anni; IC95%: 0,97-15,64; p = 0,06 e OR = 4,05 rispetto ai CCR oltre i 75 anni; IC95%: 1,20-13,61; p = 0,024), come già dichiarato da altri studi (3,10,51). Ma altri comportamenti analizzati dall'anatomia patologica, come l'invasione neurale, il budding tumorale e la presenza di depositi peritumorali, sembrano avere delle distribuzioni variabili nei tre gruppi, ad eccezione del budding tumorale che appare significativamente più frequente nei CCR oltre 75 anni (OR = 9,14; IC95%: 1,83-45,70; p = 0,01). Queste caratteristiche clinico-patologiche, rappresentate nel grafico di *Figura 35*, sono largamente discusse in letteratura e sembrerebbe che, generalmente, gli EOCRC mostrino una maggiore tendenza anche all'invasione neurale (3) ma riguardo il budding tumorale non si raggiunge ancora un verdetto certo (51).



*Figura 35: Caratteristiche anatomopatologiche della malattia nelle tre coorti a confronto*

Nell'intero campione sono risultate più frequenti le forme T3 e T4 (quasi l'85% complessivamente). Nello specifico, negli EOCRC, le forme T3 rappresentano il 51,2% e le forme T4 il 34,9% del totale. I T1 appaiono in percentuali trascurabili negli EOCRC e nei CCR oltre 75 anni, sotto il 7% per entrambe le coorti, e non compaiono affatto nei CCR 51-74 anni. Le forme T2, allo stesso modo, non compaiono nei CCR 51-74 anni e rappresentano meno del 7% dei casi degli EOCRC, mentre sono

numericamente più presenti nei CCR oltre i 75 anni (10,9%). Gli EOCRC e i CCR 51-74 anni sembrano presentarsi più frequentemente come N2 rispetto ai CCR oltre i 75 anni e i casi N1 sono, in proporzione, maggiormente riscontrati negli EOCRC rispetto alle altre due coorti con CCR tardivi. Questi risultati confermano l'importante tendenza alla diffusione linfatica evidenziata già nello studio coreano citato nell'introduzione (53).

Nei casi metastatici si osserva un interessamento delle strutture prese in esame più frequente nel gruppo dei CCR 51-74 anni. In particolare, gli EOCRC mostrano una tendenza alla diffusione epatica e peritoneale maggiore rispetto ai CCR oltre i 75 anni (OR = 0,25; IC95%: 0,13-0,49;  $p < 0,01$  e OR = 0,30; IC95%: 0,11-0,77;  $p = 0,01$ ) ma inferiore rispetto ai CCR 51-74 anni (OR = 1,70; IC95%: 0,22-5,30;  $p = 0,24$  e OR = 3,68; IC95%: 1,32-10,22;  $p = 0,01$ ). Pur non avendo raggiunto una significatività statistica, il numero di casi metastatici al polmone e ai linfonodi negli EOCRC è maggiore rispetto ai CCR oltre i 75 anni, mentre è possibile dichiarare, supportati da statistiche abbastanza suggestive, che queste sedi sono più frequentemente interessate dai CCR 51-74 anni (OR = 11,14 per il polmone; IC95%: 3,11-39,93;  $p < 0,01$  e OR = 3,07 per i linfonodi; IC95%: 0,91-10,31;  $p = 0,07$ ). In considerazione della bassa età media del gruppo di CCR 51-74 anni si può affermare, comunque, che la diffusione metastatica a tutte queste strutture risulta più comune nei pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani (*Figura 36*). In un recente studio statunitense è risultato che il 27% degli EOCRC, contro il 20% dei CCR tardivi, aveva delle metastasi a distanza alla diagnosi (3,45).

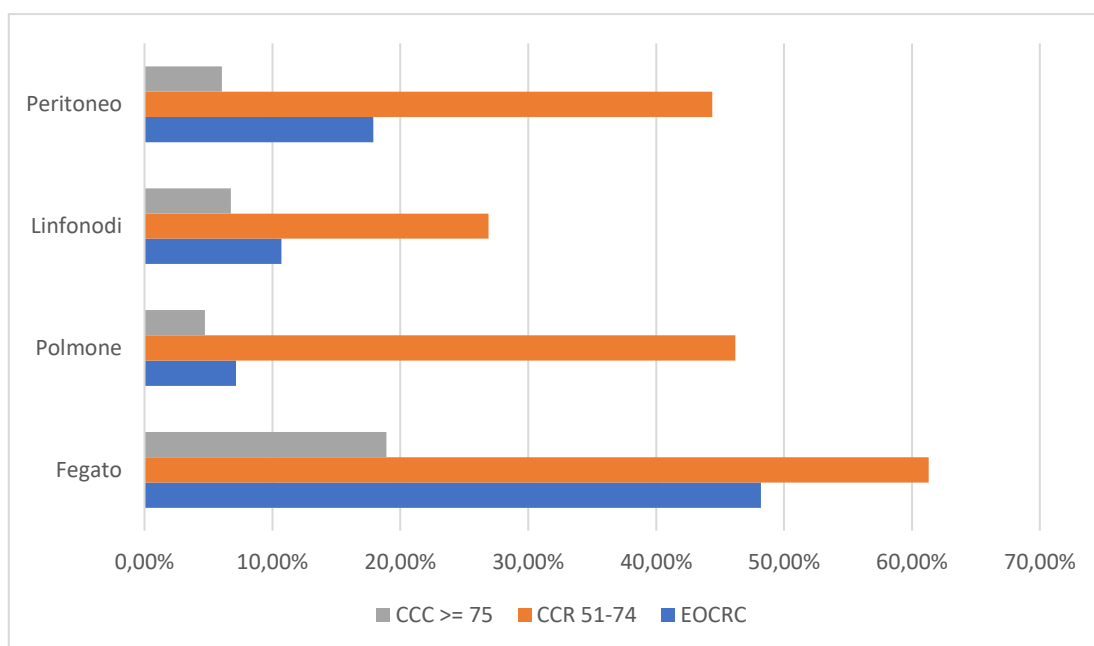


Figura 36: Sedi delle metastasi nelle tre coorti a confronto

Si conferma, inoltre, anche l'esistenza di una notevole differenza nello stadio alla diagnosi tra EOCRC e CCR tardivi: la maggioranza dei casi nella popolazione con EOCRC e CCR 51-74 anni viene diagnosticata allo stadio IV (60% e 65% contro il 24,3% dei pazienti oltre 75 anni), mentre lo stadio nel quale più frequentemente si arriva alla diagnosi nei CCR oltre i 75 anni è lo stadio II (35,4% contro 10,9% degli EOCRC e 10% dei CCR 51-74 anni). Il confronto delle percentuali nei diversi stadi tra le tre coorti è visibile in *Figura 37*. L'alta prevalenza di stadi avanzati osservati nello studio è coerente con gli elevati parametri del TNM registrati. Tuttavia, considerando comunque che anche la letteratura precedente conferma una tendenza degli EOCRC a presentarsi in stadi avanzati (3,44), i valori percentuali riscontrati potrebbero essere influenzati da un bias di selezione del campione.

