

- originale
- copia controllata informatica
- copia controllata cartacea _____ N. _____
- copia non controllata _____ distribuzione interna a cura del RQ
- bozza

Il presente percorso diagnostico terapeutico è l'adattamento locale del PDTA regionale per il trattamento dei Carcinomi del Colon-Retto.

Redazione

Dott. Gianluca Di Mauro, Direttore UOC I Chirurgia P.O. San Marco,
Prof. Francesco Basile, Chirurgia Generale, P.O. G. Rodolico
Prof. Alessandro Cappellani, Chirurgia Generale, P.O. G. Rodolico
Dott.ssa Rosalia Latino, Chirurgia Generale,
Prof. Antonio Basile, Radiologia Diagnostica ed Interventistica, P.O. G. Rodolico
Dott. Placido Romeo, Radiologia Diagnostica ed Interventistica P.O. San Marco,
Dott.ssa Sara Baldari, Medicina Nucleare,
Dott. S. Mangiafico, Endoscopista,
Prof. Gaetano Magro, Anatomia Patologica P.O. G. Rodolico
Dott.ssa Loredana Villari, Anatomia Patologica P.O. San Marco
Prof. Corrado Spatola, Radioterapia Oncologica P.O. G. Rodolico
Prof. Héctor Soto Parra, Oncologia medica P.O. G. Rodolico
Dott. Giuseppe Novello, Oncologia medica P.O. G. Rodolico
Dott.ssa Laura Noto, Oncologia medica P.O. G. Rodolico
Prof. M. Fichera, Genetista
Dott.ssa C. Gorgone, Genetista
Dott.ssa L. Lucenti, Diagnosi Molecolare
Dott.ssa M. Moschetto, Psicologo
Dott. W. Siragusa, Psicologo,
Dott. S. Mazzarisi, Personale dedicato per la gestione di tutti i pazienti reclutati
Sig.ra Maria Bonomo, Coordinatore Infermieristico
Sig. Emanuele Calarco, Coordinatore Infermieristico
Dott. Marco Torrisi, U.O. per la Qualità e Rischio Clinico

Verifica

Vincenzo Parrinello,
Responsabile U.O. per la Qualità e Rischio Clinico

Approvazione

Dott. Gianluca Di Mauro, Direttore UOC I Chirurgia San Marco

Ratifica

Antonio Lazzara
Direttore Sanitario

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativi interni ad una struttura ospedaliera sia a migliorare e rendere più facilmente fruibile il percorso che la persona compie nell'affrontare la malattia. Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse professionalità e specificità cliniche ed il cui coordinamento logistico e temporale è fondamentale per l'esito positivo e la qualità del processo di cura.

Il presente Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale è stato redatto da un gruppo di lavoro multidisciplinare, approvato dal coordinatore del GOM con indirizzo colon-rettale Aziendale e ratificato dal Direttore Sanitario.

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono riesaminati, quando necessario, e comunque entro tre anni dalla data di emissione, e distribuiti in forma controllata in nuove edizioni o revisioni.

I documenti del Sistema di Gestione per la Qualità sono stati elaborati cercando di tenere conto dei punti vista di tutte le parti interessate e di conciliare ogni aspetto controverso, per rappresentare il reale stato dell'arte della materia ed il necessario grado di consenso.

Chiunque ritenesse, a seguito dell'applicazione della presente procedura, di poter fornire suggerimenti per il suo miglioramento o per un suo adeguamento allo stato dell'arte in evoluzione è pregato di inviare i propri contributi all'U.O. per la Qualità e Rischio Clinico all'indirizzo: **qualita.rischioclinico@policlinico.unict.it**, che li terrà in considerazione per l'eventuale revisione della stessa.



INDICE

	PREMESSA	3
	IL PERCORSO DI REDAZIONE	7
	INTRODUZIONE	7
1.	SCOPO	10
2.	CAMPO DI APPLICAZIONE	10
3.	RIFERIMENTI	10
4.	TERMINI E DEFINIZIONI.....	10
5.	LE RACCOMANDAZIONI CLINICHE	11
5.1.	Diagnosi e fase di stadiazione	11
5.1.1.	Prima valutazione oncologica.....	11
5.1.2.	Inquadramento diagnostico ed esami di stadiazione	12
5.1.3.	La caratterizzazione molecolare.....	13
5.1.4.	Paziente con Carcinoma del Colon e del Retto Intraperitoneale	15
5.1.5.	Paziente con Carcinoma del Retto extraperitoneale.....	16
5.2.	Fase di trattamento	18
5.2.1.	Paziente con carcinoma del colon resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile	18
5.2.2.	Paziente con carcinoma del colon metastatico non resecabile	19
5.2.3.	Paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico	21
5.2.4.	Paziente con carcinoma del colon metastatico.....	22
5.2.5.	Paziente con carcinoma del retto Intraperitoneale resecabile	24
5.2.6.	Paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato.....	26
5.2.7.	Chirurgia.....	29
5.2.7.1.	La valutazione pre-operatoria	29
5.2.7.2.	Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso	29
5.2.7.3.	Preparazione per la chirurgia	30
5.2.7.4.	Considerazioni di tecnica chirurgica (colo-rettale).....	31
5.2.7.4.1.	Opzioni chirurgiche nei tumori del colon	32
5.2.7.4.2.	Opzioni chirurgiche nei tumori del retto	32
5.2.8.	Oncologia	33
5.2.8.1.	Neoplasie del Colon	33
5.2.8.2.	Neoplasie del retto.....	33
5.2.8.3.	Malattia avanzata (stadio IV).....	34
5.2.8.4.	Pazienti anziani o "fragili"	36
5.2.8.5.	Protocolli sperimentali	36
5.2.9.	Approcci loco-regionali.....	36



5.2.10.	Cure simultanee	36
5.2.11.	Radioterapia	37
5.2.11.1.	Stadi iniziali di malattia (T1-T2, N0)	37
5.2.11.2.	Stadio di malattia localmente avanzata (T2-4 N0-2)	37
5.3.	Follow up	38
5.3.1.	Stadio I	38
5.3.2.	Stadio II e III:	38
5.4.	Supporto psico-oncologico	39

IL PERCORSO DI REDAZIONE

Il presente percorso diagnostico terapeutico assistenziale è stato redatto dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) con indirizzo colo-rettale Aziendale, al fine di adattare al contesto locale quanto previsto dal PDTA per la Gestione del Paziente affetto da Carcinoma del Colon Retto nella Regione Siciliana approvato in data 18.02.2021 con il D.A. n. 112/2021 dell'Assessorato della Salute della Regione Siciliana.

Il GOM con indirizzo colo-rettale è composto da un team multidisciplinare costituito da chirurghi generali, oncologi; radioterapisti, gastroenterologi, radiologi anatomopatologi; endoscopisti, psicologi e personale infermieristico.

Il GOM, inoltre, mantiene uno stretto contatto con le altre figure coinvolte nel trattamento dei pazienti: Medici di Medicina Generale, Infermieri per l'assistenza sul territorio, assistenti sociali, servizi tipo hospice, TCP (Team per le Cure Palliative) composto da personale infermieristico, medici esperti nel trattamento antalgico e nel supporto psicologico, assistente sociale, dietologo, dietista, consulente genetico, ecc.

INTRODUZIONE

Il tumore del colon-retto si colloca, con 3.426 casi medi annui, al secondo posto per frequenza fra i tumori maggiormente diagnosticati nella popolazione siciliana, rappresentandone il 14,1% del totale. Inoltre, si stimano 25.000 uomini e donne con pregressa diagnosi di tumore del colon-retto pari a circa il 13,0% di tutti i casi di tumore. Tale numero è in continua crescita per svariati fattori tra i quali l'invecchiamento della popolazione, la diffusione dei fattori di rischio e l'anticipazione diagnostica attraverso i programmi di screening.

Negli uomini rappresenta, in ordine di frequenza, la terza sede tumorale di incidenza con il 14,3% dei casi, mentre nelle donne rappresenta la seconda sede tumorale con il 13,9%.

I tumori maligni del colon-retto sono responsabili di una quota relativamente alta di decessi per tumori nella popolazione siciliana.

L'approccio multidisciplinare integrato è il modo migliore per garantire ai pazienti affetti da neoplasia del colon e del retto qualità ed efficienza nella diagnosi e nel trattamento delle diverse neoplasie. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato sulle caratteristiche biologiche della malattia, e sulle condizioni specifiche del singolo individuo.

Tra i fattori che influenzano l'iter terapeutico dei pazienti con carcinoma del colon retto vi è lo stadio della neoplasia al momento della diagnosi. La stadiazione TNM prevede:

- **Stadio I:** tumori che invadono la sottomucosa (T1) o la muscolare propria (T2), senza interessamento dei linfonodi loco-regionali ed in assenza di localizzazioni a distanza;
- **Stadio II:** tumori che invadono la sottosierosa o i tessuti pericolici (T3) oppure che invadono direttamente altri organi o strutture e/o perforano direttamente il peritoneo viscerale (T4), senza interessamento dei linfonodi loco-regionali ed in assenza di localizzazioni a distanza;
- **Stadio III:** tumori con qualsiasi T e metastasi nei linfonodi loco-regionali (ogni T, N1-2),

in assenza di localizzazioni a distanza;

- **Stadio IV:** tumori con qualsiasi T, qualsiasi N e metastasi a distanza, confinate ad un organo (M1a) o in più organi (M1b).

Il carcinoma del colon retto (CRC) è una patologia neoplastica caratterizzata da numerose alterazioni molecolari a carico di oncogeni ed oncosoppressori con valore prognostico e predittivo. Il CRC è di natura sporadica in circa l'80% dei casi, le cui alterazioni molecolari sono acquisite (somatiche) e confinate al tessuto neoplastico, identificate per la corretta gestione clinico-terapeutica del paziente. Nel restante 20% dei CRC, la patologia è associata a sindromi neoplastiche ereditarie con alterazioni molecolari di natura germinale/costitutiva e la loro identificazione risulta importante in un'ottica preventiva e non solo predittiva. Nella cancerogenesi del colon si distinguono tre principali pathways di trasformazione: 1) L'instabilità legata alle sequenze Microsatelliti (MSI), riscontrata nel 15% dei casi di CRC sporadici e in più del 90% dei soggetti con sindrome di Lynch; 2) L'instabilità cromosomica (CIN) che determina aneuploidia o poliploidia genomica; 3) La metilazione aberrante del DNA, molto frequente nei casi di CRC, con inattivazione della trascrizione di geni importanti per l'omeostasi cellulare. Lo stato di ipermetilazione a carico di particolari geni è stato identificato in circa un quarto dei pazienti con CRC. Questi meccanismi patogenetici possono coesistere e cooperare rendendo il CRC estremamente eterogeneo e complesso dal punto di vista molecolare. La loro identificazione non è solo legata ad un discorso prognostico, ma soprattutto ad un loro ruolo predittivo nella gestione terapeutica del paziente.

