

Università di Catania - Facoltà di Medicina e
Chirurgia - Dipartimento di Chirurgia
Dottorato di Ricerca
"Approccio Oncologico Multimodale in Età Geriatrica"
Coordinatore Prof. Salvatore Berretta
Direttore U.O.C. di Clinica Chirurgica II
presso P.O. Policlinico, Edificio 1

Tesi di Diploma
del
Dottorato di Ricerca
per il XXIV ciclo

Dott.ssa Carla La Morella

LA FIBRINOGENEMIA NEL K COLORETTALE
(prospettive come fattore prognostico)

Relatore: Prof. Salvatore Berretta

Anno Accademico 2010 - 2011

Sommario

- **Introduzione3**
- **Fattori prognostici del carcinoma coloretale7**
- **Ruolo fibrinogenemia nel CRC.....16**
- **casistica Clinica Chirurgica II.....18**
- **Considerazioni sulla casistica19**
- **Classificazione Dukes, in stadi e sopravvivenza20**
- **Ruolo della chirurgia nel trattamento del crc24**
- **Conclusioni27**
- **References.....30**

Introduzione

Il fibrinogeno definito come fattore 1 della coagulazione, è una glicoproteina elaborata dal fegato, coinvolta nella catena di eventi che caratterizzano nell'insieme la "cascata emocoagulativa", costituendo il substrato su cui andrà ad agire la trombina attivata (enzima ad azione proteolitico) per innescare la tappa finale degli eventi che conducono alla formazione del coagulo (conversione in fibrina).

I livelli normali di fibrinogeno oscillano da 150 a 400 mg con valore medio intorno a 225. La concentrazione plasmatica del fibrinogeno tende ad aumentare, oltre che a seguito di una condizione emorragica, nella fase acuta di processi flogistici di qualsiasi origine, in parallelo ad un aumento della proteina C reattiva, dei fattori del complemento e delle altre proteine c.d. di fase acuta; nel decorso postoperatorio l'aumento del fibrinogeno è la risultante del trauma dovuto all'intervento chirurgico e delle perdite ematiche peroperatorie; una transitoria iperfibrinogenemia si osserva in gravidanza. Un rialzo persistente del fibrinogeno plasmatico aumenta il rischio cardiovascolare in termini

di aumentata suscettibilità a malattie coronariche, ic-tus, flebotrombosi. Una riduzione del tasso del fibrinogeno si osserva in corso di epatopatie per riduzione della capacità di sintesi da parte dell'epatocita e nelle condizioni di coagulazione intravascolare disseminata (coagulopatie da consumo).

Nel 1986 Dvorak, patologo di Harvard, ha evidenziato le somiglianze tra "microambiente" tissutale dei tumori solidi e tessuto di granulazione nel processo di guarigione delle ferite, formulando un nuovo concetto, che il cancro è paragonabile ad una ferita che non guarisce mai. Fibrinogeno e fibrina sono sempre presenti nella matrice extracellulare dei tessuti in fase riparativa svolgendo come è noto un ruolo fondamentale nella cicatrizzazione delle ferite.

Costantini (2); Bardos (3); Simpson-Haidaris (4) ed altri hanno evidenziato alti livelli di fibrinogeno nello stroma di diversi tumori solidi umani e sperimentali negli animali.

Palumbo (5,6); Blackwell (7); Yamashita (8); Takeuchi (9) ed altri hanno dimostrato una correlazione tra progressione tumorale e livelli di fibrinogeno, di procoagulanti e di fattori fibrinolitici nel tessuto stromale del carcinoma della portio, dell'ovaio, del polmone, del pancreas, dell'esofago, dello stomaco, del colonretto.

In base a queste osservazioni è stato proposto di inserire tra gli altri fattori prognostici del carcinoma coloretale (CLC) il parametro del fibrinogeno plasmatico alla stregua di un marker di rischio di progressione.

Scopo della presente tesi è quello di valutare, in base ai dati della letteratura, se l'iperfibrinogenemia costituisca un elemento clinicamente rilevante ai fini predittivi della recidiva del carcinoma coloretale. Viene inoltre presentata la casistica relativa ai casi di CRC operati presso la Clinica Chirurgica II (Direttore Prof. Salvatore Berretta) del P.O. Policlinico dal 2001 al 2010.