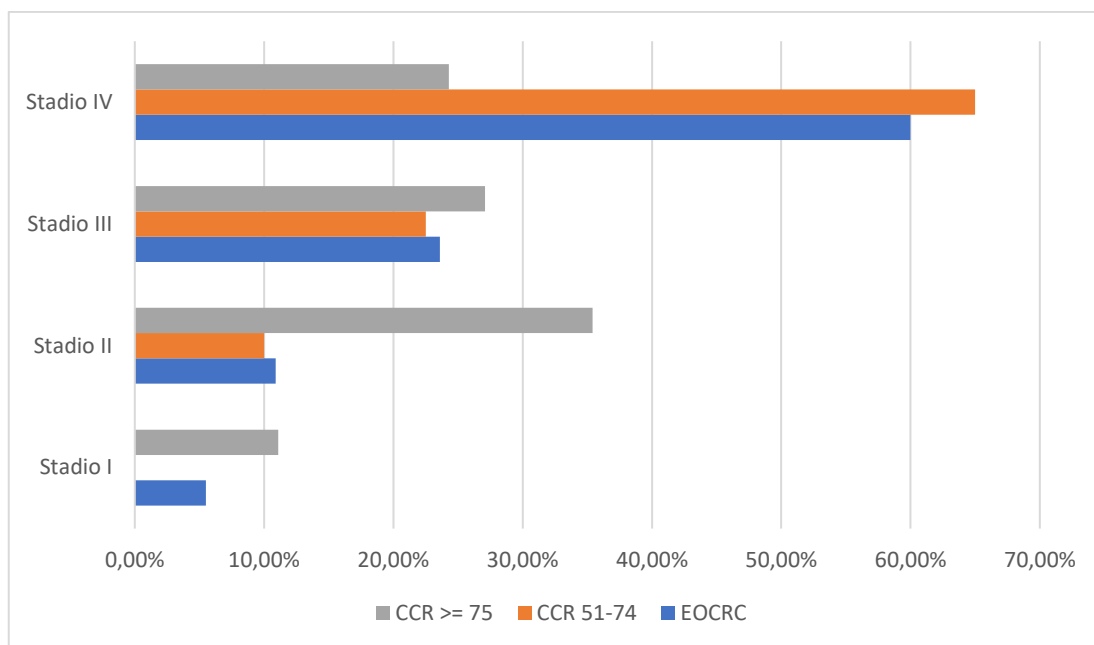


Figura 37: Stadiazione della malattia nelle tre coorti a confronto

Le alterazioni genetiche non sembrano seguire un pattern di distribuzione preciso tra i tre gruppi confrontati. Si evidenzia, però, che non si osservano casi di EOCRC con mutazione di BRAF a differenza delle coorti dei CCR tardivi (23,5% nei CCR 51-74 e 20,7% nei CCR oltre i 75 anni), in contrasto con uno studio in cui risultava una frequenza maggiore di queste mutazioni nei giovani (58). Le statistiche relative alla presenza di BRAF mutato negli EOCRC rimangono incerte, considerando che anche in un altro studio non sono state osservate queste mutazioni nel gruppo di pazienti giovani (51). Inoltre, il MMR è risultato più frequentemente alterato nei CCR oltre i 75 anni rispetto agli EOCRC (OR = 3,00; IC95%: 1,05-8,55;  $p = 0,04$ ). Negli EOCRC, però, sono presenti casi singoli di mutazione di MGMT, di FGFR e di HER2, che non si rilevano nel gruppo dei CCR oltre 75 anni. Il grafico in *Figura 38* mostra le percentuali delle mutazioni nelle tre coorti, precisando che non compaiono le mutazioni non comuni in quanto presenti con una prevalenza limitata.

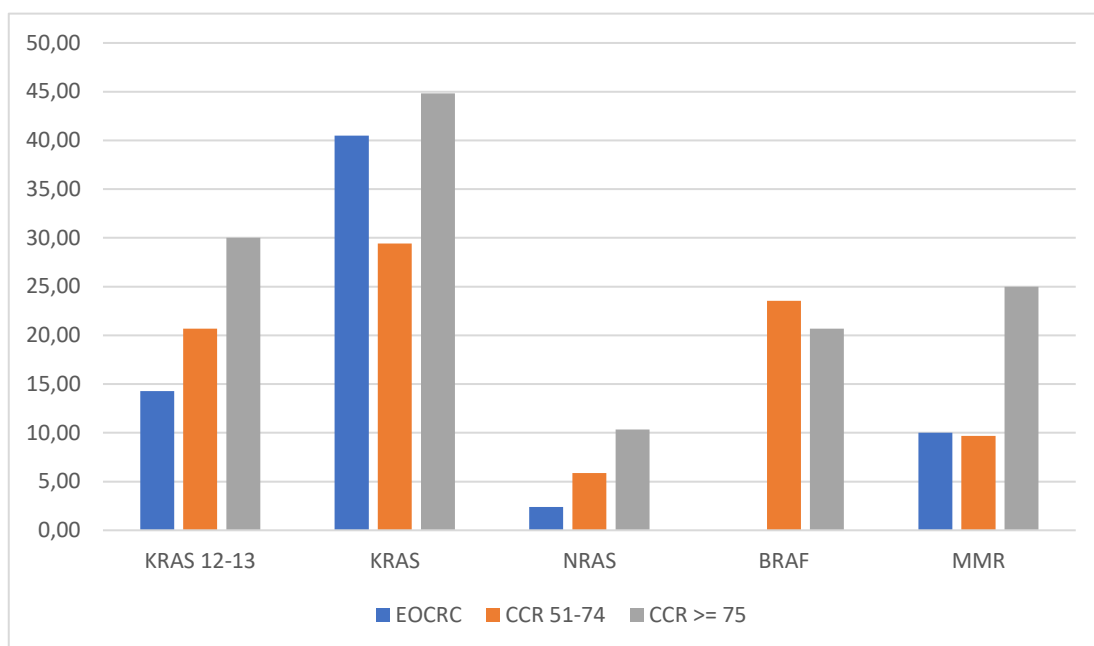


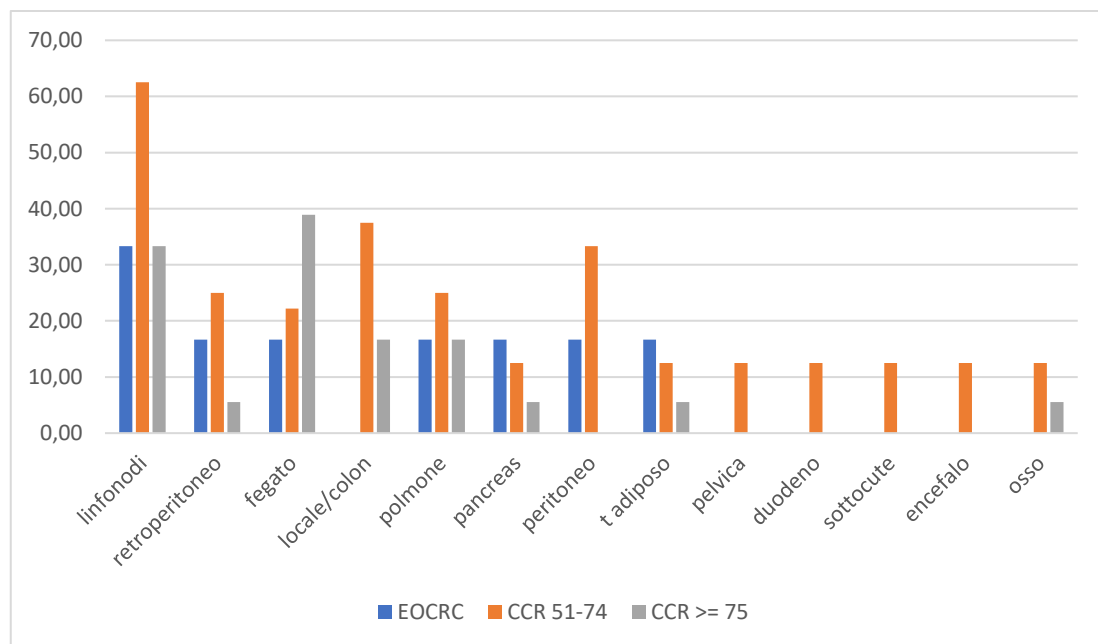
Figura 38: Percentuali delle mutazioni nelle tre coorti a confronto

### 4.3 Trattamento

Come previsto dai precedenti studi sull'argomento, gli EOCRC sono stati trattati con la resezione chirurgica più frequentemente rispetto ai CCR 51-74 anni (OR = 5,26; IC95%: 1,73-15,93;  $p = 0,003$ ). Non si evidenzia, invece, una differenza nella proposta del trattamento chirurgico a pazienti con EOCRC e a pazienti con CCR oltre 75 anni, dove la chirurgia è stata effettuata fino al 91,6% dei casi.