Infine, la diagnosi di tumore e le sue conseguenze possono avere un forte impatto negativo sulla vita dei malati e delle loro famiglie, ben oltre i sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l'attenzione di chi ha in cura i pazienti. La malattia infatti può influire su una vasta gamma di aspetti psicologici, emozionali, sociali, culturali e spirituali della salute. Circa il 20% delle persone con tumore risulta affetto da depressione, il 10% da ansia, e fino al 52% sviluppa disagio psicologico. Il carico per il paziente è ulteriormente appesantito da necessità pratiche e da bisogni di tipo informativo. La presenza di tutti questi bisogni psicosociali può limitare notevolmente l'individuo nelle sue attività, costituendo quindi anche un problema di natura sociale ed economico, può ostacolare la capacità di affrontare la malattia, e ridurre la compliance terapeutica. Questi aspetti sono costi rilevanti che alcuni autori suggeriscono di considerare il cancro una malattia bio-psicosociale". Sono 4 i principali fattori che, nelle diverse fasi del percorso di cura, impongono al paziente un considerevole lavoro di adattamento:

- La minaccia esistenziale;
- Le conseguenze psico-sociali (es. sospensione o perdita del lavoro, cambiamenti del proprio ruolo familiare, cambiamenti significativi della vita sociale);
- Le conseguenze del processo morboso (es. dolore, astenia, fatigue);
- Le conseguenze del trattamento (es. nausea, alopecia, stomie, asportazioni chirurgiche, perdita della fertilità).

Fra essi, la minaccia all'esistenza fisica costituisce uno degli elementi più dirompenti nel vissuto psicologico ed è paragonabile ad un vero e proprio "trauma".



Nel presente PDTA, il percorso di presa in carico del paziente è differenziato tra il percorso del paziente con Carcinoma del Colon (CC) e quello con Carcinoma del Retto (CR).

1. SCOPO

Scopo del presente PDT è stabilire il percorso di diagnosi per i pazienti con sospetto di carcinoma del colon retto, nonché il percorso di trattamento e assistenza sanitaria per i pazienti affetti da carcinoma del colon retto.

2. CAMPO DI APPLICAZIONE

Il presente PDT si applica ai pazienti che afferiscono ai P.O. dell'A.O.U.P. "G. Rodolico – San Marco" di Catania con sospetto o diagnosi di carcinoma del colon retto.

3. RIFERIMENTI

Assessorato della Salute, Regione Siciliana, "Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Gestione del Paziente Affetto da Carcinoma del Colon Retto nella Regione Siciliana", allegato al D.A. n. 112. del 18.02.2021.

Associazione italiana di Oncologia Medica (AIOM). "Linee Guida sul tumore del colon", Ed. 2021.

Associazione italiana di Oncologia Medica (AIOM). "Addendum Linee Guida sul tumore del colon", Ed. 2022.

Associazione italiana di Oncologia Medica (AIOM). "Linee Guida sul tumore del retto e ano", Ed. 2021.

Associazione italiana di Oncologia Medica (AIOM). "Addendum Linee Guida sul tumore del retto e ano", Ed. 2022.

4. TERMINI E DEFINIZIONI

Approvazione	Autorizzazione all'applicazione del documento e definizione della data di entrata in vigore; prevede la valutazione dell'adeguatezza dei contenuti tecnico-operativi dei documenti e della conformità degli stessi alla normativa cogente.
Archiviazione	Conservazione codificata del documento
Documento	Informazioni con il loro mezzo di supporto
Modulo	Documento prestampato di registrazione di attività o di eventi
Procedura	Modo specificato per svolgere un processo.
Procedura Generale Sanitaria	Procedura generale con campo di applicazione limitato all'area sanitaria.
Sistema di gestione per la Qualità	Sistema di gestione per guidare e tenere sotto controllo una organizzazione con riferimento alla qualità
Verifica (di un documento)	Valutazione della congruità e conformità del documento rispetto alla norma UNI EN ISO 9001 ed alla presente procedura PQ-1 "Modalità di gestione delle informazioni documentate necessarie per assicurare l'efficacia del Sistema di Gestione per la Qualità"
AS	Anestesista



CC	Carcinoma del colon
CEUS	Contrast-Enhanced Ultrasound
CH	Chirurgo
CR	Carcinoma del retto
CS	Centro Specialistico
DS	Day Service
EED	Esperto in Endoscopia Digestiva
GOM	Gruppo Oncologico Multidisciplinare
MN	Medico Nucleare
OM	Oncologo Medico
OR	Oncologo Radioterapista
PC	Patologo Clinico
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale
RA	Regime Ambulatoriale
RD	Radiologo
RO	Regime di Ricovero Ordinario
TL	Tecnico di Laboratorio
TSRM	Tecnico sanitario di Radiologia medica

Per i termini e le definizioni utilizzati in questo processo ci si riferisce al glossario del Manuale della Qualità e alla Norma UNI EN ISO 9000:2015 ed al manuale di accreditamento degli ospedali manuale degli Standard Joint Commission International (JCI) per l'Accreditamento degli Ospedali.

5. LE RACCOMANDAZIONI CLINICHE

5.1. Diagnosi e fase di stadiazione

5.1.1. Prima valutazione oncologica

La prima valutazione oncologica deve comprendere:

- **anamnesi** e valutazione clinica completa. È essenziale che il paziente porti alla visita tutta la documentazione clinica recente in suo possesso, compresi i referti anatomo-patologici, le lettere di dimissione e la documentazione radiologica eseguita in altra sede;
- **programmazione di esami** ematochimici e strumentali per la definizione dell'estensione di malattia (stadio);
- **comunicazione** al paziente riguardo la diagnosi e la prognosi della malattia;
- **proposta delle opzioni e obiettivi del trattamento** sistemico che potrà essere eventualmente integrato con la radioterapia, l'intervento chirurgico, trattamenti locali e altre opzioni;



- **modalità di somministrazione della chemioterapia**, possibili effetti indesiderati e modalità per la prevenzione ed il loro trattamento;
- eventuale acquisizione del **consenso informato** per la terapia (se il trattamento fosse già definito);
- **valutazione geriatrica multidimensionale** a tutti i pazienti anziani (> 70 anni) o fragili;
- **programmazione degli appuntamenti successivi**;
- invio di una **relazione di sintesi al Medico di Medicina Generale (MMG)**.

Attraverso la Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), per i pazienti di età superiore ai 70 anni, è possibile definire in modo più completo lo stato di salute del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alla comorbidità associata.

5.1.2.

Inquadramento diagnostico ed esami di stadiazione

Gli esami di stadiazione definiscono la diagnosi istologica, l'estensione del tumore primitivo, il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metastasi a distanza. Comprendono:

- **colonscopia**;
- **TC torace e addome completo** con mezzo di contrasto;
- **PET-TC con FDG** (fluorodesossiglucosio): non è prevista di routine per la stadiazione dei pazienti; può essere utile per valutazione di lesioni dubbie e/o la presenza di metastasi in pazienti con malattia potenzialmente resecabile.

Nel caso delle **neoplasie rettali**, al fine di ottenere una definizione più specifica della stadiazione locale, (coinvolgimento degli sfinteri e dei linfonodi loco-regionali), vanno aggiunte:

- **RM addome inferiore e pelvi** con mdc;
- **rettoscopia con strumento rigido**.
- **ecografia endorettale**.

A tutti i pazienti andranno infine eseguiti **prelievi ematochimici** comprensivi di emocromo, funzionalità epatica e renale, marcatori tumorali (**CEA e CA19-9**).

L'insieme di tali parametri porta a **definire lo stadio di malattia**, che sarà utilizzato per la definizione prognostica e per la pianificazione del trattamento.

Il **campionamento biptico** necessario per un'adeguata tipizzazione istologica e preliminarmente a qualsiasi opzione terapeutica, è ottenuto mediante:

- colonscopia con biopsia diagnostica;
- agobiopsia percutanea eco-guidata o TC-guidata in caso di neoplasia primitiva sconosciuta con localizzazioni a distanza o di recidiva di malattia;
- in alcuni casi può rendersi necessario un approccio chirurgico, se possibile in laparoscopia.

Sul materiale ottenuto con tale prelievo, oltre alla **diagnosi istologica**, saranno eseguite le **indagini molecolari** che possono rivelarsi fondamentali nella scelta del trattamento in quanto

costituiscono test predittivi di risposta ai farmaci a bersaglio molecolare e forniscono importanti informazioni prognostiche utili nella pianificazione della strategia terapeutica per ciascun paziente. In tutti i casi di malattia avanzata sarà pertanto eseguita l'analisi mutazionale dei geni **RAS** (*KRAS* e *NRAS*) e **BRAF**, mediante sequenziamento diretto o pyrosequencing, e l'analisi immunohistochimica per l'espressione di **HER2** (in tutti i casi di malattia wild-type per *RAS*). È auspicabile pertanto, fatta salvaguardia di eventuali limiti di sicurezza, che la quantità di materiale bioptico consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive.

5.1.3.

La caratterizzazione molecolare

Nei pazienti con stadio II e III la caratterizzazione molecolare non sembra complessivamente in grado di offrire informazioni predittive rilevanti, pertanto non viene attualmente effettuata in maniera sistematica.

Al contrario la caratterizzazione molecolare negli stadi bassi sembra dare importanti informazioni di tipo prognostico, come ad es. mutazioni in geni quali *KRAS-NRAS* sembrano essere associati a prognosi sfavorevole mentre l'instabilità delle Sequenze Microsatelliti (MSI) rappresenta un fattore prognostico positivo. Evidenze sempre maggiori hanno portato alla valutazione della MSI anche in regime terapeutico nei pazienti in stadio II, dove può essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno una terapia adiuvante. In tale contesto anche il ruolo prognostico sia favorevole del gene *BRAF* sembra dare il suo contributo. Infatti pazienti con mutazione p.V600E non metastatici sembrano avere un decorso clinico sia favorevole, soprattutto in presenza di Stabilità delle Sequenze Microsatelliti (M88).

La caratterizzazione molecolare dei CRC non metastatici, a eccezione della valutazione della MSI, trova fondamento solo per valutazione prognostica.