Fattori prognostici del carcinoma coloretale

Di seguito riportiamo **i fattori prognostici del carcinoma coloretale** utili per selezionare i pazienti ai fini delle scelte terapeutiche, per formulare la prognosi e per guidare il follow up:

1. *Età*
2. *Performance Status*
3. *Comorbilità*
4. *Valutazione Geriatrica*
5. *Stadio del tumore*
6. *Citologia peritoneale*
7. *Valutazione istologica sul pezzo anatomico asportato (grading, ploidia, margini resezione chirurgica, numero linfonodi asportati, istotipo ecc..)*
8. *CEA, Ca 125, LDH*
9. *Espressione EGFR, Oncogene Kras, Oncoproteina p53*
10. *Nuovi fattori prognostici molecolari*
11. *HIV positività*
12. *Valutazione attività proliferativa cellule delle cripte, microadenomi*

L'età del soggetto è un fattore di rischio per l'incidenza, che aumenta progressivamente dopo i 50 anni, ed un fattore prognostico negativo sopra gli 80 e sotto i 40 aa. In ogni caso deve valere l'età biologica e non già quella anagrafica: l'età non deve precludere la possibilità di un intervento con intento di radicalità, ma è necessaria una valutazione individuale del paziente, calcolando il rapporto rischio-beneficio e l'aspettativa di vita.

Il performance status valuta le condizioni complessive del paziente, lo stato nutrizionale, l'anemia, l'ipoalbuminemia.

Le comorbilità, riportate nella tabella 1, costituiscono controindicazioni relative o assolute ai trattamenti oncologici, pregiudicando soprattutto l'impiego della chemioterapia adiuvante, ove indicata, ma anche l'esecuzione di interventi chirurgici radicali. Performance status e comorbilità, a prescindere dallo stadio, condizionano il tipo di intervento da attuare (ad esempio orientare su scelte più prudenti rispetto alla anastomosi primaria, come la resezione sec. Hartmann o la confezione di una colostomia di protezione).

TABELLA 1 – COMORBILITA' -

- *Insufficienza renale*
- *Malattia coronarica, Insufficienza cardiaca congestizia; malattia*
- *polmonare cronica ostruttiva*
- *Funzionalità epatica (albuminemia, indici di stasi, indici di necrosi)*
- *Sistema emopoietico, riserva midollare; anemia*
- *Diabete*
- *Malattie cerebrovascolari*
- *Precedenti tumori*
- *Disordini emocoagulativi*
- *HIV-positività*

(NELLA VALUTAZIONE DEL PAZIENTE OLTRE IL TIPO DI COMORBILITA' VALE ANCHE IL CRITERIO DEL LORO NUMERO)

La valutazione geriatrica, si può compendiare con la classificazione dell'anziano in tre gruppi: "frail", "pre-frail", "fit elderly", intendendo per "frailty" (fragilità) la perdita di peso > 5 Kg., l'astenia, la debolez-

za nello stringere la mano, la lentezza nel camminare, la graduale perdita della riserva psicologica e dell'attività fisica generale. La maggior parte degli anziani cancerosi appartengono ad una categoria di mezzo ("neither frail, nor fit").

Lo stadio del tumore al momento della diagnosi costituisce uno degli elementi più importanti ai fini della prognosi e della programmazione delle cure:

- parametro pT (la prognosi peggiora in rapporto al grado di diffusione parietale ed alla presenza di invasione venosa)
- parametro pN (numero di linfonodi interessati; se >3 il significato prognostico è negativo)
- parametro M
 - * le metastasi epatiche hanno un significato prognostico peggiore rispetto a quelle polmonari;
 - * la carcinosi peritoneale esprime una prognosi sfavorevole per quanto riguarda la chirurgia resettiva e l'esecuzione di anastomosi

La citologia peritoneale peroperatoria, ove risultati positiva, è un indice prognostico negativo che riduce la sopravvivenza a 5 anni. La citologia peritoneale ese-

guita nel preoperatorio potrebbe essere utilizzata per programmare sin dal 1° intervento chirurgico, in caso di positività, la combinazione con la chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC), ma occorrono studi randomizzati per confermare quest'ipotesi di lavoro.