Il successivo trattamento adiuvante, invece, si esegue più spesso negli EOCRC rispetto ai CCR oltre 75 anni (OR = 6,33; IC95%: 2,69-14,89;  $p < 0,01$ ). Anche il tipo di trattamento adiuvante proposto ha delle differenze importanti nei due gruppi: gli EOCRC vengono trattati principalmente con lo schemaXELOX e, in alcuni casi, con lo schema FOLFOX, mentre i CCR oltre 75 anni ricevono, principalmente, una terapia con capecitabina. Le proposte di trattamento più intensive per gli EOCRC erano già state evidenziate da numerosi studi e sono giustificate dalle migliori condizioni generali dei pazienti giovani che li rendono maggiormente suscettibili di trattamenti più intensivi (3,64–66).

Le recidive compaiono più frequentemente nei CCR 51-74 anni rispetto agli EOCRC (OR = 0,20; IC95%: 0,05-0,79; p = 0,02) ma la statistica non accerta una differenza netta nel confronto con i CCR oltre i 75 anni. La distribuzione delle recidive, tra le varie sedi analizzate, è diversa: negli EOCRC e nei CCR 51-74 anni prevale come sede di recidiva i linfonodi (2 casi negli EOCRC e 5 casi nei CCR 51-74 anni), con una percentuale simile anche nei CCR oltre i 75 anni nei quali, però, è più frequentemente interessato il fegato rispetto agli EOCRC (OR = 0,25; IC95%: 0,13-0,49; p < 0,01). Le altre sedi interessate sono segnalate nel confronto delle percentuali in *Figura 39*.



*Figura 39: Sedi di recidiva nelle tre coorti a confronto*

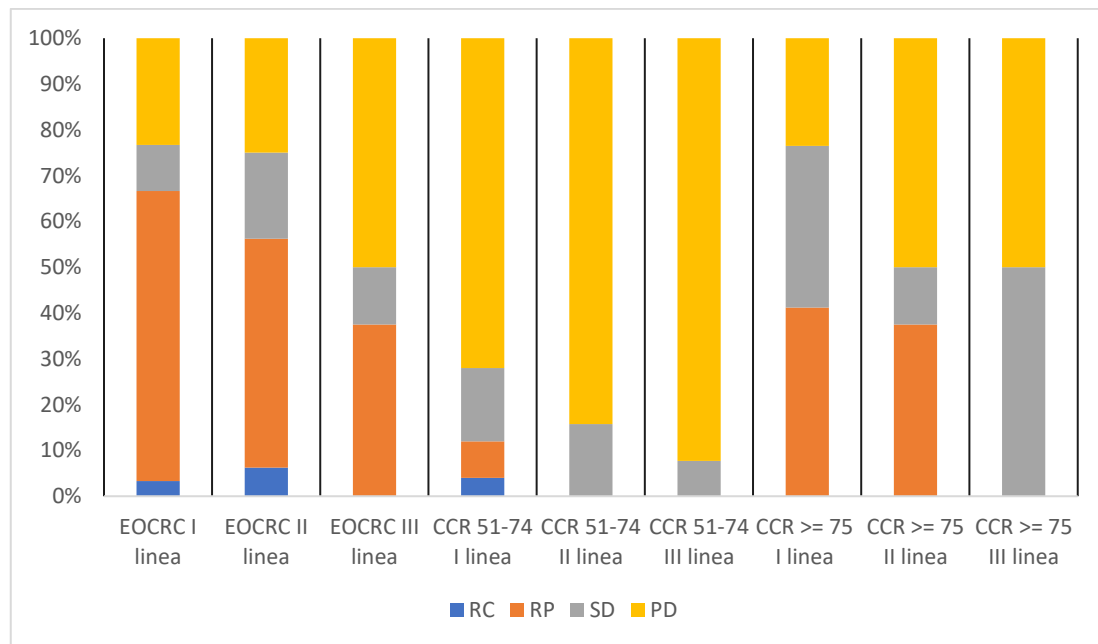
Riguardo alla chirurgia o la termocoagulazione delle metastasi non è stato possibile definire una statistica che potesse confermare la maggior frequenza di questi trattamenti nei giovani rispetto ai CCR tardivi metastatici rilevata in altri studi precedenti (3,67).

Ognuna delle tre linee di trattamento chemioterapico viene proposta con una frequenza significativamente minore ai CCR oltre 75 anni rispetto che agli EOCRC:

- OR = 0,10 nella I linea; IC95%: 0,03-0,37; p = 0,001.
- OR = 0,22 nella II linea; IC95%: 0,09-0,54; p = 0,001.
- OR = 0,31 nella III linea; IC95%: 0,11-0,89; p = 0,03.

Le statistiche della IV linea risultano insufficienti per via della scarsa quantità di pazienti che raggiunge questa proposta di trattamento (6 tra gli EOCRC e 4 nei CCR oltre 75 anni).

Le risposte alle terapie appaiono variabili nei tre gruppi, con il gruppo dei CCR 51-74 anni che sembra mostrare un andamento complessivamente peggiore. Le percentuali delle risposte, nella precisione, sono mostrate in *Figura 40*.



*Figura 40: Risposte alle tre linee di terapia delle tre coorti a confronto*

#### 4.4 Tassi di sopravvivenza

L'OS è migliore nel gruppo dei giovani pazienti con EOCRC rispetto ai pazienti anziani del gruppo con CCR oltre 75 anni. Il rischio di morte nella fascia di età più anziana è maggiore di circa 2,14 volte rispetto ai giovani con meno di 50 anni (IC95%: 1,06-4,33;  $p = 0,034$ ). In letteratura la sopravvivenza globale è un argomento ancora controverso in quanto esistono diversi studi che arrivano a conclusioni opposte (24,91,93). Lo stadio avanzato e le caratteristiche anatomopatologiche aggressive spesso presenti negli EOCRC contribuiscono alla mortalità in questa fascia di età (3,24,93,94). La prognosi è influenzata anche da numerose altre caratteristiche del tumore, tra cui l'assetto mutazionale e la localizzazione (3,62,91,95-97). Per il confronto delle tre curve di probabilità di sopravvivenza nel tempo si rimanda alla

*Figura 27.* L'OS migliore negli EOCRC, nel caso di questo studio, potrebbe essere legata al fatto che questi pazienti giovani ricevono, appunto, trattamenti più intensivi, inteso come più linee di trattamento e terapie a dosi piene.

Riguardo la DFS non si è evidenziato un confronto statisticamente significativo ma il valore mediano negli EOCRC, 53,4 mesi, è migliore rispetto a quello dei due gruppi di CCR tardivi (29,4 e 50,7 mesi rispettivamente). Le curve delle probabilità relative alla DFS sono mostrate in *Figura 28*.