Nel paziente con CRC metastatico la caratterizzazione molecolare riveste un ruolo fondamentale nella programmazione terapeutica. Infatti in prima battuta è necessario effettuare la ricerca delle mutazioni attivanti a carico dei *KRAS* e *NRAS*, presenti in circa il 50% dei pazienti CRC e responsabili dei meccanismi di resistenza al trattamento con anticorpi monoclonali anti-EGFR. La determinazione dello stato mutazionale di questi geni può essere effettuata sia su tumore primitivo che su metastasi previa caratterizzazione istologica, con particolare attenzione alle regioni hot-spot somatiche a livello degli esoni 2 (più frequenti), 3 e 4 (meno frequenti). Il significato predittivo e biologico di tali mutazioni, sembrerebbe lo stesso a prescindere dalla loro incidenza, tanto che sia EMA che AIFA hanno dato chiara indicazione alla caratterizzazione molecolare di tutti e tre gli esoni, sia di *KRAS* che *NRAS*. L'introduzione nella pratica clinica di tecnologie analitiche sempre più sensibili e performanti ha fatto emergere la problematica della percentuale minima di frequenza allelica (FA) con significato clinico delle mutazioni dei geni *RAS*. Il valore soglia di FA del 5% è stato considerato significativo e associato a resistenza ai farmaci anti-EGFR, determinando lo status genetico dei pazienti, con distinzione tra pazienti mutati da quelli wild type previa buona cellularità neoplastica (almeno >50%). Sulla base dei diversi studi randomizzati la valutazione dello stato mutazionale dei geni *RAS* (esoni 2-3-4) risulta mandatoria per la somministrazione di target therapy (anti-EGFR) nei pazienti CRC metastatici (EMA-AIFA). Più complessa è la valutazione del ruolo dell'analisi dello stato mutazionale del gene *BRAF* nel paziente con CRC metastatico, dove l'incidenza di tali alterazioni è di circa il 10%. Sebbene appare ormai consolidato il suo ruolo prognostico sfavorevole, risultati contrastanti sono stati associati al

ruolo predittivo della mutazione p.V600E nel gene BRAF, rispetto alle terapie anti-EGFR. Per un migliore Inquadramento del paziente a fini terapeutici la caratterizzazione molecolare del gene BRAF dovrebbe essere eseguita prima della scelta di terapia di prima linea. Caratterizzazione molecolare. La determinazione dello stato di mutazione Pan-RAS (KRAS-NRAS-BRAF) può essere effettuata sia con metodiche dirette (sequenziamento genico) che indirette (genotipizzazioni Real-Time PCR o Digital PCR). La caratterizzazione diretta rimane il gold-standard nei principali laboratori, dove è ampiamente utilizzato il pirosequenziamento. L'avvento di sistemi di Sequenziamento di Nuova Generazione (NGS) ha stravolto tale approccio, fornendo un'ottima alternativa in termini sia di specificità che sensibilità e permettendo inoltre la valutazione multipla di geni e campioni contemporaneamente, con ottimizzazione di materiale biologico e tempi-costi. Tale approccio richiede laboratori ed expertise equipaggiati per l'esecuzione di tali test. Indipendentemente dalla metodica utilizzata, la caratterizzazione molecolare PanRAS può essere effettuata sia sul tumore primitivo che sulle metastasi, visto l'elevato grado di concordanza tra le sedi di analisi. Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali o polmonari. Anche se l'analisi del tessuto rimane il gold-standard, è possibile effettuare analisi molecolare su DNA tumorale circolante (biopsia liquida) in casi particolari in cui non sia disponibile tessuto adeguato. Il test dovrà essere comunque condotto con metodiche approvate per l'impiego clinico ed in laboratori di riferimento. L'impiego della biopsia liquida per il monitoraggio molecolare della malattia è invece un approccio sperimentale e come tale deve essere limitato a studi clinici.

Tra i marcatori predittivi emergenti nella gestione clinica del paziente con CRC metastatico, vi è la valutazione della MSI. Diversi studi di fase II hanno dimostrato un elevato tasso di risposte ad inibitori di PD-1/PD-L1 in pazienti con CRC metastatico ed MSI o deficienza dei meccanismi di riparo del DNA, condizione in genere associata a MSI. In base a questi dati, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'impiego di pembrolizumab in pazienti con MSI indipendentemente dalla origine Istologica della neoplasia. Anche se tale indicazione non è stata ancora approvata in Europa, la valutazione della MSI nei pazienti con CRC metastatico dovrebbe essere effettuata non solo a fini prognostici ma anche diagnostici (Sindrome di Lynch) e in regime terapeutico (inibitori del checkpoint immunologico). L'analisi della MSI può essere effettuata valutando l'espressione delle proteine del Mismatch Repair (MMR) tramite immunistochemica (IHC) oppure valutando la lunghezza delle sequenze di almeno cinque microsatelliti (STR) descritti dalle Linee guida di Bethesda (D2S123, D5S346, D17S250, BAT25, BAT26). In caso di anomalie del profilo di espressione delle proteine del MMR, si procede con il sequenziamento diretto della molecola. In difetto o alla valutazione dei loci STR per conferma. Per quanto concerne invece la valutazione della MSI tramite il pannello Bethesda, la presenza di almeno due loci STR con MSI è considerata condizione di alta Instabilità dei microsatelliti (MSI-H); la presenza di un solo locus STR è considerata condizione di bassa instabilità dei microsatelliti (MSI-L); la mancata instabilità a carico di tutti i loci STR è considerata condizione di stabilità dei micro satelliti (MSS). Anche se studi clinici hanno evidenziato un ridotto significato clinico del gruppo MSI-L proponendo di unirli a quelli MSS, non ci sono ad oggi indicazioni a riguardo, continuando a stratificare i pazienti in questi tre gruppi. La metodica attualmente considerata "gold standard" e la PCR seguita da analisi mediante elettroforesi capillare (EC), sia mediante Kit RUO che CE-IVD. Indipendentemente

dal significato prognostico e predittivo di risposta a terapia, un tumore MSI-H dovrebbe essere preso in considerazione per il test genetico della Sindrome di Lynch. Altri marcatori emergenti nel CRC metastatico sono altri geni collegati alla via di trasduzione del segnale di EGFR, quali ad esempio PIK3CA e PTEN, che potrebbero svolgere un ruolo nel determinare resistenza a farmaci anti-EGFR. Tali marcatori rimangono però ancora solo un discorso speculativo, visto che i dati riguardo un loro ruolo predittivo derivano solo da numerosi studi retrospettivi o, comunque, in assenza di un braccio di controllo, con evidenze cliniche discordanti tra i diversi studi considerati. Pertanto, il loro impiego quali fattori predittivi di resistenza ai farmaci anti-EGFR non è attualmente raccomandato nella pratica clinica. Rimane invece interessante, ed è oggetto di studio, la metilazione del gene MGMT, che potrebbe rappresentare un possibile target per trattamento farmacologico. Numerosi studi sono in corso per definire il ruolo di alterazioni genetiche (amplificazioni, mutazioni sia puntiformi che piccole inserzioni/delezioni) di ERBB2 (HER 2) nella patogenesi del carcinoma colon-rettale, come anche il ruolo delle terapie anti ERBB2. Infine la massiva caratterizzazione molecolare-genetica delle neoplasie ha permesso di identificare alterazioni molecolari nel CRC a carico di geni già "marcatori predittivi" in altre neoplasie. Tra questi ALK, ROS1, NTRK e RET che, pur essendo stati identificati nel CRC a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici. In particolare, farmaci inibitori di NTRK hanno dimostrato attività clinica in pazienti con riarrangiamento genico, indipendentemente dal tipo istologico, spingendo la FDA ad approvare per la prima volta un marcatore agnostico (indipendente dalla istologia) per la terapia a bersaglio molecolare.

5.1.4.

Paziente con Carcinoma del Colon e del Retto Intraperitoneale

La prima visita è eseguita da uno specialista referente del GOM, entro 72 ore dalla conferma diagnostica, clinica ed anatomo-patologica.

Lo specialista effettua l'anamnesi fisiologica e familiare, patologica prossima, remota e terapeutica; esegue l'esame fisico del paziente, valuta il suo stato di salute e prescrive l'esecuzione dei seguenti esami di stadiazione:

- TC torace e addome completo senza e con Mezzo Di Contrasto Iodato (MDC) eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo (solo dopo esito istologico);
- Esami di biochimica clinica: determinazione dell'Antigene Carcinoembrionario (CEA) e dell'Antigene Carboidratico 19-9 (CA 19-9), emocromo e test di funzionalità epatica e renale, ionemia, protidogramma elettroforetico, profilo emocoagulativo eseguiti dal TL e refertati dal patologo clinico.

Gli esami di stadiazione devono concludersi entro i 10 giorni successivi dall'avvio degli accertamenti diagnostici e vengono eseguiti presso il nostro Centro Specialistico.

Il paziente, entro le 48 ore successive dalla ricezione dei referti, è indirizzato in visita da un referente del GOM per la valutazione dell'esito degli accertamenti diagnostici e per definire i successivi esami di approfondimento da eseguire.

Se ritenuti necessari possono essere eseguiti ulteriori accertamenti strumentali, indicati di seguito, la cui programmazione deve avvenire a cura del referente del GOM che ha preso in carico il paziente dopo discussione con il radiologo:

Visita Referente GOM	Paziente CC e CR intraperitoneale	EED o CH o OM o OR	CS in RA o in DS o in RO	Segreteria GOM	Entro 48 ore da referti esami diagnostici
PET-TC con FDG	Paziente CC e CR intraperitoneale	MN	Ovunque in RA	Segreteria GOM	Entro 10-15 giorni da valutazione referente GOM
RMN epatica con MDC epatospecifico	Paziente CC e CR intraperitoneale	RD	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
RMN pelvica (casi dubbi retto alto)	Paziente CC e CR intraperitoneale	RD	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Valutazione GOM	Paziente CC e CR intraperitoneale	GOM	CS in RA o in DS o in RO	-	Alla ricezione dei referti degli accertamenti strumentali

5.1.5.

Paziente con Carcinoma del Retto extraperitoneale

La prima visita é eseguita da uno specialista referente del GOM, entro 72 ore dalla conferma diagnostica clinica o anatomo-patologica.

Lo specialista referente del GOM prescrive l' esecuzione dei seguenti esami di stadiazione:

- RM della pelvi con mezzo di contrasto eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo (solo dopo esito istologico);
- TC torace e addome senza e con mezzo di contrasto iodato eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo (solo dopo esito istologico);
- Eco-endoscopia trans-rettale (opzionale) eseguita dal chirurgo e/o radiologo esperto in tale metodica;
- Esami di biochimica clinica: determinazione dell'Antigene Carcinoembrionario (CEA), emocromo e test di funzionalità epatica e renale, ionemia, protidogramma elettroforetico, profilo emocoagulativo eseguiti dal TL e refertati dal patologo clinico del CS.

Gli esami di stadiazione sono eseguiti presso il CS, tali esami devono concludersi entro i 10-15 giorni successivi dall'avvio degli accertamenti diagnostici.

Il GOM è convocato, quando sono pronti i referti, alla valutazione dell'esito degli esami, per definire la strategia terapeutica da adottare, differenziando tra pazienti con malattia resecabile e non resecabile.

Nella circostanza in cui dall'esame TC emergessero dubbi diagnostici, su richiesta da parte del GOM, vengono eseguiti i seguenti esami di approfondimento diagnostico:

- RM epatica con mezzo di contrasto epato-specifico eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo; CEUS
- PET-TC-Scan Total Body eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal medico nucleare



(da riservare a casi selezionati, ad esempio pazienti potenzialmente candidati a resezione a finalità curative di metastasi epatiche/polmonari);

- Biopsie epatiche eseguita da medico esperto in tale metodica;
- Altro tipo di procedure biotiche.

Gli esami di approfondimento sono eseguiti entro 15 giorni lavorativi, il referto anatomico-patologico del campione biotico deve essere disponibile entro 10 giorni dalla ricezione del campione.

Una volta disponibili i referti degli esami di approfondimento il paziente è indirizzato in visita al GOM per la valutazione dei referti e per definire la successiva presa in carico in chirurgia o in oncologia per l'avvio della fase di trattamento (tabella 2).

