



Agenzia
Regionale
per la Salute
ed il Sociale
Puglia

Deliberazione del Direttore Generale

N. 161 /2020

OGGETTO: Rettifica DDG 132/2020. Integrazioni e modifiche alla "Proposta di revisione e aggiornamento del PDTA regionale per Cr. Colon Retto".

L'anno 2020 il giorno 29 del mese di Giugno in Bari, nella sede della Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale,

IL DIRETTORE GENERALE

- VISTA** la Legge n. 241/1990 recante "*Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi*" e ss.mm.ii.;
- VISTO** il D. Lgs. n. 502/1992 e ss.mm.ii. recante "*Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421*" e ss. mm. ii.;
- VISTO** il D. Lgs. n. 165/2001 recante "*Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche*" e ss.mm.ii.;
- VISTA** la Legge n. 190/2012 recante "*Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione*";
- VISTO** il D. Lgs. n. 33/2013 recante "*Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni*";
- VISTA** la D.D.G. A.Re.S. n. 122 del 05/12/2014 recante "*Adozione del Funzionigramma dell'Agenzia Regionale Sanitaria Puglia*";
- VISTA** la D.G.R. Puglia n. 1158 del 31/07/2015, recante "*Adozione del modello organizzativo denominato Modello ambidestro per l'innovazione della macchina amministrativa regionale – MAIA. Approvazione atto di alta amministrazione*";
- VISTA** la L.R. Puglia n. 29/2017 recante "*Istituzione dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.)*";
- VISTA** la D.G.R. Puglia n. 1069 del 19/06/2018, avente ad oggetto "*Attuazione dell'art. 2 del Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/08/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA - Approvazione dell'Atto Aziendale e presa d'atto del finanziamento della dotazione organica dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute ed il Sociale della Puglia (A.Re.S.S.)*;

VISTO il Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 26/07/2018 (n. registro 474): “*Legge regionale n. 29 del 24 luglio 2017, Art. 5 comma 4 - Nomina Direttore Generale dell’Agenzia Regionale strategica per la salute ed il sociale della Regione Puglia (ARESS)*”;

sulla base dell’istruttoria dell’Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità-CRSS,

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Assiste con funzioni di segretario

ROSA LUCINELLA

PREMESSO CHE

- con DDG n. 132 del 19.06.2020 sono state adottate dall’A.Re.S.S. Puglia cinque proposte di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali, elaborati dai rispettivi Gruppi Tecnici Ristretti di Progetto:
 - Proposta di revisione e aggiornamento del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto” - (Allegato A);
 - Proposta di revisione e aggiornamento del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Polmone” - (Allegato B);
 - Proposta di revisione e aggiornamento del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Prostata” - (Allegato C);
 - Proposta di revisione e aggiornamento del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Neoplasie Mammarie” - (Allegato D);
 - Proposta di revisione e aggiornamento del “Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell’Endometrio” - (Allegato E).

CONSIDERATO CHE nell’allegato A sono stati rilevati dei refusi di stampa che modificano il testo del documento rispetto a quanto elaborato dal GRIP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Colon Retto, e più precisamente alle pagine 53, 60, 110 e 111;

RITENUTO DI dover provvedere alla correzione dei predetti refusi, integrando e modificando il PDTA Regionale Colon – Retto (allegato A della DDG A.Re.S.S. 132/2020), alle pagine di cui sopra.

DELIBERA

1. di approvare la premessa, costituente parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di provvedere alla correzione dei refusi all’ALLEGATO A della DDG 132/2020, approvando le integrazioni e modifiche alla proposta di PDTA Regionale Cr. Colon Retto, la cui versione rivista e corretta viene allegata alla presente delibera;
3. di trasmettere la proposta di revisione e aggiornamento del PDTA del Cr Colon Retto, così come modificato con la presente delibera, al Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti della Regione Puglia, che nell’ambito delle proprie prerogative può apportare le eventuali modifiche e/o integrazioni necessarie, prima di promuovere l’adozione con atto deliberativo della Giunta Regionale;
4. di demandare all’Ufficio Comunicazione e Trasparenza dell’Agenzia l’assolvimento degli obblighi di pubblicazione sul sito istituzionale dell’Agenzia previsti dall’art. 23 e 37, d. lgs. 33/2013;
5. di attestare di non versare in alcuna situazione di conflitto di interesse, anche potenziale, tale da pregiudicare l’esercizio imparziale delle funzioni e compiti attribuiti, in relazione al procedimento indicato in oggetto;

6. di attestare l'insussistenza di cause di conflitto di interesse, anche potenziale, ex art. 6-bis della Legge n. 241/90 e ss.mm.ii., nonché art. 1, comma 9, lett. e) della Legge n. 190/2012, e l'inesistenza delle condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35-bis del D.Lgs. n. 165/2001.