Dal confronto delle PFS in ogni linea di terapia il dato più rilevante che emerge riguarda la II linea in particolare. Negli EOCRC la PFS mediana nella II linea si attesta su 14,8 mesi, un valore notevolmente migliore rispetto a 5,1 e 7,3 mesi dei due gruppi di CCR oltre i 50 anni. Il rischio di andare incontro ad una progressione di malattia è circa 4,6 volte maggiore nei CCR 51-74 anni (IC95%: 1,86-11,57;  $p = 0,001$ ) e 2,89 volte maggiore nei CCR oltre i 75 anni (IC95%: 1,07-7,85;  $p = 0,04$ ) rispetto agli EOCRC. Si può presumere, precisando che la statistica non supporta in maniera certa questa ipotesi, che questa tendenza maggiore alla progressione potrebbe essere presente anche per la I e la III linea di terapia. Anche riguardo la PFS, però, esistono dati contrastanti in letteratura. Uno studio ha osservato una PFS nella I linea di trattamento di 16,2 mesi contro 11,3 mesi riscontrati nei CCR tardivi (64), ma un altro studio ha registrato un rischio di 1,96 volte maggiore di progressione nella I linea di trattamento negli EOCRC (92).

#### **4.5 Limitazioni dello studio**

Un importante limite del presente studio è rappresentato dalla numerosità campionaria relativamente contenuta e dalla distribuzione non omogenea dei pazienti tra le diverse coorti di età. Il campione complessivo comprende infatti 253 pazienti, suddivisi in 56 casi di carcinoma coloretale a esordio precoce (EOCRC), 47 pazienti con diagnosi tra 51 e 74 anni e 150 pazienti con età superiore a 75 anni. Tale sbilanciamento numerico riflette la reale distribuzione dei casi osservata nella pratica clinica, ma può aver influenzato la robustezza delle analisi statistiche effettuate.

La minore numerosità dei gruppi EOCRC e 51-74 anni rispetto alla coorte dei pazienti ultrasessantacinquenni può aver ridotto la potenza statistica dei confronti, aumentando il rischio

di errore di tipo II e limitando la capacità di identificare differenze realmente esistenti tra i gruppi. Di conseguenza, alcune associazioni clinicamente rilevanti potrebbero non aver raggiunto la significatività statistica esclusivamente per l'insufficiente dimensione campionaria.

Inoltre, la marcata differenza numerica tra le coorti potrebbe aver introdotto un potenziale bias nelle stime statistiche e nell'interpretazione dei risultati, soprattutto per quanto riguarda le analisi relative alle caratteristiche molecolari, agli outcome terapeutici e alle curve di sopravvivenza. Tali aspetti risultano particolarmente rilevanti considerando la bassa frequenza di alcune alterazioni genetiche e di specifici eventi clinici, per i quali il numero assoluto di osservazioni è risultato limitato.

Un ulteriore elemento da considerare è la natura monocentrica e retrospettiva dello studio, che può aver determinato un bias di selezione legato alle caratteristiche della popolazione afferente al Centro Oncologico Modenese. Pertanto, i risultati ottenuti devono essere interpretati con cautela e non possono essere automaticamente generalizzati all'intera popolazione dei pazienti affetti da carcinoma coloretale.

Nonostante tali limitazioni, il presente lavoro fornisce dati derivati dalla reale pratica clinica e contribuisce ad ampliare le conoscenze sulle differenze clinico-patologiche e prognostiche tra EOCRC e carcinoma coloretale a insorgenza tardiva. Studi multicentrici prospettici, caratterizzati da campioni più numerosi e maggiormente bilanciati tra le diverse fasce di età, saranno necessari per confermare le osservazioni emerse e definire con maggiore precisione le peculiarità biologiche e cliniche dell'EOCRC.

## 5 CONCLUSIONI

I fattori di rischio indagati non hanno mostrato un'associazione più suggestiva per gli EOCRC rispetto che per i CCR delle altre due coorti. La causa del progressivo aumento di incidenza degli EOCRC a cui stiamo assistendo è verosimilmente multifattoriale e ancora indefinita.

Il quadro clinico al quale prestare maggiore attenzione potrebbero essere le alterazioni dell'alvo, mentre l'addominalgia e l'anemia sono quadri clinici d'esordio più frequenti rispettivamente nei CCR 51-74 anni e nei CCR oltre 75 anni. La diversa sintomatologia

potrebbe rispecchiare la diversa localizzazione nel colon della malattia nelle tre fasce di età.

Molte caratteristiche anatomopatologiche aggressive, che secondo alcuni autori compaiono più frequentemente negli EOCRC rispetto che nei CCR oltre i 50 anni, non hanno prodotto associazioni interessanti ad eccezione dell'invasione vascolare.

Non è stato identificato un assetto mutazionale più caratteristico per gli EOCRC rispetto alle forme tardive e non sono stati registrati casi di EOCRC presentati la mutazione di BRAF che invece è comparsa in percentuali rilevanti nelle due coorti di CCR oltre 50 anni.

Si conferma la tendenza, già evidenziata in diversi studi precedenti, a diagnosticare i casi di EOCRC quando si trovano già in stadi avanzati, stadio III e IV principalmente.

Il miglior performance status dei pazienti giovani, come atteso, permette ai pazienti con EOCRC di ricevere più frequentemente la terapia adiuvante e le varie linee di chemioterapia rispetto ai pazienti con CCR oltre 75 anni.

I tassi di sopravvivenza sono, generalmente, migliori negli EOCRC rispetto ai pazienti con più di 50 anni, in particolar modo la sopravvivenza globale e la sopravvivenza libera da progressione nella II linea di trattamento.

In conclusione, questo studio testimonia la difficoltà, già descritta nei precedenti lavori presenti in letteratura, nel definire in maniera inequivocabile i fattori di rischio e le caratteristiche peculiari associate agli EOCRC. In previsione del progressivo aumento dell'incidenza dei casi di EOCRC, sono necessari ulteriori studi con campioni sempre più ampi per poter identificare la sottopopolazione giovane più a rischio di sviluppo di EOCRC alla quale proporre la sorveglianza ed elaborare degli algoritmi di gestione clinica più specifici ed efficaci.