Tabella 2. Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del retto extraperitoneale

Prestazione	Per CHI (tipo paziente)	CHI (Respons.)	DOVE (Setting.)	COME (Prenot.)	QUANDO (Tempi)
Visita Referente GOM	Paziente CR extraperitoneale	EED o CH o OM o OR	CS in RA o in DS o in RO	Segreteria GOM	Entro 72 ore dalla conferma diagnostica clinica o anatomico- patologica
RMN della pelvi con MDC	Paziente CR extraperitoneale	RD	Ovunque in RA	Segreteria GOM	Entro 10-15 da visita con referente GOM
TC torace e addome senza e con mdc	Paziente CR extraperitoneale	RD	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Ecoendoscopia transrettale (opzionale)	Paziente CR extraperitoneale	EED	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Biochimica clinica	Paziente CR extraperitoneale	PC	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Valutazione GOM	Paziente CR extraperitoneale	GOM	CS in RA o in DS o in RO	-	Quando sono pronti i referti, esami diagnostici

RMN epatica con MDC epatospecifico	Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC)	RD	Ovunque in RA	Segreteria GOM	Entro 15 giorni dalla valutazione GOM
PET-TC Scan total body	Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC)	MN	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Biopsie epatiche	Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC)	Medico esperto in tale metodica	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Esame bioptico	Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC)	AP	Ovunque in RA	Segreteria GOM	
Valutazione GOM	Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC)	GOM	CS in RA o in DS o in RO	-	Alla ricezione dei referti esami di approfondimento

5.2. Fase di trattamento

Una volta accertata la diagnosi istologica e stabilito lo stadio di malattia, avviene la programmazione terapeutica personalizzata per ogni singolo paziente nell'ambito della discussione multidisciplinare da parte del GOM. Accanto ai trattamenti professionali definite da linee guida internazionali, per ciascun paziente può essere valutata la possibilità di partecipare a studi clinici sperimentali (multicentrici, nazionali o internazionali), attivi presso l'U.O.C. di oncologia del Policlinico, atti a confermare l'efficacia di nuovi farmaci biologici o chemioterapici o di nuove combinazioni di agenti terapeutici.

I membri del GOM partecipano ad incontri settimanali, svolti in presenza o da remoto, finalizzati a definire una pianificazione condivisa del percorso diagnostico e terapeutico per ogni singolo paziente.

La presentazione del caso clinico al GOM è a carico del medico referente del paziente, e avviene con apposito modulo M_PDT-2_1 "Scheda riunione GOM".

5.2.1. Paziente con carcinoma del colon resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile



Il paziente con malattia metastatica potenzialmente resecabile è preso in carico in chirurgia ed è sottoposto ad una visita multispecialistica (con i referenti GOM ed il medico anestesista), entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM, presso il nostro Centro Specialistico in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Alcuni pazienti possono essere sottoposti a terapia neoadiuvante, la cui durata dipende dal tipo di trattamento. Segue un ricovero pre-intervento, generalmente presso il reparto di chirurgia. Gli esami previsti prima del ricovero vengono eseguiti in regime di ricovero o di pre-ricovero. Il paziente è sottoposto a resezione chirurgica radicale entro i 15 giorni successivi dalla visita multispecialistica. La degenza post-chirurgica dovrebbe durare, salvo complicazioni, 5-7 giorni.

Il chirurgo invia il campione biotico (pezzo operatorio) che dovrà essere analizzato dall'Anatomopatologo entro 15 giorni dalla ricezione dello stesso, per consentire una seconda valutazione del GOM allo scopo di definire l'eventuale ulteriore strategia terapeutica.

In seguito alla ricezione del referto anatomico-patologico il paziente è visitato dal GOM, presso il CS, per la scelta della migliore strategia assistenziale postoperatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida disponibili. Il paziente dovrà Iniziare l'eventuale terapia medica postoperatoria entro le 4 settimane successive all'intervento chirurgico, presso il CS, in RA, in DS o DH.

Nel caso di paziente con malattia epatica resecabile sincrona al tumore primitivo, le modalità di approccio (tempo singolo o doppio tempo chirurgico) vengono stabilite dal referente chirurgo e condivise con il GOM.

5.2.2. **Paziente con carcinoma del colon metastatico non resecabile**

Il paziente con carcinoma metastatico non resecabile è sottoposto ad una visita multispecialistica e cardioncologica, entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM, per iniziare il trattamento farmacologico e/o terapie regionali. Il trattamento medico, eseguito in RA, in DS o in DH, va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. In tal caso, in presenza di una riduzione della malattia, con recupero della resecabilità, il paziente viene rivalutato in seno al GOM in tempi rapidi e indirizzato a seguire lo stesso percorso descritto per il paziente con carcinoma resecabile (tabella 3).

Tabella 3. Descrizione sintetica fase trattamento paziente con carcinoma del colon potenzialmente resecabile e non resecabile

Prestazione	Per CHI (tipo paziente)	CHI (Respons.)	DOVE (Setting.)	COME (Prenot.)	QUANDO (Tempi)
Visita multi- specialistica	Paziente CC resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile	EED o CH o OM o OR o AS	CS in RA o DS o RO	Segreteria GOM	Entro 15 giorni da valutazione GOM

Terapia neoadiuvante	Paziente CC resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile	OM e/o RT e/o CH	CS o centro della rete in RA, in DS o DH	Paziente	Sospeso non appena la malattia risulti resecabile
Ricovero pre- intervento	Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile	CH	CS in regime pre-ricovero o in RO	Segreteria GOM	Dopo la visita multispecialistica
Resezione chirurgica radicale	Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile	CH	CS in RO	Segreteria GOM	Entro 15 giorni dalla visita multispecialistica
Esame anatomo- patologico	Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile	AP	CS o centro della rete con accordi di service	CH	Referto entro 15 giorni da intervento chirurgico
Valutazione GOM	Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile	GOM	CS in RA o DS o RO	-	Alla ricezione del referto anatomo- patologico
Terapia post- operatoria	Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile	GOM	CS in RA, in DS o DH	Segreteria GOM	Entro 4 settimane da intervento
Visita multi- specialistica e cardioncologia	Paziente CC metastatico non resecabile	OM e/o OR	CS in RA, o DS o in RO	Segreteria GOM	Entro 15 giorni da valutazione GOM
Trattamento farmacologico e/o con terapie	Paziente CC metastatico non resecabile	OM e/o OR e/o CH	CS o centro della rete in RA, in DS o DH	Paziente	Durata variabile in base al tipo di trattamento. Sospeso non

regionali					appena la malattia risulti resecabile
Valutazione	Paziente CC	GOM	CS in RA o DS	-	In tempi rapidi,
GOM	metastatico		o RO		al termine del trattamento
	non resecabile				

5.2.3.

Paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico

Il paziente con carcinoma operabile è preso in carico in chirurgia entro i 15 giorni successivi dalla prima visita del GOM, in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Successivamente segue un ricovero pre-intervento, con esecuzione in regime di ricovero o di pre-ricovero degli esami previsti. Il paziente è sottoposto ad intervento chirurgico entro i 15 giorni successivi alla visita del GOM. Si stima che la durata media della degenza post-operatoria debba essere di circa 5-7 giorni, salvo complicazioni.

L'invio all'Anatomia Patologica del/i campione/i tissutale/i prelevato/i in corso di intervento chirurgico per l'esecuzione dell'esame anatomo-patologico avviene sotto la responsabilità e la supervisione del chirurgo. L'esame anatomo-patologico dovrà essere refertato entro 21 giorni dalla ricezione del pezzo operatorio ed inserito, a cura del chirurgo, nella documentazione clinica del paziente che dovrà essere resa disponibile al GOM per consentire una seconda valutazione finalizzata alla definizione della successiva strategia terapeutica.

Tale documentazione dovrà avere forma di dossier clinico (modulo GOM dedicato) e prevedere:

- Copia del referto degli accertamenti strumentali di stadiazione eseguiti prima dell'intervento chirurgico;
- Descrizione dell'intervento chirurgico estratta dalla cartella clinica del reparto di chirurgia;
- Eventuali notizie cliniche inerenti il decorso post-operatorio;
- Copia del referto dell'esame anatomo-patologico;
- Copia degli accertamenti strumentali eventualmente eseguiti dopo l'intervento chirurgico.

In seguito alla ricezione del dossier clinico il paziente viene visitato/valutato dal GOM che definirà la migliore strategia terapeutica complementare post operatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida Nazionali ed internazionali.

Entro 15 giorni dall'intervento chirurgico il paziente è sottoposto a visita multispecialistica cardio-oncologica. I pazienti che non necessitano di trattamento terapeutico postoperatorio continuano il percorso nella fase di follow up.

L'inizio della chemioterapia post operatoria deve avvenire entro e non oltre le 8 settimane successive all'intervento chirurgico; verrà gestita generalmente dall'Unità Operativa di



Oncologia Medica, nel setting assistenziale più appropriato.

5.2.4.

Paziente con carcinoma del colon metastatico

Il paziente con carcinoma metastatico è sottoposto ad una visita multispecialistica (con i referenti GOM ed il medico anestesista) per la scelta del percorso assistenziale da intraprendere; se indicato l'intervento chirurgico, allo scopo di preservare/ripristinare la piena canalizzazione intestinale, verrà preso in carico sollecitamente dalla chirurgia, in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Successivamente segue un ricovero pre-intervento presso il CS, con esecuzione in regime di ricovero o di pre-ricovero degli esami previsti, per entrambi i percorsi chirurgici. Il paziente è sottoposto a chirurgia non radicale, chirurgia derivativa o altre procedure (es. stenting endoscopico), con tempistiche di esecuzione definite in base alle condizioni cliniche del paziente. Si stima che la durata media della degenza post-operatoria debba essere di circa 5-7 giorni, salvo complicazioni.

A valle del percorso chirurgico, il GOM è coinvolto nella valutazione del paziente per definire il miglior percorso di cura, che sarà determinato anche in base all'esecuzione di esami volti a identificare un profilo bio-molecolare completo dei principali indicatori di predittività per questo setting di patologia:

- Status mutazionale di Kirsten Rat Sarcoma(KRAS)/Neuroblastoma Rat Sarcoma(NRAS);
- Status mutazionale di v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) ricerca della mutazione V600E;
- Espressione di Instabilità dei Microsatelliti (M81oMSS) o del sistema di Mismatch Repair (MMR);
- Iperespressione di Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) (opzionale).

Le analisi molecolari vengono eseguite presso il nostro Centro Specialistico e il referto sarà disponibile entro 7-10 giorni.

Tra gli esami facenti mandatoriamente parte dell'assessment basale dovrà essere eseguito uno studio dei polimorfismi della Diidropirimidina-Deidrogenasi (DPD), alcuni dei quali sono importanti indicatori di predittività della tossicità indotta dai farmaci appartenenti alla classe delle fluoropirimidine (fluorouracile, flucitosina, tegafur e capecitabine), il cui utilizzo non deve avvenire in assenza dell'esecuzione preventiva di tale studio.

L'inizio della terapia medica post operatoria deve avvenire entro la 4-8 settimane successive alla valutazione del GOM e verrà gestito generalmente dall'Unita Operativa di Oncologia Medica, nel setting assistenziale più appropriato (tabella 4).