La valutazione istologica sul pezzo anatomico asportato fornisce importanti elementi per il giudizio prognostico: **grading e ploidia** delle cellule tumorali; **margini di resezione chirurgica** (se non adeguati, espongono alla recidiva esclusivamente in sede di anastomosi; una scarsa toilette dei tessuti laterali e del mesoretto espongono invece a recidive extra-anastomotiche e pelviche che secondariamente si faranno strada come un iceberg verso l'anastomosi); **numero di linfonodi asportati** con la linfoadenectomia (importante criterio ai fini del giudizio di radicalità dell'exeresi; valori > 18-20 vengono ritenuti congrui; la presenza di metastasi linfonodali abbassa la sopravvivenza al 45%; utilizzando l'accesso VLaparoscopico si è visto che il numero di linfonodi asportati risulta 20-30% in meno rispetto all'accesso open; questo dato potrebbe portare ad una sottostadiazione del tumore

ed esporre così il paziente, non essendo trattato con cure adiuvanti, al rischio di ripresa della malattia dopo l'intervento chirurgico); **istotipo** (carcinoma di tipo colloido-mucinoso esprime una prognosi peggiore ed è insensibile all'esame PET); altri importanti elementi che valuta il patologo sono la presenza, o meno, di **invasione linfovaskolare e/o perineurale, l'estensione circonferenziale, il tipo di crescita tumorale** sul margine di invasione - espansiva o infiltrativa -, **l'infiltrazione linfocitaria peritumorale.**

I valori preoperatori del CEA (se aumentati) sono predittivi di alto rischio di recidiva dopo chirurgia (la secrezione in circolo del CEA è correlata con la vascolarizzazione del tumore; nelle recidive pelviche, poco vascolarizzate, spesso non si ha un aumento di questo marker).

I valori preoperatori del Ca 125 (se aumentati) sono probativi per carcinosi peritoneale.

I valori preoperatori di LDH o in corso di follow up (se aumentati) sono indice di mts epatiche

L'espressione dell'EGFR è importante perché la positività si rileva in tumori biologicamente più aggressivi.

L'oncogene k-ras, se non mutato (mutazione nel 40% dei casi di CRC)costituisce un f.re predittivo di responsività per l'impiego dell'anticorpo monoclonale Cetuximab (anti-EGFR) indicato nel trattamento neoadiuvante di metastasi epatiche (da CRC).

L'oncoproteina p53 è importante perché un basso livello nel tessuto tumorale ha un significato prognostico sfavorevole.

I Markers molecolari, di seguito elencati in base al ruolo biologico espletato, costituiscono dei fattori prognostici di grande interesse nella ricerca traslazionale ma che sono destinati ad assumere un ruolo clinico altrettanto rilevante:

- **ADHESION:** “Mucin antigens (MUC 1, MUC 2)” hanno un significato prognostico negativo (10)
- **INVASION:** le Metalloproteinasi(MMPs) esprimono un fenotipo metastatizzante della cellula tumorale sicchè ci sono studi in corso per valutare se la loro inibizione possa costituire una valida strategia terapeutica (11)
- **ANGIOGENESIS:** la presenza del Vascular Endothelial G. F. (VEGF) fornisce dati predittivi per selezionare paz. ad alto rischio di progressione e per orientare le scelte su protocolli di terapia: l’anticorpo monoclonale Bevacizumab (anti-VEGF) è stato proposto come trattamento nel CRC in fase metastasica o come neoadiuvante per le metastasi epatiche (12).
- **CELL GROWTH:** la sovraespressione dell’EGFR nel CRC riflette un andamento clinico maggiormente aggressivo (13)

*Una peculiare condizione è quella della **popolazione HIV+** più predisposta, tra l'altro, rispetto ai soggetti sani, ad ammalare di CRC; nel qual caso, invecchiando, questi soggetti presenteranno un doppio fattore prognostico sfavorevole, l'età e la HIV-positività.*

***L'augmentata attività proliferativa della mucosa coloretale** (14) che inizia nelle cellule delle cripte ed in forma di microadenomi (c.d "mucosa attivata" dai cancerogeni), può assumere i seguenti significati:*

- nel soggetto app. sano esprime una condizione precancerosa*
- nel soggetto operato per CRC può esprimere uno stato di predisposizione per l'insorgenza di un tumore metacrono*

Razionale del rilievo dei livelli di fibrinogenemia nel CRC

Costantini V. et al (15); Abbasciano V. et al (16); Oya M. et al (17); Iversen LH e Thorlacius-Ussing O. (18) hanno riscontrato una prognosi peggiore nei pazienti affetti da carcinoma coloretale con disordini nell'assetto emocoagulativo (aumento delle piastrine, del D-dimero, del fibrinopeptide A, della fibrina e del complesso trombina-antitrombina).