## **6 BIBLIOGRAFIA**

1. Global Cancer Observatory [Internet]. [citato 28 maggio 2026]. Disponibile su: <https://gco.iarc.who.int/en>
2. LINEE GUIDA TUMORI DEL COLON | AIOM [Internet]. [citato 28 maggio 2026]. Disponibile su: <https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-2024-tumori-del-colon/>
3. Medici B, Riccò B, Caffari E, Zaniboni S, Salati M, Spallanzani A, et al. Early Onset Metastatic Colorectal Cancer: Current Insights and Clinical Management of a Rising Condition. *Cancers*. gennaio 2023;15(13):3509. doi:10.3390/cancers15133509
4. Ahnen DJ, Wade SW, Jones WF, Sifri R, Mendoza Silveiras J, Greenamyre J, et al. The Increasing Incidence of Young-Onset Colorectal Cancer: A Call to Action. *Mayo Clin Proc*. 1 febbraio 2014;89(2):216–24. doi:10.1016/j.mayocp.2013.09.006
5. Murphy CC, Wallace K, Sandler RS, Baron JA. Racial Disparities in Incidence of Young-onset Colorectal Cancer and Patient Survival. *Gastroenterology*. marzo 2019;156(4):958–65. doi:10.1053/j.gastro.2018.11.060 PubMed PMID: 30521807; PubMed Central PMCID: PMC6409160.
6. Al Zaabi A, Al Shehhi A, Sayed S, Al Adawi H, Al Faris F, Al Alyani O, et al. Early Onset Colorectal Cancer in Arabs, Are We Dealing with a Distinct Disease? *Cancers*. gennaio 2023;15(3):889. doi:10.3390/cancers15030889
7. Siegel RL, Miller KD, Fedewa SA, Ahnen DJ, Meester RGS, Barzi A, et al. Colorectal cancer statistics, 2017. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(3):177–93. doi:10.3322/caac.21395
8. Bailey CE, Hu CY, You YN, Bednarski BK, Rodriguez-Bigas MA, Skibber JM, et al. Increasing Disparities in the Age-Related Incidences of Colon and Rectal Cancers in the United States, 1975-2010. *JAMA Surg*. 1 gennaio 2015;150(1):17–22. doi:10.1001/jamasurg.2014.1756
9. Stoffel EM, Murphy CC. Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults. *Gastroenterology*. gennaio 2020;158(2):341–53. doi:10.1053/j.gastro.2019.07.055 PubMed PMID: 31394082; PubMed Central PMCID: PMC6957715.
10. REACCT Collaborative, Zaborowski AM, Abdile A, Adamina M, Aigner F, d'Allens L, et al. Characteristics of Early-Onset vs Late-Onset Colorectal Cancer: A Review. *JAMA Surg*. 1 settembre 2021;156(9):865–74. doi:10.1001/jamasurg.2021.2380 PubMed PMID: 34190968.
11. Stoffel EM, Koeppe E, Everett J, Ulintz P, Kiel M, Osborne J, et al. Germline Genetic Features of Young Individuals With Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. marzo 2018;154(4):897-905.e1. doi:10.1053/j.gastro.2017.11.004 PubMed PMID: 29146522; PubMed Central PMCID: PMC5847426.
12. Mauri G, Sartore-Bianchi A, Russo AG, Marsoni S, Bardelli A, Siena S. *FEBS Press [Internet]*. [citato 28 maggio 2026]. Disponibile su: <https://febs.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/1878-0261.12417>

13. Chen H, Zheng X, Zong X, Li Z, Li N, Hur J, et al. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. *Gut*. 1 giugno 2021;70(6):1147–54. doi:10.1136/gutjnl-2020-321661 PubMed PMID: 33037055.
14. Liu PH, Wu K, Ng K, Zauber AG, Nguyen LH, Song M, et al. Association of Obesity With Risk of Early-Onset Colorectal Cancer Among Women. *JAMA Oncol*. gennaio 2019;5(1):37–44. doi:10.1001/jamaoncol.2018.4280 PubMed PMID: 30326010; PubMed Central PMCID: PMC6382547.
15. Venugopal A, Carethers JM. Epidemiology and biology of early onset colorectal cancer. *EXCLI J*. 7 gennaio 2022;21:162–82. doi:10.17179/excli2021-4456 PubMed PMID: 35221839; PubMed Central PMCID: PMC8859644.
16. Khattab O, Alharami M, Zahrawi F, Hemaïdan A. Obesity as a risk factor for early-onset colorectal cancer: Evidence from a nationally representative database. *World J Clin Oncol*. 24 luglio 2025;16(7):108220. doi:10.5306/wjco.v16.i7.108220 PubMed PMID: 40741182; PubMed Central PMCID: PMC12304983.
17. Yang YX, Hennessy S, Lewis JD. Type 2 Diabetes Mellitus and the Risk of Colorectal Cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 giugno 2005;3(6):587–94. doi:10.1016/S1542-3565(05)00152-7
18. Botteri E, Borroni E, Sloan EK, Bagnardi V, Bosetti C, Peveri G, et al. Smoking and Colorectal Cancer Risk, Overall and by Molecular Subtypes: A Meta-Analysis. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG*. dicembre 2020;115(12):1940. doi:10.14309/ajg.0000000000000803
19. Alcohol and cancer. World Cancer Research Fund [Internet]. [citato 10 giugno 2026]. Disponibile su: <https://www.wcrf.org/preventing-cancer/topics/alcohol-and-cancer/>
20. Wieser J, Hoffmeister M, Brenner H, Mons U. Associations of Alcohol Use and Smoking With Early-Onset Colorectal Cancer-A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Colorectal Cancer*. settembre 2025;24(3):331-340.e15. doi:10.1016/j.clcc.2025.05.002 PubMed PMID: 40544033.
21. Botteri E, Iodice S, Raimondi S, Maisonneuve P, Lowenfels AB. Cigarette Smoking and Adenomatous Polyps: A Meta-analysis. *Gastroenterology*. 1 febbraio 2008;134(2):388-395.e3. doi:10.1053/j.gastro.2007.11.007
22. Kaltenbach TR, Soetikno RM, DeVivo R, Laine LA, Barkun A, McQuaid KR, et al. Optimizing the quality of endoscopy in inflammatory bowel disease: focus on surveillance and management of colorectal dysplasia using interactive image- and video-based teaching. *Gastrointest Endosc*. 1 dicembre 2017;86(6):1107-1117.e1. doi:10.1016/j.gie.2017.07.045
23. McDowell R, Perrott S, Murchie P, Cardwell C, Hughes C, Samuel L. Oral antibiotic use and early-onset colorectal cancer: findings from a case-control study using a national clinical database. *Br J Cancer*. 1 aprile 2022;126(6):957–67. doi:10.1038/s41416-021-01665-7 PubMed PMID: 34921228; PubMed Central PMCID: PMC8927122.
24. Hill DA, Furman WL, Billups CA, Riedley SE, Cain AM, Rao BN, et al. Colorectal Carcinoma in Childhood and Adolescence: A Clinicopathologic Review. *J Clin Oncol*. 20 dicembre 2007;25(36):5808–14. doi:10.1200/JCO.2007.12.6102