Tabella 4. Descrizione sintetica fase trattamento paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico e metastatico

Prestazione	Per CHI (tipo paziente)	CHI (Respons.)	DOVE (Setting.)	COME (Prenot.)	QUANDO (Tempi)
Ricovero pre - intervento	Paziente CC non metastatico operabile	CH	CS in regime prericobero o in RO	Segreteria GOM	Dopo visita del GOM



Intervento chirurgico	Paziente CC non metastatico operabile	CH	CS in RO	Segreteria GOM	Appena possibile a valle della visita del GOM
Esame anatomo - patologico	Paziente CC non metastatico operabile	AP	CS o centro della rete con accordi di service	CH	Referto entro 21 giorni da intervento chirurgico
Visita multispecialistica cardioncologia	Paziente CC non metastatico operabile	OM	CS in RA o DS o in RO	Paziente	Entro 15 giorni post - intervento
Successiva strategia assistenziale	Paziente CC non metastatico operabile	OM	CS o centro della rete in RA, in DS o DH	Segreteria GOM	Entro 4-8 settimane dalla valutazione GOM
Visita multispecialistica	Paziente CC metastatico	EED o CH o ON o OR o AS	CS in RA o DS o RO	Segreteria GOM	Entro 15 giorni da valutazione GOM
Ricovero pre - intervento	Paziente CC metastatico	CH	CS in regime pericovero o in RO	Segreteria GOM	Dopo visita multispecialistica
Chirurgia derivata o altre procedure	Paziente CC metastatico	CH	CS in RO	Segreteria GOM	Tempistica in base alle condizioni cliniche del paziente
Chirurgia non radicale	Paziente CC metastatico	CH	CS in RO	Segreteria GOM	Tempistica in base alle condizioni cliniche del paziente
Analisi molecolari	Paziente CC metastatico	PC	CS o centro della rete con accordi di service	Segreteria GOM	Entro 10 giorni dalla richiesta da parte GOM
Valutazione GOM molecolari	Paziente CC metastatico	GOM	CS in RA o DS o in RO	-	Alla ricezione dei referti analisi

Terapia	Paziente CC	OM	CS o centro	Segreteria	Entro 4-8
medica	metastatico		della rete in RA,	GOM	settimane dalla
post -			in DS o DH		valutazione
operatoria					GOM

5.2.5. Paziente con carcinoma del retto Intraepitoneale resecabile

Il paziente con carcinoma del retto resecabile, in stadio cT1 N0, in stadio cT1-2 N0 e in stadio cT2 N10, è sottoposto ad una visita multispecialistica (con i referenti GOM ed il medico anestesista), entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM, in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

A seguito della visita multidisciplinare è preso in carico in chirurgia per il ricovero pre-intervento. Gli esami previsti prima del ricovero vengono eseguiti in regime di pre-ricovero o di RO. Il paziente è sottoposto ad intervento seconda valutazione chirurgica entro 15 giorni dalla valutazione del GOM. La scelta del tipo di intervento chirurgico viene discussa durante il GOM in base allo stadio e alla sede della neoplasia. La durata media della degenza post-operatoria è stimata in circa 5-7 giorni salvo complicazioni.

L'invio all'Anatomia Patologica del/i campione/i tissutale/i prelevato/i in corso di intervento chirurgico per l'esecuzione dell'esame anatomo-patologico avviene sotto la responsabilità e la supervisione del chirurgo. L'esame anatomo-patologico dovrà essere refertato entro 21 giorni dalla ricezione del pezzo operatorio ed inserito, a cura del chirurgo, nella documentazione clinica del paziente che dovrà essere resa disponibile e presentata al GOM per consentire una seconda valutazione finalizzata alla definizione della successiva strategia terapeutica/assistenziale.

Tale documentazione dovrà avere forma di dossier clinico (modulo GOM dedicato) e dovrà prevedere:

- Copia del referto degli accertamenti strumentali di stadiazione eseguiti prima dell'intervento chirurgico;
- Descrizione dell'intervento chirurgico estratta dalla cartella clinica del reparto di chirurgia;
- Eventuali notizie cliniche inerenti decorso post-operatorio;
- Copia del referto dell'esame anatomo-patologico;
- Copia degli accertamenti strumentali eventualmente eseguiti dopo l'intervento chirurgico.

In seguito alla ricezione del dossier clinico il paziente viene visitato/valutato dal GOM che in base al referto dell'esame anatomo-patologico definirà la migliore strategia terapeutica. Il paziente è sottoposto a terapia postoperatoria solo se dal referto dovesse emergere uno stadio patologico diverso da quello clinico. Entro 4-8 settimane dall'intervento deve Iniziare la terapia complementare post operatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida di società scientifiche Nazionali ed internazionali. In alternativa continua il percorso nella fase di follow up (tabella 5).

Tabella 5. Descrizione sintetica fase trattamento paziente con carcinoma del retto intraepitoneale resecabile

Prestazione	Per CHI (tipo paziente)	CHI (Respons.)	DOVE (Setting.)	COME (Prenot.)	QUANDO (Tempi)
Visita multispecialistica	Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0)	EED o CH o OM o OR o AS	CS in RA o DS o RO	Segreteria GOM	Entro 15 giorni da valutazione GOM
Ricovero pre-intervento	Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0)	CH	CS in regime pre-ricovero o in RO	Segreteria GOM	Dopo la visita multispecialistica
Intervento chirurgico	Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0)	CH	CS in RO	Segreteria GOM	Entro 15 giorni dalla visita multidisciplinare
Esame anatomo- patologico	Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0)	AP	CS o centro della rete con accordi service	CH	Referto entro 21 giorni da intervento chirurgico
Valutazione GOM	Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0,	GOM	CS	-	Alla ricezione del referto anatomo - patologico

stadio cT2 N0)					
Terapia	Paziente CR	OM o OR	CS o centro	Segreteria	Entro 4-8
post-operatoria	intraoperatoria		della rete in	GOM	settimane da
secondo	resecabile		RA, in DS		valutazione
linee guida	(stadio cT1 N0, o stadio cT2 N0)		o DH		GOM

5.2.6. Paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato

Il paziente, con carcinoma del retto extraperitoneale, nello stadio cN+, cT3 N+ e stadio cT4, in assenza di condizioni cliniche ostative, viene indirizzato ad un percorso di radioterapia primaria pre-operatoria o di radio-chemioterapia concomitante pre-operatoria da intraprendere entro 21 giorni dal completamento della stadiazione e dalla definizione condivisa del percorso di cura, in regime ambulatoriale, in DS o in DH.

L'avvio della chemioterapia pre-operatoria, dovendo necessariamente prevedere l'utilizzo di farmaci della classe delle Fluoropirimidine, dovrà essere preceduto da uno studio dei polimorfismi della Diidropirimidina Deidrogenasi (DPD).

Al termine della radioterapia primaria o di radio-chemioterapia concomitante pre-operatoria verranno programmati gli accertamenti di ristadiazione ed il paziente verrà sottoposto ad intervento chirurgico entro 8 settimane (10-12 in caso di paziente di età superiore ai 70 anni e in quelle condizioni in cui l'obiettivo principale sia l'ottenimento della risposta patologica completa) dal termine del trattamento. La durata media della degenza post-operatoria è stimata in circa 5 - 7 giorni salvo complicazioni.

L'invio del pezzo operatorio in Anatomia Patologica per l'effettuazione dell'esame anatomo-patologico avverrà sotto la responsabilità del chirurgo. L'esame dovrà essere completato e refertato entro 21 giorni dalla ricezione dello stesso in Anatomia Patologica per consentire una seconda valutazione del GOM per la definizione della migliore strategia assistenziale successiva.

Il referto anatomo-patologico verrà inserito nella documentazione clinica che verrà presentata al GOM, come specificato per il paziente con carcinoma del retto resecabile in stadio cT1 N0.

Il paziente viene visitato/valutato dal GOM che definirà la migliore strategia terapeutica complementare post operatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida Nazionali disponibili. L'eventuale terapia postoperatoria dovrà essere iniziata entro le 4-8 settimane successive alla valutazione del GOM e verrà gestita generalmente dall'Unita Operativa di Oncologia Medica, nel setting assistenziale più appropriato.

Per i pazienti con carcinoma del retto, in stadio cT3-T4a N -1+ o cT4 localmente avanzato a sede ultrabassa, per cui sarebbe indicato un intervento demolitivo di resezione addomino-perineale dopo radio-chemioterapia neoadiuvante, è possibile prevedere, in casi selezionati, una strategia alternativa "di conservazione d'organo" con TNT (Total Neo-adjuvant Therapy). Tale strategia prevede un'induzione con chemioterapia contenente fluorouracile ed oxaliplatino (es. FOLFOX6) seguita da radio-chemioterapia concomitante.



Al termine della chemioterapia, gli esami di ristadiazione prevedranno anche una nuova colonscopia con biopsia dell'area precedentemente sede di neoplasia (o della neoplasia residua), finalizzata all'evidenziazione di quel 30% circa di pazienti che esitano, da tale approccio di cura, in una remissione patologica completa (provata da una biopsia locale negativa).

Questo sottogruppo di pazienti è candidabile a conservazione d'organo, se adeguatamente collaboranti su un programma di follow-up intensivo, volto a diagnosticare precocemente un'eventuale recidiva locale che, qualora si verificasse, richiederebbe un intervento chirurgico di salvataggio per recuperare a guarigione il paziente.

Tale strategia non è ad oggi sostenuta da dati di Letteratura tali da poterla considerare come una opzione standard, ma offre la possibilità di evitare un intervento demolitivo come la resezione addomino-perineale, motivo per cui merita di essere proposta al paziente ed eventualmente condivisa, con attenta discussione dei pro e dei contro.

Ovviamente il sottogruppo più numeroso di questi pazienti che non avrà una remissione completa da tale approccio di cura, verrà avviato a resezione addomino-perineale e segue lo stesso percorso specificato in precedenza per i tumori del retto a sede non ultrabassa (figura 6 e tabella 6)

Tabella 6. Descrizione sintetica fase trattamento paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato

Prestazione	Per CHI (tipo paziente)	CHI (Respons.)	DOVE (Setting.)	COME (Prenot.)	QUANDO (Tempi)
Radioterapia primaria pre - operatoria	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)	GOM	CS in RA o DS o in RO	-	Entro 21 giorni da valutazione GOM
Radioterapia e chemio- terapia concomitante	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)	OR e/o OM	CS o centro della rete in RA, in DS o DH	Segreteria GOM	
Ricovero pre - intervento	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale	CH	CS in regime pre-ricovero o in RO	Segreteria GOM	Al termine della radioterapia primaria o

	avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)				RT/RC concomitante
Intervento chirurgico	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)	CH	CS in RO	Segreteria GOM	Entro 8 settimane dal termine della radioterapia primaria o RT/CT concomitante
Esame anatomico - patologico	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)	AP	CS o centro della rete con accordi di service	CH	Referto entro 21 giorni da intervento chirurgico
Valutazione GOM	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)	GOM	CS in RA o DS o in RO	-	Alla ricezione del referto anatomico - patologico
Terapia post - operatoria secondo evidenza scientifico	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4)	OM e/o OR	CS o centro della rete in RA, in DS o DH	Segreteria GOM	Entro 4-8 settimane da valutazione GOM
Induzione chemioterapia + radio - terapia/chemio -	Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato	GOM	CS in RA o DS o in RO	-	Entro 21 giorni da valutazione GOM



terapia	(stadio cN+,
concomitante	cT3N+ e stadio
	cT4)

5.2.7. Chirurgia

5.2.7.1. La valutazione pre-operatoria

La stadiazione preoperatoria è importante al fine di valutare la localizzazione e l'estensione della malattia e per definire la tecnica chirurgica adeguata.