Blackwell et al (19); Wang Q. et al (20) hanno evidenziato alti valori preoperatori di fibrina e dei prodotti di degradazione del fibrinogeno (FDP) nei pazienti con carcinoma coloretale in stadio avanzato con metastasi. L'aumento dei livelli della fibrina plasmatica e dei FDP esprimono un'aumentata conversione del fibrinogeno per attivazione della cascata emocoagulativa e del sistema fibrinolitico, dati questi che lasciano ipotizzare che le cellule del CRC abbiano la potenzialità di attivare ed interagire con il sistema emocoagulativo del paziente.

La iperfibrinogenemia, come ipotizzato da Yano H. et al (21); Palumbo JS et al (22), potrebbe favorire la diffusione metastasica attraverso i seguenti meccanismi:

- le cellule cancerose sono provviste di recettori per il fibrinogeno aumentandone in tal modo l'adesività intercellulare ed a livello dell'endotelio degli organi bersaglio*
- le cellule tumorali vengono celate alla sorveglianza immunitaria dei linfociti natural killer (NK), in quanto protette all'interno di agglomerati microembolici coesi tra loro dal fibrinogeno e ricoperti all'esterno dalle piastrine*

Gale AJ e Gordon SG (23) hanno dimostrato che le cellule cancerose hanno la capacità di produrre fattori della coagulazione che inducono la formazione di fibrina nel microambiente dello stroma tumorale.

Kawai (24) in un loro recentissimo lavoro del 2011 hanno riscontrato che la persistenza di alti valori fibrinogeno plasmatico dopo chemioRT neoadiuvante per carcinoma del retto ha un significato predittivo negativo sulla risposta al trattamento e sulla prognosi.

Casi di crc operati dal 2001 al 2010 (346 paz.)
presso Clin. Chirurgica II, P.O. Policlinico Univ.
Catania- Dir. Prof. S. Berretta)

Valori retrospettivi della Fibrinogenemia su 330 paz.

> 500 mg. in 278 paz.

nella norma in 52 paz.

Analisi dettagliata dei 278 paz. con aumento della fibrinogenemia

111 paz. con concomitante PCR aumentata e parametro N positivo

84 paz. con parametro N positivo e PCR negativa

. 83 paz. con parametro N negativo e PCR negativa, di cui

→ 37 parametro T4

→ 46 parametro T3

(in totale 167 pazienti con iperfibrinogenemia e PCR negativa)

Considerazioni sulla nostra casistica

Il numero di 167 pazienti riportati con CRC, iperfibrinogenemia e PCR negativa, non ci consente di trarre conclusioni, ma in ogni caso quelli che rientrano nel sottogruppo incerto, se attuare o meno la chemioterapia neoadiuvante, sono gli 83 con stato linfonodale negativo; invece gli 84 pazienti con iperfibrinogenemia e positività linfonodale, a prescindere dai valori del fibrinogeno, sono in ogni caso candidati alla chemio. Per quanto riguarda la valutazione delle curve di sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con aumento dei livelli della fibrinogenemia, i dati raccolti non si possono considerare attendibili, perché molti pazienti non hanno risposto all'invito per il follow up né è stato possibile rintracciarli.

Il nostro si deve pertanto considerare uno studio di fattibilità che si basa su dati significativi presenti in letteratura che richiedono ulteriori conferme ma che aprono nuove prospettive sull'impiego dei fattori prognostici del carcinoma coloretale: basti pensare che i valori della fibrinogenemia possono aiutare a selezionare un sottogruppo di pazienti affetti da CRC, benché N negativi, a rischio per alta potenzialità metastatizzante e quindi meritevoli di un trattamento chemioterapico adiuvante (25)