25. García-Pérez J, López-Cima MF, Pérez-Gómez B, Aragonés N, Pollán M, Vidal E, et al. Mortality due to tumours of the digestive system in towns lying in the vicinity of metal production and processing installations. *Sci Total Environ*. 15 luglio 2010;408(16):3102–12. doi:10.1016/j.scitotenv.2010.03.051
26. Tumore al colon: Sintomi, prevenzione, cause, diagnosi | AIRC [Internet]. [citato 29 maggio 2026]. Disponibile su: <https://www.airc.it/cancro/informazioni-tumori/guida-ai-tumori/tumore-colon-retto>
27. Roos VH, Mangas-Sanjuan C, Rodriguez-Gironde M, Medina-Prado L, Steyerberg EW, Bossuyt PMM, et al. Effects of Family History on Relative and Absolute Risks for Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. dicembre 2019;17(13):2657-2667.e9. doi:10.1016/j.cgh.2019.09.007
28. Dinarvand P, Davaro EP, Doan JV, Ising ME, Evans NR, Phillips NJ, et al. Familial Adenomatous Polyposis Syndrome: An Update and Review of Extraintestinal Manifestations. *Arch Pathol Lab Med*. 1 novembre 2019;143(11):1382–98. doi:10.5858/arpa.2018-0570-RA
29. Syngal S, Brand RE, Church JM, Giardiello FM, Hampel HL, Burt RW. ACG Clinical Guideline: Genetic Testing and Management of Hereditary Gastrointestinal Cancer Syndromes. *Am J Gastroenterol*. febbraio 2015;110(2):223–63. doi:10.1038/ajg.2014.435 PubMed PMID: 25645574; PubMed Central PMCID: PMC4695986.
30. Yurgelun MB, Masciari S, Joshi VA, Mercado RC, Lindor NM, Gallinger S, et al. Germline TP53 Mutations in Patients With Early-Onset Colorectal Cancer in the Colon Cancer Family Registry. *JAMA Oncol*. 1 maggio 2015;1(2):10.1001/jamaoncol.2015.0197. doi:10.1001/jamaoncol.2015.0197 PubMed PMID: 26086041; PubMed Central PMCID: PMC4465271.
31. Hadjiliadis D, Khoruts A, Zauber AG, Hempstead SE, Maisonneuve P, Lowenfels AB, et al. Cystic Fibrosis Colorectal Cancer Screening Consensus Recommendations. *Gastroenterology*. 1 febbraio 2018;154(3):736-745.e14. doi:10.1053/j.gastro.2017.12.012
32. Scott P, Anderson K, Singhanian M, Cormier R. Cystic Fibrosis, CFTR, and Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. gennaio 2020;21(8):2891. doi:10.3390/ijms21082891
33. Samad AKA, Taylor RS, Marshall T, Chapman M a. S. <em>Colorectal Disease</em> | ACPGBI Gastroenterology Journal | Wiley Online Library [Internet]. [citato 31 maggio 2026]. Disponibile su: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1463-1318.2005.00747.x>
34. Courneya KS, Vardy JL, O'Callaghan CJ, Gill S, Friedenreich CM, Wong RKS, et al. Structured Exercise after Adjuvant Chemotherapy for Colon Cancer. *N Engl J Med*. 2 luglio 2025;393(1):13–25. doi:10.1056/NEJMoa2502760
35. Nguyen LH, Liu PH, Zheng X, Keum N, Zong X, Li X, et al. Sedentary Behaviors, TV Viewing Time, and Risk of Young-Onset Colorectal Cancer. *JNCI Cancer Spectr*. 25 gennaio 2019;2(4):pky073. doi:10.1093/jncics/pky073 PubMed PMID: 30740587; PubMed Central PMCID: PMC6361621.

36. Low EE, Demb J, Liu L, Earles A, Bustamante R, Williams CD, et al. Risk Factors for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology*. 1 agosto 2020;159(2):492-501.e7. doi:10.1053/j.gastro.2020.01.004
37. Higurashi T, Hosono K, Takahashi H, Komiya Y, Umezawa S, Sakai E, et al. Metformin for chemoprevention of metachronous colorectal adenoma or polyps in post-polypectomy patients without diabetes: a multicentre double-blind, placebo-controlled, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol*. aprile 2016;17(4):475–83. doi:10.1016/S1470-2045(15)00565-3 PubMed PMID: 26947328.
38. Martling A, Myrberg IH, Nilbert M, Grönberg H, Granath F, Eklund M, et al. Low-Dose Aspirin for PI3K-Altered Localized Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 17 settembre 2025;393(11):1051–64. doi:10.1056/NEJMoa2504650
39. Peterse EFP, Meester RGS, Siegel RL, Chen JC, Dwyer A, Ahnen DJ, et al. The impact of the rising colorectal cancer incidence in young adults on the optimal age to start screening: Microsimulation analysis I to inform the American Cancer Society colorectal cancer screening guideline. *Cancer*. 15 luglio 2018;124(14):2964–73. doi:10.1002/cncr.31543 PubMed PMID: 29846933; PubMed Central PMCID: PMC6033623.
40. Genetics of Colorectal Cancer (PDQ®) - NCI [pdqCancerInfoSummary] [Internet]. 2026 [citato 1 giugno 2026]. Located at: nciglobal,ncienterprise. Disponibile su: <https://www.cancer.gov/types/colorectal/hp/colorectal-genetics-pdq>
41. Carethers JM. Screening for Colorectal Cancer in African Americans: Determinants and Rationale for an Earlier Age to Commence Screening. *Dig Dis Sci*. marzo 2015;60(3):711–21. doi:10.1007/s10620-014-3443-5 PubMed PMID: 25540085; PubMed Central PMCID: PMC4369177.
42. Gini A, Meester RGS, Keshavarz H, Oeffinger KC, Ahmed S, Hodgson DC, et al. Cost-Effectiveness of Colonoscopy-Based Colorectal Cancer Screening in Childhood Cancer Survivors. *JNCI J Natl Cancer Inst*. 1 novembre 2019;111(11):1161–9. doi:10.1093/jnci/djz060
43. Li J, Yao H, Lu Y, Zhang S, Zhang Z. Chinese national clinical practice guidelines on prevention, diagnosis and treatment of early colorectal cancer. *Chin Med J (Engl)*. 5 settembre 2024;137(17):2017–39. doi:10.1097/CM9.0000000000003253 PubMed PMID: 39104005; PubMed Central PMCID: PMC11374253.
44. Yantiss RK, Goodarzi M, Zhou XK, Rennert H, Pirog EC, Banner BF, et al. Clinical, Pathologic, and Molecular Features of Early-onset Colorectal Carcinoma. *Am J Surg Pathol*. aprile 2009;33(4):572. doi:10.1097/PAS.0b013e31818afd6b
45. Siegel RL, Wagle NS, Cercek A, Smith RA, Jemal A. Colorectal cancer statistics, 2023. *CA Cancer J Clin*. 2023;73(3):233–54. doi:10.3322/caac.21772
46. Chen FW, Sundaram V, Chew TA, Ladabaum U. Advanced-Stage Colorectal Cancer in Persons Younger Than 50 Years Not Associated With Longer Duration of Symptoms or Time to Diagnosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 1 maggio 2017;15(5):728-737.e3. doi:10.1016/j.cgh.2016.10.038