La valutazione pre-operatoria dovrebbe includere (a meno che non vi sia controindicazione):

- Colonscopia totale se non eseguita in precedenza;
- Esame emocromocitometrico completo;
- Profilo biochimico;
- Antigene carcinoembrionario (CEA), per monitorare, se elevato, con un'ulteriore determinazione postoperatoria, il successo dell'escissione chirurgica.
- TAC del torace;
- TAC dell'addome e della pelvi o ecografia addominale;
- RM del fegato e/o CEUS, in caso di dubbio alla TAC, per la valutazione di eventuali metastasi;

In aggiunta i pazienti con carcinoma rettale devono eseguire:

- Risonanza magnetica (RM) ad alta risoluzione pelvica o con bobina endorettale per valutare il retto e i linfonodi peri-rettali
- Ecografia endorettale, per stadiazione T (se controindicata RMN o se T1)

L'indicazione all'intervento chirurgico va considerata in funzione della valutazione del gruppo di lavoro multidisciplinare basata su:

- stadiazione del tumore;
- idoneità del paziente a ricevere un intervento chirurgico;
- stato nutrizionale (MUST);
- valutazione a mezzo di sistemi a punteggio, della condizione fisiopatologica per la definizione del rischio di mortalità e morbilità con scale validate (PSI).

5.2.7.2. Valutazione del rischio di tromboembolismo venoso

Tutti i pazienti dovrebbero essere sottoposti a valutazione del rischio di tromboembolismo venoso (TEV):

- al momento del ricovero; una seconda volta, entro 24 ore dalla valutazione iniziale;
- regolarmente in seguito per tutta la durata della degenza, e, in alcuni casi, a seguito della dimissione quando la situazione clinica si modifica.

Risulta indispensabile inoltre la dotazione di "calze anti trombo embolismo" da portare durante



tutto il periodo del ricovero.

5.2.7.3.

Preparazione per la chirurgia

La chirurgia è il trattamento di prima istanza nell' 80% circa dei pazienti e rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie del colon.

È preceduta sempre dall'acquisizione del consenso informato e da una discussione con il paziente relativamente a:

- benefici e i rischi della chirurgia;
- informazioni sulla tecnica chirurgica;
- trattamenti alternativi;
- informazioni sul perioperatorio (inclusi protocolli ERAS).

La preparazione per la chirurgia comprende interventi di provata efficacia in grado di ottimizzare e garantire un pronto recupero:

- Informazioni e consulenza pre-ricovero: può facilitare il recupero post-operatorio ed il controllo del dolore; è fondamentale spiegare la procedura proposta e gli eventuali dispositivi riscontrati dal paziente al suo risveglio dall'anestesia (SNG, drenaggi, catetere vescicale, CVC). Incoraggiare il paziente ad assumere dei comportamenti positivi concernenti la mobilizzazione, la riabilitazione respiratoria e la ripresa dell'alimentazione per facilitare l'adesione al percorso di cura e consentire un recupero precoce ed una pronta dimissione.
- Risulta indispensabile inoltre l'approvvigionamento di dispositivi quali:
 - "calze anti trombo embolismo" da portare durante tutto il periodo del ricovero
- Fornire ai pazienti compiti specifici e chiari, relativamente a:
 - Tipo di dieta nel periodo postoperatorio immediato ed alle dimissioni
 - Mobilizzazione
- Preparazione e formazione dello stoma: il paziente deve essere valutato da un infermiere specializzato nella cura delle stomie prima dell'intervento chirurgico. Il sito della stomia deve essere marcato sulla cute del paziente in piedi prima dell'intervento. La scelta tra ileostomia e colostomia (eventualmente temporanea) e la sua durata è funzione di variabili cliniche ed intraoperatorie. Nella fase preoperatoria o postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia.
- Valutazione della malnutrizione ed eventuale supporto nutrizionale pre-operatorio in caso di: perdita di peso del 10-15% nei 6 mesi precedenti o albumina sierica < 3 g/dL (senza evidenza di disfunzione epatica o renale).
- Profilassi del tromboembolismo utilizzando calze a compressione ed eparina.
- Profilassi antibiotica, fornendo copertura aerobica e anaerobica: una singola dose è efficace quanto i regimi multidose, ma è utile somministrare dosi ulteriori in casi di maggiore durata (più di tre ore) dell'intervento; la combinazione ottimale di antibiotici non è stabilita, tuttavia è raccomandata una cefalosporina di seconda generazione ed il metronidazolo. La somministrazione dell'antibiotico potrà essere prolungata per 24-48 ore in funzione dell'entità della contaminazione intraoperatoria. La somministrazione orale di antibiotici, in aggiunta alla somministrazione endovenosa, aumenta ulteriormente



la protezione sulle infezioni del sito chirurgico. È indicato somministrare la prima dose un'ora prima dell'incisione della cute e riservare gli antibiotici di nuova generazione per le complicanze infettive.

- Preparazione intestinale prima dell'intervento chirurgico. La preparazione intestinale in caso di resezione colica è stata abbandonata nella pratica clinica. Per quanto riguarda la chirurgia del colon sinistro e del retto le indicazioni non sono univoche e, pertanto, l'orientamento da seguire può trarre spunto dalle scelte locali. Talvolta alla preparazione meccanica si associa una profilassi antibiotica per via orale. Nel caso in cui è previsto il confezionamento di principio di una ileo/colostomia di protezione è consigliabile la preparazione meccanica preoperatoria.
- Intubazione nasogastrica: non vi è alcuna giustificazione all'inserimento di routine di un sondino naso-gastrico durante la chirurgia coloretale elettiva, fatta eccezione per evacuazione dell'aria eventualmente entrata nello stomaco durante la ventilazione con maschera facciale. Rimuovere il sondino naso-gastrico posto durante l'intervento chirurgico, prima della reversione dell'anestesia.

5.2.7.4.

Considerazioni di tecnica chirurgica (colo-rettale)

La tecnica chirurgica adottata per le neoplasie del colon-retto si fonda su considerazioni anatomiche ed oncologiche:

- Margine prossimale e distale di resezione:
 - nel carcinoma del colon, i 5 cm sono il limite minimo accettabile di margine libero, distalmente al margine inferiore della neoplasia
 - nel carcinoma del retto il margine accettabile libero è > 1cm
- Le resezioni videolaparoscopiche offrono numerosi vantaggi, quali il minor dolore postoperatorio, la precoce ripresa dell'alimentazione e delle normali attività quotidiane ed il vantaggio estetico; inoltre gli outcomes oncologici sono equivalenti alla tecnica laparotomica
- Nelle resezioni coliche destre o trasverse va effettuata la legatura dei vasi ileocolici, colici destri o colici medi alla radice del mesocolon, con l'asportazione dei linfonodi apicali che consente una valutazione prognostica più accurata per il paziente. Nelle resezioni del colon sinistro è prevista la legatura dei peduncoli colico sinistro e sigmoidei ed analogo linfadenectomia; in quelle del sigma la legatura dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'origine della colica sinistra è ritenuta sufficiente per la radicalità
- Nelle neoplasie del colon destro la linfadenectomia standard deve comprendere i linfonodi ileo-colici e quelli del ramo destro dei colici medi, mentre in quelle del colon sinistro e sigma i linfonodi alla radice dell'arteria mesenterica inferiore. Il vantaggio oncologico dell'escissione totale del mesocolon (CME) con legatura vascolare centrale (CVL) di routine nell'emicolectomia destra, che prevede la legatura dei vasi ileocolici all'estrema origine preparando la vena mesenterica superiore, è oggi suggerito da alcune importanti evidenze ma non ancora supportato da rigorose meta-analisi; l'utilizzo di tale approccio è inoltre gravato da complicanze potenzialmente severe.
- La necessità di una resezione in blocco degli organi adiacenti infiltrati, al fine di assicurare una resezione con margini liberi da malattia si presenta in circa il 3-5% dei



carcinomi del colon. I tassi di mortalità specifica a 5 anni e recidiva locale sono significativamente più alti quando la resezione non viene eseguita in blocco

- Nella chirurgia rettale è mandatorio eseguire una totale mesorectal excision (TME), che consiste nell'asportazione del retto e del suo meso di competenza lungo i piani di sviluppo embrionale
- Le neoplasie del retto intraperitoneale devono essere trattate come i carcinomi del colon (estensione della TME per almeno 5 cm)
- Di particolare importanza, nelle neoplasie rettali, risultano l'applicazione, ove possibile, di una chirurgia "nerve sparing" con mantenimento della funzionalità urinaria e sessuale e "sphincter sparing" con mantenimento della funzionalità sfinteriale anale.
- La descrizione operatoria del chirurgo deve includere l'iter diagnostico, la descrizione del quadro intraoperatorio, i dettagli tecnici dell'intervento e il livello di radicalità dell'intervento.

5.2.7.4.1. Opzioni chirurgiche nei tumori del colon

Le opzioni chirurgiche nei tumori del colon includono (in base al work-up preoperatorio, discussione collegiale ed "expertise chirurgica"):

- Emicolectomia destra con legatura dei peduncoli vascolari ileocolico, colico destro e del ramo destro della colica media (neoplasie colon ascendente, flessura destra);
- Resezione del colon trasverso con legatura del peduncolo colico medio (neoplasie colon trasverso);
- Resezione della flessura sinistra con legatura del peduncolo colico sinistro, ev. ramo sinistro del peduncolo colico medio (neoplasie dell'angolo colico sinistro)
- Emicolectomia sinistra con legatura dell'arteria mesenterica inferiore e confezionamento di anastomosi intraperitoneale (neoplasie del colon discendente)
- Sigmoidectomia con legatura dell'arteria mesenterica inferiore a valle della colica sinistra (neoplasie del colon sigmoideo)
- Resezione colica segmentaria in caso di intervento palliativo ovvero di adenomi cancerizzati che abbiano indicazione chirurgica.

5.2.7.4.2. Opzioni chirurgiche nei tumori del retto

Le opzioni chirurgiche nei tumori del retto includono (in base al work-up preoperatorio, discussione collegiale ed "expertise chirurgica"):

- Resezione anteriore (RAR) con exeresi parziale o totale del mesoretto (TME) a seconda della sede del tumore:
 - RAB resezione anteriore bassa (neoplasie del retto medio 5-10 cm dal m.a.)
 - RAUB resezione anteriore ultrabassa (neoplasie del retto basso < 5 cm dal m.a.)
- TA-TME TransAnal Total Mesorectal Excision (neoplasie del retto fino a 12 cm dal m.a.)
- Amputazione addomino-perineale sec. Miles (neoplasie del retto basso < 5 cm dal m.a. con infiltrazione sfinteriale)
- Escissione locale (neoplasie del retto fino a 12 cm):
 - TEM Transanal Endoscopic Microsurgery



- TAMIS TransAnal Minimally Invasive Surgery
- TEO TransAnal Endoscopic Operation

5.2.8.

Oncologia

5.2.8.1.

Neoplasie del Colon

Per quanto riguarda le neoplasie del colon, il trattamento è solitamente chirurgico, se non vi sono problematiche tecniche o internistiche che ne limitino la fattibilità. Dopo la chirurgia, il paziente viene sottoposto ad una nuova visita multidisciplinare per decidere il prosieguo terapeutico sulla base della diagnosi patologica:

- nei tumori del colon in stadio I e II senza fattori di rischio, il paziente proseguirà con soli controlli (secondo quanto sotto riportato nella fase di follow-up);
- nei tumori del colon in stadio II con almeno un fattore di rischio (T4, grading G3, invasione vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, presentazione con occlusione/perforazione) e stadio III, il paziente è candidato a ricevere un trattamento postoperatorio precauzionale (adiuvante) al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia.