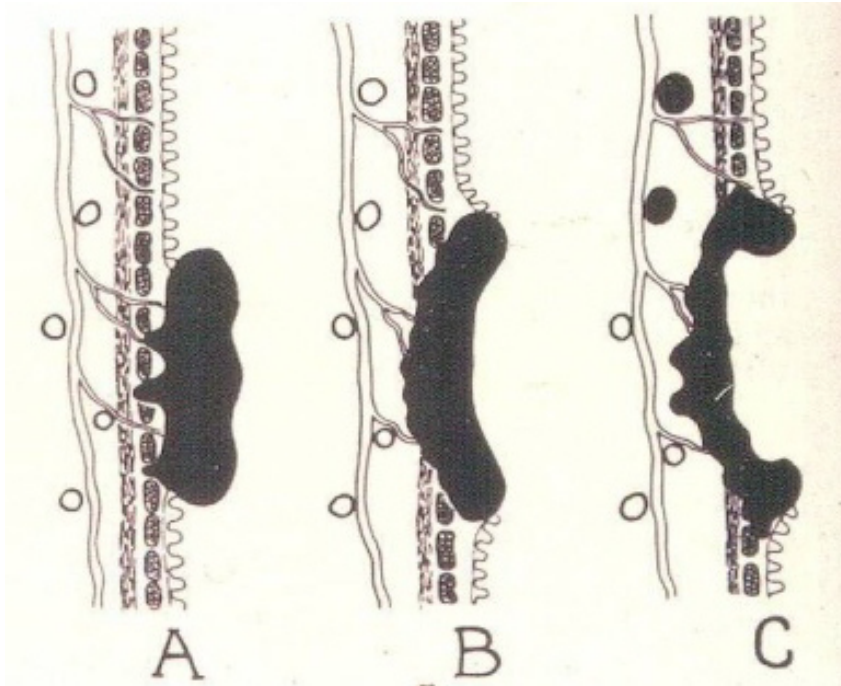


Figura 1. Classificazione sec. Dukes

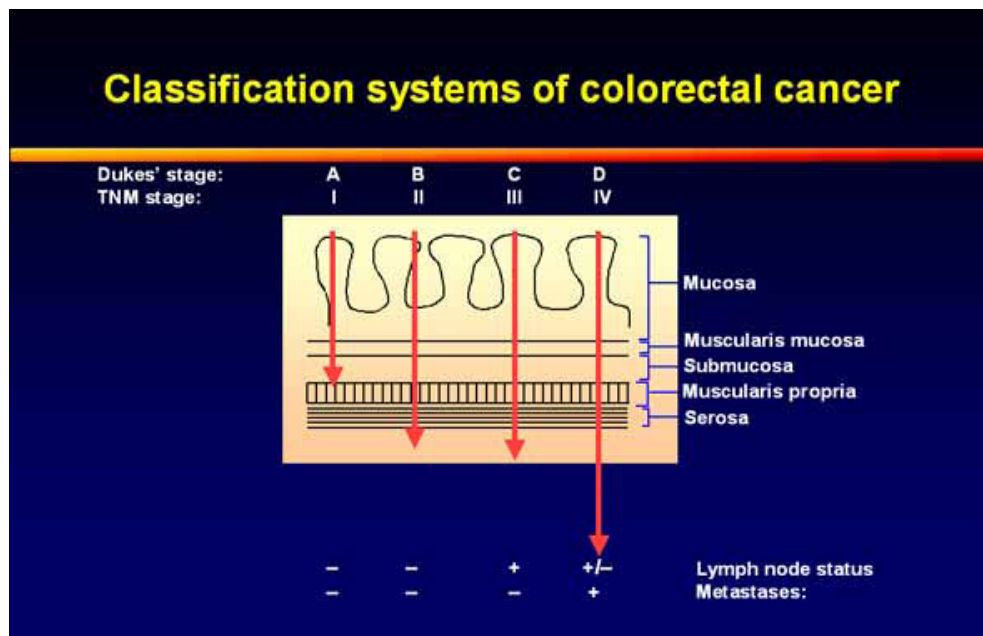


Figura 2. CLASSIFICAZIONE sec. Dukes

Sopravvivenza a 5 anni sec. la classificazione di Dukes	
A	97%
B	78%
C1	74%
C2	48%
D	4%

Classificazione in stadi	
St. I	(T1, T2, NM0)
St. II A	(T3, NM0)
St. II B	(T4, NM0)
St. III A	(T1, T2, N1)
St. III B	(T3, T4, N1)
St. III C	(N2 >4 nodes)
St. IV	(M+)