47. Cercek A, Chatila WK, Yaeger R, Walch H, Fernandes GDS, Krishnan A, et al. A Comprehensive Comparison of Early-Onset and Average-Onset Colorectal Cancers. *JNCI J Natl Cancer Inst.* 1 dicembre 2021;113(12):1683–92. doi:10.1093/jnci/djab124
48. Riaz: Red flag symptoms: detailed account of clinicopatho... - Google Scholar [Internet]. [citato 1 giugno 2026]. Disponibile su: [https://scholar.google.com/scholar\\_lookup?title=Red+flag+symptoms:+Detailed+account+of+clinicopathological+features+in+young-onset+colorectal+cancer&author=Riaz,+R.&author=Masood,+N.&author=Benish,+A.&publication\\_year=2017&journal=Intest.+Res.&volume=15&pages=203&doi=10.5217/ir.2017.15.2.203](https://scholar.google.com/scholar_lookup?title=Red+flag+symptoms:+Detailed+account+of+clinicopathological+features+in+young-onset+colorectal+cancer&author=Riaz,+R.&author=Masood,+N.&author=Benish,+A.&publication_year=2017&journal=Intest.+Res.&volume=15&pages=203&doi=10.5217/ir.2017.15.2.203)
49. Burnett-Hartman AN, Lee JK, Demb J, Gupta S. An Update on the Epidemiology, Molecular Characterization, Diagnosis, and Screening Strategies for Early-Onset Colorectal Cancer. *Gastroenterology.* 1 marzo 2021;160(4):1041–9. doi:10.1053/j.gastro.2020.12.068
50. Montminy EM, Zhou M, Maniscalco L, Abualkhair W, Kim MK, Siegel RL, et al. Contributions of Adenocarcinoma and Carcinoid Tumors to Early-Onset Colorectal Cancer Incidence Rates in the United States. *Ann Intern Med.* 16 febbraio 2021;174(2):157–66. doi:10.7326/M20-0068
51. Chang DT, Pai RK, Rybicki LA, Dimaio MA, Limaye M, Jayachandran P, et al. Clinicopathologic and molecular features of sporadic early-onset colorectal adenocarcinoma: an adenocarcinoma with frequent signet ring cell differentiation, rectal and sigmoid involvement, and adverse morphologic features. *Mod Pathol.* 1 agosto 2012;25(8):1128–39. doi:10.1038/modpathol.2012.61
52. O’Connell JB, Maggard MA, Liu JH, Etzioni DA, Livingston EH, Ko CY. Do Young Colon Cancer Patients Have Worse Outcomes? *World J Surg.* 2004;28(6):558–62. doi:10.1007/s00268-004-7306-7
53. Kim TJ, Kim ER, Hong SN, Chang DK, Kim YH. Long-Term Outcome and Prognostic Factors of Sporadic Colorectal Cancer in Young Patients: A Large Institutional-Based Retrospective Study. *Medicine (Baltimore).* maggio 2016;95(19):e3641. doi:10.1097/MD.0000000000003641
54. Silla IO, Rueda D, Rodríguez Y, García JL, de la Cruz Vigo F, Perea J. Early-onset colorectal cancer: A separate subset of colorectal cancer. *World J Gastroenterol WJG.* 14 dicembre 2014;20(46):17288–96. doi:10.3748/wjg.v20.i46.17288 PubMed PMID: 25516639; PubMed Central PMCID: PMC4265586.
55. Liang JT, Huang KC, Cheng AL, Jeng YM, Wu MS, Wang SM. Clinicopathological and molecular biological features of colorectal cancer in patients less than 40 years of age. *Br J Surg.* 1 febbraio 2003;90(2):205–14. doi:10.1002/bjs.4015
56. Kirzin S, Marisa L, Guimbaud R, Reynies AD, Legrain M, Laurent-Puig P, et al. Sporadic Early-Onset Colorectal Cancer Is a Specific Sub-Type of Cancer: A Morphological, Molecular and Genetics Study. *PLOS ONE.* 1 agosto 2014;9(8):e103159. doi:10.1371/journal.pone.0103159

57. Bardhan K, Liu K. Epigenetics and Colorectal Cancer Pathogenesis. *Cancers*. giugno 2013;5(2):676–713. doi:10.3390/cancers5020676
58. Cavestro GM, Mannucci A, Zuppardo RA, Di Leo M, Stoffel E, Tonon G. Early onset sporadic colorectal cancer: Worrisome trends and oncogenic features. *Dig Liver Dis*. 1 giugno 2018;50(6):521–32. doi:10.1016/j.dld.2018.02.009
59. Mastrodomenico L, Piombino C, Riccò B, Barbieri E, Venturelli M, Piacentini F, et al. Personalized Systemic Therapies in Hereditary Cancer Syndromes. *Genes*. marzo 2023;14(3):684. doi:10.3390/genes14030684
60. Yarchoan M, Hopkins A, Jaffee EM. Tumor Mutational Burden and Response Rate to PD-1 Inhibition. *N Engl J Med*. 21 dicembre 2017;377(25):2500–1. doi:10.1056/NEJMc1713444
61. Jandova J, Xu W, Nfonsam V. Sporadic early-onset colon cancer expresses unique molecular features. *J Surg Res*. 1 luglio 2016;204(1):251–60. doi:10.1016/j.jss.2016.04.068
62. Xu T, Zhang Y, Zhang J, Qi C, Liu D, Wang Z, et al. Germline Profiling and Molecular Characterization of Early Onset Metastatic Colorectal Cancer. *Front Oncol*. 19 ottobre 2020;10. doi:10.3389/fonc.2020.568911
63. Herman JG, Umar A, Polyak K, Graff JR, Ahuja N, Issa JPI, et al. Incidence and functional consequences of hMLH1 promoter hypermethylation in colorectal carcinoma. *Proc Natl Acad Sci*. 9 giugno 1998;95(12):6870–5. doi:10.1073/pnas.95.12.6870
64. Soto J, Gutiérrez Alonso N, Bringas Beranek M, Catoya Villa JL, Gutierrez Ortiz de la Tabla A, López Jiménez C, et al. Analysis of survival trends, clinical, and molecular characteristics of patients with early-onset colorectal cancer (EOCRC). *J Clin Oncol*. 5 gennaio 2022;40(4\_suppl):59–59. doi:10.1200/JCO.2022.40.4\_suppl.059
65. O'Sullivan DE, Cheung WY, Boyne DJ, Jarada TN, Tang PA, Gill S, et al. Treatment patterns and survival outcomes of early-onset colorectal cancer patients in Alberta, Canada: a population-based study. *Cancer Treat Res Commun*. 1 gennaio 2022;32:100585. doi:10.1016/j.ctarc.2022.100585
66. Kneuert PJ, Chang GJ, Hu CY, Rodriguez-Bigas MA, Eng C, Vilar E, et al. Overtreatment of Young Adults With Colon Cancer: More Intense Treatments With Unmatched Survival Gains. *JAMA Surg*. 1 maggio 2015;150(5):402–9. doi:10.1001/jamasurg.2014.3572
67. Kanter K, Fish M, Mauri G, Horick NK, Allen JN, Blaszkowsky LS, et al. Care Patterns and Overall Survival in Patients With Early-Onset Metastatic Colorectal Cancer. *JCO Oncol Pract*. dicembre 2021;17(12):e1846–55. doi:10.1200/OP.20.01010
68. Sobrero A, Köhne CH. Should adjuvant chemotherapy become standard treatment for patients with stage II colon cancer? *Lancet Oncol*. 1 giugno 2006;7(6):515–7. doi:10.1016/S1470-2045(06)70727-6 PubMed PMID: 16750502.

69. Moertel CG, Fleming TR, Macdonald JS, Haller DG, Laurie JA, Goodman PJ, et al. Levamisole and Fluorouracil for Adjuvant Therapy of Resected Colon Carcinoma. *N Engl J Med*. 8 febbraio 1990;322(6):352–8. doi:10.1056/NEJM199002083220602
70. Heald RJ, Ryall RDH. RECURRENCE AND SURVIVAL AFTER TOTAL MESORECTAL EXCISION FOR RECTAL CANCER. *The Lancet*. 28 giugno 1986;327(8496):1479–82. doi:10.1016/S0140-6736(86)91510-2
71. Organ preservation for clinical T2N0 distal rectal cancer using neoadjuvant chemoradiotherapy and local excision (ACOSOG Z6041): results of an open-label, single-arm, multi-institutional, phase 2 trial - *The Lancet Oncology* [Internet]. [citato 17 giugno 2026]. Disponibile su: [https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045\(15\)00215-6/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(15)00215-6/abstract)
72. Bahadoer RR, Dijkstra EA, Etten B van, Marijnen CAM, Putter H, Kranenbarg EMK, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 gennaio 2021;22(1):29–42. doi:10.1016/S1470-2045(20)30555-6 PubMed PMID: 33301740.
73. Conroy T, Bosset JF, Etienne PL, Rio E, François É, Mesgouez-Nebout N, et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 1 maggio 2021;22(5):702–15. doi:10.1016/S1470-2045(21)00079-6 PubMed PMID: 33862000.
74. Clancy C, Burke JP, Albert MR, O’Connell PR, Winter DC. Transanal Endoscopic Microsurgery Versus Standard Transanal Excision for the Removal of Rectal Neoplasms: A Systematic Review and Meta-analysis. *Dis Colon Rectum*. febbraio 2015;58(2):254. doi:10.1097/DCR.0000000000000309
75. Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taïeb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up☆. *Ann Oncol*. 1 gennaio 2023;34(1):10–32. doi:10.1016/j.annonc.2022.10.003 PubMed PMID: 36307056.
76. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citato 3 giugno 2026]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2017699>
77. Le DT, Uram JN, Wang H, Bartlett BR, Kemberling H, Eyring AD, et al. PD-1 Blockade in Tumors with Mismatch-Repair Deficiency. *N Engl J Med*. 25 giugno 2015;372(26):2509–20. doi:10.1056/NEJMoa1500596
78. André T, Shiu KK, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt CJA, et al. Pembrolizumab versus chemotherapy in microsatellite instability-high or mismatch repair-deficient metastatic colorectal cancer: 5-year follow-up from the randomized phase III KEYNOTE-177 study. *Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol*. marzo 2025;36(3):277–84. doi:10.1016/j.annonc.2024.11.012 PubMed PMID: 39631622.