Il trattamento prevede l'utilizzo di fluoro-pirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile) da sole o in associazione ad oxaliplatino, da intraprendere dopo 4 e sino ad un massimo di 8 settimane dopo la chirurgia, per una durata complessiva di circa 6 mesi, secondo i seguenti schemi:

- XELOX, oxaliplatino ev 130 mg/m² giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m² bid per 14 giorni, ogni 21 giorni, per 4/8 cicli;
- FOLFOX6, oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, 5 fluorouracile (5 FU) bolo ev 400 mg/m² giorno 1 e 5 FU 2400 mg/m² in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 12 cicli, in particolare nei casi in cui vi siano controindicazioni alla somministrazione di una terapia orale o per rifiuto del paziente a posizionare un accesso venoso centrale;
- capecitabina in monoterapia, 2000 mg/m² bid per 14 giorni ogni 21, nei pazienti anziani o negli stadi II ad alto rischio in cui non si ritenga indicata una terapia di associazione.

In considerazione della pari efficacia, della minore incidenza di neutropenia febbrile e della maggiore convenienza (minor numero di accessi in DH e assenza di necessità di posizionare un catetere venoso centrale), lo schema di scelta è rappresentato da XELOX.

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

5.2.8.2.

Neoplasie del retto

Per quanto riguarda le neoplasie rettali, negli stadi molto precoci (stadio I) o avanzati (stadio IV) le opzioni terapeutiche non si differenziano sostanzialmente da quelle del tumore del colon mentre, per quanto riguarda i tumori localmente avanzati ovvero gli stadi II e III alla stadiazione clinica, il trattamento da considerarsi standard è di tipo combinato e prevede una chemio-radioterapia preoperatoria (neoadiuvante). La terapia prevede l'associazione di una fluoropirimidina (generalmente la capecitabina che viene assunta per os alla dose di 1650 mg/m²/die tutti i giorni per tutta la durata della RT) con la radioterapia per circa 5 settimane (50.4 Gy in 25 frazioni), seguite dall'intervento chirurgico a 6-8 settimane dalla fine del

trattamento radiante, previa ristadiazione endoscopica e radiologica. I pazienti operati, a prescindere dallo stadio iniziale, vengono poi rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il prosieguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica. Qualora fosse indicata una terapia adiuvante, essa andrà proseguita per 6 mesi complessivi considerando anche la terapia pre-operatoria. Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.

5.2.8.3. **Malattia avanzata (stadio IV)**

È soprattutto in questo stadio che la valutazione multidisciplinare è fondamentale nel definire una strategia comune, attraverso la condivisione della sequenza dei trattamenti e la tempistica degli stessi, ritenuta più idonea per il singolo paziente. In caso di tumore primitivo intestinale poco o per nulla sintomatico, l'approccio in prima istanza è solitamente oncologico con rivalutazione per resezione chirurgica, sia del primitivo che delle metastasi, in base alla risposta evidenziata al trattamento sistemico. In caso invece di primitivo sintomatico (ad esempio per sanguinamento od occlusione), la scelta più appropriata può essere la resezione del tumore intestinale in prima istanza seguita dal trattamento chemioterapico.

Nei casi di neoplasia in stadio avanzato, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib) ha progressivamente migliorato la sopravvivenza portando la mediana ad oltre 24 mesi e consentendo in alcuni casi uno downstaging efficace e tale da rendere operabili pazienti giudicati altrimenti inoperabili prima della chemioterapia.

Nei casi in cui non sia fattibile un trattamento con intento radicale, l'obiettivo del trattamento sistemico è quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza.

La scelta del trattamento avviene quindi in base a:

- caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbidità);
- caratteristiche della malattia (malattia aggressiva vs malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);
- analisi mutazionali.

Queste ultime, oltre a caratterizzare la neoplasia dal punto di vista biologico, sono fondamentali nella scelta dei farmaci biologici da associare alla chemioterapia (anticorpi monoclonali anti-EGFR, nei pazienti RAS wild-type, ed anti-VEGF), anche nell'ambito di protocolli sperimentali.

La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbidità), dall'associazione di queste con irinotecano od oxaliplatino, oppure dall'insieme di tutti e tre i citotossici in casi selezionati.

Per il quadro di malattia, le modalità di somministrazione dei trattamenti ed una più facile gestione in caso di supporto endovenoso domiciliare, viene proposto, ai pazienti con malattia avanzata, il posizionamento di un accesso venoso centrale tipo picc o port-a-cath.

Gli schemi di scelta nella prima linea prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base al profilo mutazionale:

- FOLFOX6 (oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, acido levofolinico e 5 FU bolo ev 400



mg/m2 giorno 1, 5 FU 2400 mg/m2 in ic per 46 ore) in associazione a bevacizumab 5 mg/kg, in assenza di controindicazioni all'anti-VEGF, ogni 14 giorni;

- XELOX (oxaliplatino ev 130 mg/m2 giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m2 bid per 14 giorni) in associazione a bevacizumab 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni;
- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m2, acido levofolinico e 5 FU bolo 400 mg/m2, 5 FU 2400 mg/m2 ic 46 ore) in associazione a bevacizumab 5 mg/kg, ogni 14 giorni;
- FOLFIRI ogni 14 giorni in associazione a cetuximab (400 mg/m2 giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m2 giorno 8 del primo ciclo e dosi successive oppure 500 mg/m2), ogni 14 giorni;
- FOLFOXIRI (oxaliplatino, irinotecan, 5FU ic 46 ore) eventualmente in associazione a bevacizumab o cetuximab, ogni 14 giorni;
- capecitabina 1000 mg/m2 bid per 14 giorni, in particolare nei pazienti anziani o "fragili", se possibile in associazione a bevacizumab 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni.

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

Dopo 4-6 cicli di trattamento saranno ripetuti ematochimica completa con marcatori di malattia ed una TC T/A con mdc di rivalutazione in base alla quale si deciderà il prosieguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza. La chemioterapia viene generalmente eseguita per un massimo di 6 mesi, oltre ai quali, a seconda dei casi, il trattamento può essere proseguito con una terapia "depotenziata" di mantenimento generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale.

Dopo la progressione alla prima linea di terapia sistemica, se le condizioni cliniche lo consentono, il trattamento d'elezione è rappresentato dalla somministrazione di una doppietta di chemioterapia in associazione eventualmente ad un anticorpo monoclonale in base a:

- comorbilità e profilo di tossicità;
- trattamento sistemico somministrato in prima linea;
- istologia e profilo mutazionale di RAS e BRAF.

Il trattamento d'elezione a progressione può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (fluoropirimidine +/- irinotecan od oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito) eventualmente in associazione ad un anticorpo monoclonale. Se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di prima linea, i pazienti senza riscontro di mutazione di RAS potranno ricevere un anticorpo anti- EGFR (cetuximab o panitumumab) in II o III linea di trattamento oppure un anticorpo anti-VEGF, sino a progressione o tossicità intollerabile.

In terza linea od oltre si è reso disponibile regorafenib e il lonsurf (presto potrà essere somministrato in associazione con bevacizumab), il paziente sarà valutato per eventuale rechallenge previa se possibile valutazione in biopsia liquida della presenza di mutazioni ras o braf nel sangue, oppure, qualora possibile, va valutato ed incoraggiato in questo setting l'arruolamento nell'ambito di studi clinici.

Durante la prima o le successive linee di trattamento o nel corso della terapia di mantenimento, il follow-up clinico e radiologico è previsto ogni 2-3 mesi, al fine di poter iniziare

precocemente una nuova linea di trattamento in caso di progressione di malattia.

5.2.8.4. **Pazienti anziani o "fragili"**

Nei pazienti anziani o con comorbidità che ne condizionano pesantemente le capacità motorie e l'autonomia, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. In questi casi è possibile scegliere un trattamento monochemioterapico, generalmente una fluoropirimidina, o decidere di astenersi dal trattamento chemioterapico e cercare di impostare il miglior trattamento palliativo possibile. Ci sono inoltre in atto programmi di trattamento specificamente orientati per i pazienti anziani che permettono un controllo di malattia per lungo tempo, anche in questa fascia di età.

5.2.8.5. **Protocolli sperimentali**

Presso l'U.O.C. di Oncologia Medica sono inoltre attivi diversi protocolli sperimentali clinici, nazionali ed internazionali approvati dal comitato di bioetica, che utilizzano nuovi farmaci chemioterapici o biologici. Tali studi sono disponibili per tutti i pazienti e vengono proposti sulla base dello stadio di malattia, delle caratteristiche biologiche della malattia e delle condizioni del paziente.

5.2.9. **Approcci loco-regionali**

Nella malattia avanzata, disponiamo attualmente di diversi trattamenti loco-regionali. In casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare del singolo caso, essi possono essere associati od eseguiti successivamente ai trattamenti standardizzati. Comprendono:

- radiofrequenza percutanea eco-guidata: può essere utilizzata per l'ablazione di lesioni, generalmente a livello epatico, singole e con diametro inferiore ai 3 cm;
- chemoembolizzazione (DEBIRI): l'infusione intra-arteriosa di irinotecan, eseguita in regime di ricovero di DH, può essere utilizzata con successo in casi selezionati di pazienti pluritrattati e con metastasi limitate al fegato. Ad un mese circa dalla procedura sarà eseguita una rivalutazione radiologica e, in caso di risposta o stabilità di malattia, il trattamento potrà essere ripetuto;
- radioterapia stereotassica: permette di indirizzare in una singola frazione una dose elevata di radiazioni ionizzanti direttamente su un volume tumorale;
- radioterapia: ha un ruolo prevalentemente palliativo, in particolare nel controllo della sintomatologia algica correlata alle localizzazioni metastatiche, ossee o cerebrali. Può inoltre essere utilizzata a scopo emostatico ad esempio in caso di recidive rettali sanguinanti.

5.2.10. **Cure simultanee**

Negli ultimi anni un numero consistente di studi condotti in pazienti oncologici in fase metastatica, ha dimostrato l'utilità di associare, in modo sistematico, alle terapie antitumorali anche le cure palliative, ottenendo non solo un beneficio su tutti i parametri di qualità della vita (obiettivo prioritario in questa fase di malattia), ma in qualche caso, anche un prolungamento della sopravvivenza. L'applicazione delle cure simultanee ha dimostrato anche di garantire il corretto setting di cura a fine vita, di migliorare la soddisfazione del paziente e di ridurre i costi e sono considerate oggi il paradigma della migliore assistenza per il malato oncologico in fase



avanzata e/o metastatica.

In occasione della prima visita o alla diagnosi di malattia metastatica, a tutti i pazienti viene somministrato il termometro del distress attraverso il quale si ha una prima rilevazione del grado di distress globale del paziente (fisico, funzionale, sociale, psicologico e spirituale). In base ad esso vengono identificati i bisogni ed avviati i percorsi istituzionali e domiciliari appropriati attraverso i colloqui psicologici, il servizio di nutrizione, la terapia antalgica e l'assistenza domiciliare in collaborazione con il MMG/distretti. La precoce attivazione dei servizi di presa in carico domiciliare, a seconda dei bisogni espressi dal paziente e dalla sua famiglia, garantiscono il più idoneo setting di cura nella fase avanzata di malattia.