Classificazione sec. Astler-Coleer	
A	limitato a mucosa
B1	superata m. mucosae
B2	superata m. propria
C1	stadio B1 con N+
C2	stadio B2 con N+
D	mts a distanza

Sopravvivenza in rapporto allo stadio

Parametro T

- *Grado di infiltrazione parietale*

Parametro N

- *Stato linfonodale*
 - * *numero dei linfonodi <3 o >5;*
 - * *livello stazioni*

Parametro M

- *M+ sopravvivenza a 5 aa. del 5%*

Ruolo della chirurgia nel trattamento del crc

La chirurgia di exeresi con adeguata linfadenectomia è il presidio più efficace nel trattamento del carcinoma

mucosa-sottomucosa (T1)	..N+ 0%	sopravvivenza 85% recidiva 8 %
muscolare propria (T2)	..N+ 15%	sopravvivenza 75% recidiva 17 %
> muscolare propria (T3)	..N+50%	sopravvivenza 65% recidiva 54 %
Infiltrazione per contiguità (T4)		

colorettale. Il chirurgo è il protagonista nell'approccio multidisciplinare del CRC ed ha una grande responsabilità perché, ultimato il suo compito, deve saper porre le indicazioni terapeutiche successive, di massima, per indirizzare il paziente. In età geriatrica questo ruolo del chirurgo è ancora più importante, perché tendenzialmente dopo la chirurgia l'anziano tende a rifiutare altri trattamenti, accettando, ed a fatica, di sottoporsi al follow up.

Si evince da questi brevi cenni l'importanza della conoscenza dei fattori prognostici da parte del chirurgo ed in tal senso il parametro della fibrinogenemia,

di facile e rapida esecuzione, contribuisce insieme agli altri di cui si è detto, ad orientare il chirurgo e l'oncologo sulle scelte terapeutiche da adottare.

Orientamenti di massima per la chemioterapia del crc

STADIO I – II: solo chirurgia; piccola percentuale di pazienti allo stadio II (T4) può trarre benefici dalla chemioterapia adiuvante

STADIO III: chirurgia + chemioterapia adiuvante

Soggetti M+: beneficiano della chemioterapia da sola o in combinazione con i nuovi agenti targeted ; un eventuale intervento chirurgico verrà eseguito di necessità ed a scopo palliativo (ad esempio per risolvere uno stato occlusivo).

In età geriatrica si possono attuare gli stessi protocolli di chemio, subordinando o limitando le scelte in base ai fattori prognostici:

- *Capecitabina (profarmaco del 5Fu) + Oxaliplatino (XELOX cps); trattandosi di un prodotto in*

capsule, c'è il grande vantaggio di non richiedere l'apposizione del porth per l'accesso venoso

- *In soggetti con comorbilità (“frailty”) si somministrerà la sola Capecitabina. (XELODA cp.) atenzionando le condizioni cardiologiche*
- *Impiego anticorpi monoclonali (Cetuximab) in seconda linea in soggetti con metastasi epatiche*

Conclusioni

L'inserimento dei valori della fibrinogenemia preoperatoria tra i fattori prognostici del CRC, in base agli studi riportati in letteratura, sembra che possa offrire dei dati utili per il clinico: in base ad un esame di laboratorio di facile e rapida esecuzione possiamo ottenere ulteriori informazioni sulla prognosi del paziente, sulla risposta ai trattamenti effettuati e sulla potenzialità metastatizzante della malattia, risultando predittiva sulle metastasi ancor prima che si rendano manifeste.

Alla luce di questi elementi questo marker biologico può aiutare il clinico:

- *a selezionare un sottogruppo di pazienti che può avvantaggiarsi della chemioterapia adiuvante (25) pur sempre tenendo nel dovuto conto i risultati di altri fattori prognostici utili per lo stesso scopo (soggetti N negativi T3-T4; G2-G3; incipienti segni di invasione linfovascolare; giovane età; alti valori preoperatori del CEA che esprimono una potenzialità micrometastatica del CRC); una peculiare categoria di pazienti a rischio è anche quella in cui il numero di linfonodi asportati con la chirurgia non risulti adeguato (< 12*

linfonodi), sicchè il giudizio sulla negatività del parametro N potrebbe essere incerto

- *a predire la risposta alla chemioneoadiuvante*
- *ad esprimere un giudizio prognostico sulla malattia e soprattutto sulla probabilità di una sua ripresa a distanza*

Per evitare i falsi negativi occorre che l'aumento della fibrinogenemia avvenga in assenza di una patologia infiammatoria in atto.