79. André T, Elez E, Cutsem EV, Jensen LH, Bennouna J, Mendez G, et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *N Engl J Med*. 27 novembre 2024;391(21):2014–26. doi:10.1056/NEJMoa2402141
80. Falcone A, Ricci S, Brunetti I, Pfanner E, Allegrini G, Barbara C, et al. Phase III Trial of Infusional Fluorouracil, Leucovorin, Oxaliplatin, and Irinotecan (FOLFOXIRI) Compared With Infusional Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan (FOLFIRI) As First-Line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer: The Gruppo Oncologico Nord Ovest. *J Clin Oncol*. maggio 2007;25(13):1670–6. doi:10.1200/JCO.2006.09.0928
81. Cremolini C, Antoniotti C, Stein A, Bendell J, Gruenberger T, Rossini D, et al. Individual Patient Data Meta-Analysis of FOLFOXIRI Plus Bevacizumab Versus Doublets Plus Bevacizumab as Initial Therapy of Unresectable Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol*. ottobre 2020;38(28):3314–24. doi:10.1200/JCO.20.01225
82. Moretto R, Elliott A, Rossini D, Intini R, Conca V, Pietrantonio F, et al. Benefit from upfront FOLFOXIRI and bevacizumab in BRAFV600E-mutated metastatic colorectal cancer patients: does primary tumour location matter? *Br J Cancer*. 1 settembre 2022;127(5):957–67. doi:10.1038/s41416-022-01852-0 PubMed PMID: 35665778; PubMed Central PMCID: PMC9428147.
83. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. AIOM [Internet]. 18 febbraio 2025 [citato 10 giugno 2026]. Disponibile su: <https://www.aiom.it/encorafenib-cetuximab-and-chemotherapy-in-braf-mutant-colorectal-cancer-a-randomized-phase-3-trial/>
84. Encorafenib, Binimetinib, and Cetuximab in BRAF V600E–Mutated Colorectal Cancer | *New England Journal of Medicine* [Internet]. [citato 3 giugno 2026]. Disponibile su: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1908075>
85. Wild-Type *KRAS* Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. *J Clin Oncol* [Internet]. [citato 3 giugno 2026]. Disponibile su: <https://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2007.14.7116>
86. Grothey A, Cutsem EV, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 26 gennaio 2013;381(9863):303–12. doi:10.1016/S0140-6736(12)61900-X PubMed PMID: 23177514.
87. PatLynk. CRICKET | A PHASE II SINGLE-ARM STUDY OF CETUXIMAB PLUS IRINOTECAN AS RECHALLENGE 3RD-LINE TREATMENT OF KRAS, NRAS AND BRAF WILD-TYPE IRINOTECAN-PRETREATED METASTATIC COLORECTAL CANCER PATIENTS PROGRESSING AFTER AN INITIAL RESPONSE TO A 1ST-LINE CETUXIMAB-CONTAINING THERAPY AND A STANDARD 2ND-LINE [Internet]. [citato 10 giugno 2026]. Disponibile su: <https://www.patlynk.com/trial/NCT02296203>
88. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Crisafulli G, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal

cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med.* agosto 2022;28(8):1612–8.  
doi:10.1038/s41591-022-01886-0

89. Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Fenocchio E, et al. Phase II study of anti-EGFR rechallenge therapy with panitumumab driven by circulating tumor DNA molecular selection in metastatic colorectal cancer: The CHRONOS trial. *J Clin Oncol.* 20 maggio 2021;39(15\_suppl):3506–3506. doi:10.1200/JCO.2021.39.15\_suppl.3506
90. Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, Elez E, Yoshino T, Sobrero A, et al. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *The Lancet.* 1 luglio 2023;402(10395):41–53. doi:10.1016/S0140-6736(23)00772-9 PubMed PMID: 37331369.
91. Hawk NN, Long TE, Imam MH, Mathew BM, Kim S, Chen Z, et al. Clinicopathologic Features and Outcome of Young Adults With Stage IV Colorectal Cancer. *Am J Clin Oncol.* dicembre 2015;38(6):543. doi:10.1097/01.coc.0000437899.28701.03
92. Rho YS, Gilabert M, Polom K, Aladashvili A, Kopeckova K, Megdanova V, et al. Comparing Clinical Characteristics and Outcomes of Young-onset and Late-onset Colorectal Cancer: An International Collaborative Study. *Clin Colorectal Cancer.* 1 dicembre 2017;16(4):334–42. doi:10.1016/j.clcc.2017.03.008 PubMed PMID: 28462853.
93. Zhao L, Bao F, Yan J, Liu H, Li T, Chen H, et al. Poor prognosis of young patients with colorectal cancer: a retrospective study. *Int J Colorectal Dis.* 1 agosto 2017;32(8):1147–56. doi:10.1007/s00384-017-2809-5
94. Chan K, Dassanayake B, Deen R, Wickramarachchi R, Kumarage S, Samita S, et al. Young patients with colorectal cancer have poor survival in the first twenty months after operation and predictable survival in the medium and long-term: Analysis of survival and prognostic markers. *World J Surg Oncol.* 15 settembre 2010;8(1):82. doi:10.1186/1477-7819-8-82
95. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer. *Cancer.* 2011;117(20):4623–32. doi:10.1002/cncr.26086
96. Bertagnolli MM, Niedzwiecki D, Compton CC, Hahn HP, Hall M, Damas B, et al. Microsatellite Instability Predicts Improved Response to Adjuvant Therapy With Irinotecan, Fluorouracil, and Leucovorin in Stage III Colon Cancer: Cancer and Leukemia Group B Protocol 89803. *J Clin Oncol.* 10 aprile 2009;27(11):1814–21. doi:10.1200/JCO.2008.18.2071
97. Taieb J, Svrcek M, Cohen R, Basile D, Tougeron D, Phelip JM. Deficient mismatch repair/microsatellite unstable colorectal cancer: Diagnosis, prognosis and treatment. *Eur J Cancer.* 1 novembre 2022;175:136–57. doi:10.1016/j.ejca.2022.07.020 PubMed PMID: 36115290.
98. Garg R, Cheng V, Ellis U, Verma V, McTaggart-Cowan H, Peacock S, et al. Direct medical costs of young-onset colorectal cancer: a worldwide systematic review. *BMC Health Serv Res.* 30 agosto 2022;22(1):1100. doi:10.1186/s12913-022-08481-6

99. Ionescu VA, Gheorghe G, Baban IA, Barbu A, Georgescu TF, Tiuca LC, et al. Prognostic Differences Between Early-Onset and Late-Onset Colorectal Cancer. *Medicina (Mex)*. marzo 2025;61(3):390. doi:10.3390/medicina61030390