5.2.11. Radioterapia

Il ruolo della Radioterapia nella gestione dei Tumori del Retto è consolidato da alcuni decenni e si sviluppa in tutte le fasi della malattia, con modalità differenti.

5.2.11.1. Stadi iniziali di malattia (T1-T2, N0)

In questo setting, lo standard terapeutico è rappresentato dal trattamento chirurgico e/o endoscopico, ma vi sono esperienze di trattamenti locali mediante impianti brachiterapici.

5.2.11.2. Stadio di malattia localmente avanzata (T2-4 N0-2)

Il ruolo del trattamento radiante è ben definito nelle neoplasie a sede extraperitoneale, con margine inferiore della stessa localizzato fino a 10-12 cm dal margine anale.

Lo standard terapeutico è rappresentato dalla Radio-chemioterapia neoadiuvante con l'obiettivo di ottenere una:

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

Nei tumori del retto basso un obiettivo aggiuntivo è rappresentato dalla preservazione sfinterica: la riduzione del volume tumorale indotta dalla radiochemioterapia preoperatoria può infatti consentire in alcuni casi di evitare l'intervento di resezione addomino perineale; il suo impiego deve essere considerato in tutti i pazienti con lesioni del retto basso non candidabili ad escissione locale.

NB: tutti i casi di tumori candidati a resezione addomino perineale devono quindi essere sempre valutati per un eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione sfinterica

Esistono due modalità di trattamento radiante preoperatorio:

A) Radioterapia concomitante alla chemioterapia (RCT long course) - dose: 45-50.4 Gy totali - frazioni: 25-28 fr.1.8 Gy/die, con boost (non mandatorio fino a 55.4 Gy). La brachiterapia o la IORT sono modalità alternative ai fasci esterni di somministrazione di boost locale. Il loro utilizzo può essere preso in considerazione, ove la tecnica sia disponibile, all'interno di studi clinici, solamente negli stadi avanzati. - Chemioterapia concomitante con fluoropirimidine – (5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o capecitabina 825 mg/mq/bid per os).

B) Radioterapia esclusiva pre-operatoria (RT short course) Dose: 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy/die. Questa modalità di trattamento non ottiene downsizing del tumore, per cui non va



utilizzata se si vuole ottenere una preservazione sfinterica o se il tumore ha interessato o è vicino alla fascia mesorettale (≤ 1 mm).

Esiste anche la possibilità di una Radio-chemioterapia postoperatoria. Può essere proposta nei pazienti che non hanno ricevuto (chemio)radioterapia preoperatoria per evitare la recidiva locale in presenza di fattori di rischio nell'esame patologico del pezzo operatorio.

Si considerano fattori di rischio:

- la presenza di estensione del tumore oltre la parete del viscere e/o di linfonodi positivi
- la evidenza di escissione del mesoretto non adeguata
- la presenza di tumore sul margine circonfrenziale (CRM+) o a distanza da questo < 1 mm
- G3, perforazione nell'area tumorale, exeresi non radicale (R1 o R2), asportazione di un numero non corretto di linfonodi (< 12).

Viene proposta in modalità Long-course con dose di 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8 Gy/die + Chemioterapia concomitante con fluoropirimidine (I,A) a bolo o in infusione continua (infusione continua di 5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o capecitabina 825 mg/mq/bid per os per tutta la durata della RT).

Anche il trattamento delle Recidive pelviche vede un ruolo determinante della Radioterapia in diversi momenti, sia in fase concomitante alla terapia sistemica, che in modalità esclusiva, a finalità curative e/o palliativa.

Vi sono evidenze recenti di un beneficio indotto dai trattamenti radianti in modalità stereotassica e radiochirurgica (SRT e SRS) nei Tumori del colon-retto metastatici, in special modo nel setting di patologia oligometastatica, cioè in caso di patologia confinata a 3 organi e fino a 5 lesioni secondarie. In tali casi, sia in fase di malattia sistemica controllata, sia in fase di oligoricorrenza/oligoprogressione, i trattamenti SRT/SRS su secondarismi linfonodali, epatici, polmonari, ossei o encefalici possono permettere un prolungamento della PFS, oltreché comportare un beneficio clinico ed una palliazione sintomatica.

5.3. Follow up

In pazienti sottoposti a trattamento curativo con chirurgia o ad approccio multimodale (chirurgia, chemioterapia e/o radioterapia), è indicato un **follow-up** oncologico trimestrale o quadrimestrale nei primi 2 anni, semestrale dal 3° al 5° anno, poi annuale. Ad ogni visita saranno consigliate le indagini strumentali appropriate. In particolare:

5.3.1. Stadio I

Per il basso rischio di recidiva, la raccomandazione assoluta da linea guida è per il solo follow-up endoscopico, con la prima colonscopia di controllo a 1 anno, quindi – se negativa – a 3 anni e poi ogni 5 anni a condizione però che il paziente abbia avuto una colonscopia pre- o perioperatoria negativa ("cancer- and polyp-free colon"). In casi selezionati può essere indicato controllo strumentale semestrale a discrezione del curante.

5.3.2. Stadio II e III:

- visita: nei primi 2 anni ogni 3-4 mesi, dal 3° al 5°anno ogni 6 mesi, oltre il 5° annuale;
- CEA ad ogni visita;
- ecografia: nei primi 2 anni ogni 3-4 mesi (ad eccezione di quando prevista TC), nel 3°-5°



anno ogni 6 mesi, oltre il 5° anno annuale;

- TC: non c'è consenso unanime sull'utilità della TC nel follow-up del carcinoma del colon, tuttavia, facendo riferimento alle linee guida, si ritiene ragionevole proporre una TC (torace-addome completo con mdc) ogni anno per i primi 5 anni;
- colonscopia: a 1 anno (oppure entro 3-6 mesi dalla resezione chirurgica se non è stata eseguita sino al cieco prima dell'intervento per la presenza di una lesione stenotante), quindi, se normale, a 3 anni e poi ogni 5 anni a condizione però che il paziente abbia avuto una colonscopia pre- o perioperatoria negativa ("cancer-and polyp-free colon");
- PET/TC: non raccomandata di routine. L'indicazione è invece appropriata per il restaging in pazienti con sospetto laboratoristico e/o reperti di diagnostica per immagini dubbi o negativi, oppure per lo studio di pazienti con lesioni metastatiche potenzialmente operabili;
- RX torace non raccomandato;
- rettoscopia: nelle neoplasie del retto, nei primi 3 anni va eseguita ogni 6 mesi (ad eccezione di quando prevista la colonscopia).

Importante nel follow-up sollecitare il paziente a mantenere uno **stile di vita adeguato** (in particolare l'alimentazione, e l'attività fisica quotidiana) che favorisce la riduzione del rischio di recidiva.

5.4.

Supporto psico-oncologico

Particolare attenzione va posta alla fatigue cancro-correlata, cioè la sensazione di estrema stanchezza fisica, emotiva e cognitiva, non proporzionata all'attività svolta, tale da intervenire con lo svolgimento della vita quotidiana, riconosciuta come condizione clinica che contribuisce a definire la categoria di rischio in cui collocare il paziente. Una raccomandazione forte che viene fatta nel documento è di non aspettare che il paziente cerchi aiuto, ma che personale specializzato verifichi con regolarità lo stato di fatigue durante e dopo i trattamenti, valutando con attenzione anche il dolore psicologico e la depressione reattiva.

Nel Piano Oncologico Nazionale 2010-2012, infine, si configura come intervento costitutivo del trattamento del paziente oncologico, nelle diverse fasi di malattia, l'attivazione di percorsi psicologici di prevenzione, cura e riabilitazione del disagio emozionale, siano essi di supporto più specificamente psicoterapeutici, sia per i pazienti che per le famiglie. L'intervento psicologico deve inserirsi in un modello di integrazione stabile in equipe multidisciplinare (GOM), superando il modello consulenziale come già previsto nelle Linee-Guida delle principali patologie oncologiche. Il protocollo deve prevedere come momento di Screening nell'assistenza ospedaliera la somministrazione del Termometro del Distress, quale strumento univoco e validato, e il suo inserimento in Cartella Clinica. L'intervento deve prevedere l'adozione di una specifica cartella psico-oncologica multidimensionale per la valutazione, il monitoraggio e la presa in carico del paziente e dei suoi bisogni, in ogni fase della malattia e delle cure (diagnosi, terapia attiva, off-therapy, cure palliative, lutto) o in ogni momento rilevato critico dal paziente, dalla famiglia o dall'equipe. Lo psico-oncologo deve:

- identificare attraverso screening psicologico, lungo il percorso di malattia e di cura e nei passaggi significativi, il grado di distress, i bisogni psicosociali e i disturbi psichici



presenti;

- promuovere livelli di comunicazione e protocolli di informazione efficaci tra pazienti, familiari ed equipe curante;
- collaborare all'interno della equipe curante alla programmazione di interventi terapeutici personalizzati, nel rispetto dei bisogni psicosociali del paziente e dei suoi familiari, in Linea con le più recenti indicazioni dell'OMS sull'aderenza e con il modello di engagement dei pazienti come nuova forma di presa in carico della persona;
- supportare i pazienti e le loro famiglie nel processo di adattamento alla patologia ed agli effetti dei trattamenti e nell'adozione di strategie di adattamento efficaci;
- trattare clinicamente le problematiche psicologiche attraverso terapie individuali, di coppia, familiari e di gruppo;
- realizzare percorsi formativi specifici per il personale sulla comunicazione e sulla relazione terapeutica efficace in oncologia, e limitare o prevenire il disagio emotivo dell'operatore nel processo di cura del paziente.



Indice di revisione	Motivo della revisione	Data



Redazione

Data

Gianluca Di Mauro

Gianluca Di Mauro

Francesco Basile

Francesco Basile

Alessandro Cappellani

Alessandro Cappellani

Latino

Latino

Antonio Basile

Placido Romeo

Placido Romeo

S. Baldari

S. Baldari

S. Mangiafico

S. Mangiafico

Gaetano Magro

Gaetano Magro

Loredana Villari

Loredana Villari

Corrado Spatola

Héctor Soto Parra

Héctor Soto Parra

Giuseppe Novello

Giuseppe Novello

Laura Noto

Laura Noto

M. Fichera

C. Gorgone

L. Lucenti

M. Moschetto

M. Moschetto

W. Siragusa

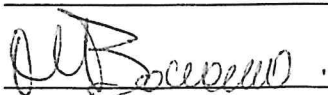
W. Siragusa

S. Mazzarisi

S. Mazzarisi

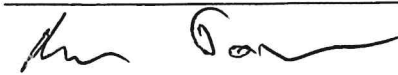


M. Bonomo



E. Calarco

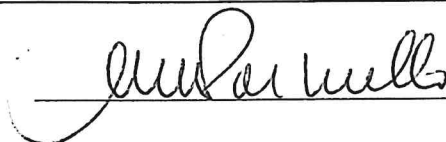
Marco Torrisi



Verifica

Data

Vincenzo Parrinello



Approvazione

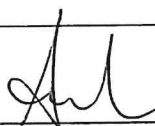
Data

Gianluca Di Mauro

Ratifica

Data

Antonio Lazzara



5.5.
5.5.1.

Flow chart
Fase di diagnosi e stadiazione del paziente con carcinoma del colon e del retto intraperitoneale