Le correlazioni tra turbe emocoagulative e tumori erano già state intuite dai clinici del XIX secolo, come dimostra l'acuta osservazione di Trousseau che attribuiva all'insorgenza delle flebiti migranti il tristo segno premonitore di un carcinoma viscerale.

Pertanto i fattori prognostici nel CRC svolgono un ruolo sempre più importante per porre le corrette indicazioni alle cure, per programmare il follow up e per esprimere un giudizio prognostico sulla sopravvivenza. A maggior ragione nell'anziano dove, dopo la chirurgia, è sempre difficile proporre ed attuare i trattamenti di tipo adjuvanti. Per questo, una conoscenza sempre più precisa dei fattori prognostici ci

potrà guidare per effettuare terapie “ad hoc” per ogni singolo paziente.

Il messaggio di questo lavoro è quello di non sottovalutare l’approccio multidisciplinare: il chirurgo è tenuto a conoscere il ruolo dei fattori prognostici per porre le corrette indicazioni, ma non si deve sostituire all’oncologo.

References

1. Dvorak HF

Tumors:wounds that do not heal. Similarities between tumor stroma generation and wound healing

NEJM 1986; 315:1650-9

2. Costantini V, Zacharski LR, Memoli VA, Rousseau SM

Fibrinogen deposition without thrombin generation in primary human breast cancer tissue

Cancer Res 1991; 51:349-353

3. Bardos H, Juhasz A, Adany R

Fibrin deposition in squamous cell in squamous cell carcinomas of the larynx and hypopharynx

Thromb Haemost 1998; 80:767-72

4. Simpson-Haidaris PJ, Rybarczyk B

Tumors and fibrinogen. The role of fibrinogen as an extracellular matrix protein

Ann NY Acad Sci 2001; 936:406-25

5. Palumbo JS, Kombrinck KW, Degen JL, et al

Fibrinogen is an important determinant of the metastatic potential of circulating tumor cells

Blood 2000; 96:3302-9

6. Palumbo JS

Mechanism linking tumor cell-associated procoagulant function to tumor dissemination

Semin Thromb Hemost 2008; 34:154-60

7. Blackwell K, Haroon Z, Harris L, et al

Plasma D-dimer levels in operable breast cancer patients correlate with clinical stage and axillary lymph node status

J Clin Oncol 2000; 18:600-8

8. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H et al

Hyperfibrinogenemia is associated with lymphatic as well as haematogenous metastasis and worse clinical outcome in T2 gastric cancer

BMC Cancer 2006; 6:147

9. Takeuchi H, Ikeuchi S, Isobe Y et al

Pretreatment plasma fibrinogen level correlates with tumor progression and metastasis in patients with squamous cell carcinoma of the esophagus

J Gastroenterol Hepatol 2007; 22:2222-7

10. [Lugli A](#), [Zlobec I](#), [Baker K](#) et al.

Prognostic significance of mucins in colorectal cancer with different DNA mismatch-repair status.

[J Clin Pathol.](#) 2007; 60: 534-539.

11. [Hilska M](#), [Roberts PJ](#), [Collan YU](#) et al.

Prognostic significance of matrix metalloproteinases-1, -2, -7 and -13 and tissue inhibitors of metalloproteinases -1, -2, -3 and -4 in colorectal cancer.

[Int J Cancer](#). 2007; 121: 714-723.

12. [Bendardaf R](#), [Buhmeida A](#), [Hilska M](#) et al.

VEGF-1 expression in colorectal cancer is associated with disease localization, stage, and long-term disease-specific survival. [Anticancer Res](#). 2008; 28: 3865-70.

13. [Spano JP](#), [Lagorce C](#), [Atlan D](#) et al.

Impact of EGFR expression on colorectal cancer patient prognosis and survival.

[Ann Oncol](#). 2005; 16: 102-108.

14. [Berretta S](#), [Berretta M](#), [Fisichella R](#) et al

New prospects in the prevention of colorectal cancer: the screening for precancerous lesions by rectal biopsy and chemoprevention with COX2 inhibitors

[Eur J Oncol](#) 2004; 9(2):103-106

15. [Costantini V](#), [Zacharski LR](#) et al

The platelet count in carcinoma of the lung and colon

[Thromb Haemost](#) 1990; 64:501-505

16. Abbasciano V, Bianchi MP, Trevisani L et al
Platelet activation and fibrinolysis in large bowel cancer
Oncology 1995; 52:381:384
17. Oya M, Akiyama Y, Okuyama T et al
High preoperative plasma D-dimer level is associated is associated with advanced tumor stage and short survival in patients with colorectal cancer
Jpn J Clin Oncol 2001;31:388-394
18. Iversen LH, Thorlacius-Ussing O
Relationship of coagulation test abnormalities to tumour burden and postoperative DVT in resected colorectal cancer
Thromb Haemost 2002;87:402-408
19. Blackwell K, Hurwitz H, Lieberman G et al
Circulating D-dimer levels are better predictors of overall survival and disease progression than carcinoembryonic antigen levels in patients with metastatic colorectal cancer
Cancer 2004; 101:77-82
20. Wang Q, Xie R, Zhang QY
Clinical significance of plasma fibrinogen level in patients with colorectal cancer
Zhonghua Zhon Liu Za Zhi 2005;27:544-546

21. Yano H, Kitayama J, Hatano K, et al

Clustered cancer cells show a distinct adhesion behavior from single cell form under physiological shear conditions

J Exp Clin Cancer Res 2001;20:407-412

22. Palumbo JS, Talmage KE, Massari JV et al

Platelets and fibrin(ogen) increase metastatic potential by impeding natural killer cell-mediated elimination of tumor cells

Blood 2005;105:178-185

23. Gale AJ e Gordon SG

Update on tumor cell procoagulant factors

Acta Haematol 2001;106:25-32

24. Kawai K, Kitayama J, Tsuno NH, Sunami E, Nagawa H

Hyperfibrinogenemia after preoperative chemoradiotherapy predicts poor response and poor prognosis in rectal cancer

Int J Colorectal Dis 2001;26:45-51

25. Yamashita H, Kitayama J, Nagawa H

Effect of preoperative hyperfibrinogenemia on recurrence of colorectal cancer without a systemic inflammatory response

World J. Surg. 2009; 33:1298-1305

Altre referenze

26. M. Berretta, S. Berretta, U. Tirelli et al.

Bevacizumad plus irinotecan, Fluorouracil and Leucovorin based Chemotherapy with concomitant HAART in a metastatic colorectal cancer HIV-positive patient

Oncology 31(7), 394-397, 2008

27. Fiorica F., Cartei G., Carau B., Berretta S., Spartà D., Tirelli U., Berretta M.

Adjuvant therapy radiotherapy-based on older and oldest elderly rectal cancer patients

Arch. Gerontol. Geriatrics 21, 1-6, 2008

28. M. Berretta, S. Berretta, U. Tirelli et al

Folfox-2 in the treatment of advanced colorectal cancer: a comparison between elderly and middle aged patients

J of Chemotherapy 20(4), 503-508, 2008

29. Berretta M., Di Benedetto F., Bearz A. Simonelli C., Berretta S., Spina M., Tirelli U.

Folfox-4 regimen with concomitant highly active antiretroviral therapy in metastatic colorectal cancer HIV-infected patients: a report of five cases and review of the literature.

Cancer Invest. 26, 610-614, 2008

30. M. Berretta¹, E. Zanet¹, F. Di Benedetto², C. Simonelli¹, A. Bearz¹, A. Morra, S. Berretta, U. Tirelli

Unusual presentation of metastatic hepatocellular carcinoma in a HIV/HCV coinfecting patient: a case report and review of the literature.

Tumori 94, 589-591, 2008

31. Berretta M, Berretta S et al

Multidisciplinary approach in a HIV/HCV-positive patient with liver metastases by colorectal cancer in the HAART era

Annales of Oncology, 17(8):1333-4, 2006

32. Berretta M, Martellotta F., Simonelli C., Di Benedetto F., DE Ruvo N., Drigo A., Bearz A., Spina M., Zanet E., Berretta S., Tirelli U.

Cetuximab targeted chemotherapy in an HIV-positive patient with metastatic colorectal cancer in the HAART era: a Case Report.

Jour of Chemotherapy 19 (3): 343-6, 2007. (if 1.37)