Il presente provvedimento non essendo soggetto al controllo ex L.R. 29/17 è immediatamente esecutivo ai sensi di legge.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul sito web di questa Agenzia.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente provvedimento, predisposto ai fini della adozione dell'atto finale da parte del Direttore Generale è conforme alle risultanze istruttorie.

L'estensore

dott. Domenico Ferrante



La presente deliberazione contiene n. 1

allegato che consta di n. 116 pagine

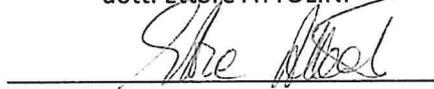


IL SEGRETARIO

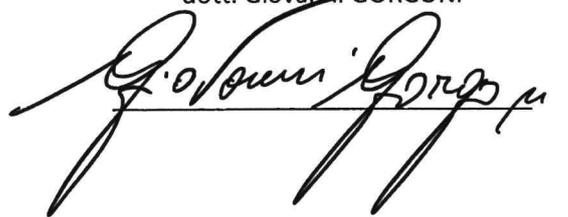


Il Direttore dell'Area Innovazione Sociale,
Sanitaria, di Sistema e Qualità – CRSS

dott. Ettore ATTOLINI



Il Direttore Generale
dott. Giovanni GORGONI



Il segretario



ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge Regione Puglia n. 40/2007.

Dal 23/06/2020

Bari, 23/06/2020

Il Segretario



 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 1
	GRIIP	Versione del 18.06.2020	

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto

Regione Puglia

Allegato composto da n. 116 pagine
alla deliberazione n. 127 del 2020



IL SEGRETARIO

[Handwritten signature]

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 2
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Sommario

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO	5
PREMESSA	6
RIFERIMENTI.....	7
IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE DEL CANCRO DEL COLON – RETTO	8
SCOPI E OBIETTIVI.....	8
DEFINIZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO.....	8
EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON RETTO.....	9
ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CR COLON RETTO.....	14
FATTORI DI RISCHIO.....	14
MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE.....	16
FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ.....	18
MAPPE	19
NOTE ALLE MAPPE	27
1) IL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (COro).....	27
2) MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG).	27
3) ALTA PREDITTIVITA’.....	28
4) SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE.....	29
5) PANCOLONSCOPIA.....	30
6) INDAGINE ISTOLOGICA.....	31
7) FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI E COMUNICAZIONE DELLA STESSA AL PAZIENTE.....	34
8) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2).....	34
9) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO.....	35
STADIAZIONE.....	35
CASI PARTICOLARI.....	37

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 3
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

9) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM):.....	38
11) ESAMI DI APPROFONDIMENTO	39
12) PRESA IN CARICO CHIRURGICA O ENDOSCOPICA	40
13) RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO	40
14) ESAMI DI RESTAGING POST RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CA. DEL RETTO	43
15) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA	44
16) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO:	44
17) INTERVENTO CHIRURGICO	45
18) VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA	47
19) INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE.....	47
20) TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV)	50
21) RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI.....	57
22) CARCINOSI PERITONEALE	62
23) CURE SIMULTANEE	62
24) CURE PALLIATIVE.....	64
25) FOLLOW-UP	65
INDICATORI	67
INDICATORI PER CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO	67
INDICATORI SPECIFICI PER CARCINOMA DEL RETTO	68
ALLEGATI	69
ALLEGATO 1: DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADENOMA CANCERIZZATO.....	69
ALLEGATO 2: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON	76
ALLEGATO 3: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL RETTO.....	77
ALLEGATO 4: FORMAT DA UTILIZZARE PER DISCUSSIONE CASI CLINICI NELLE RIUNIONI MULTIDISCIPLINARI E NELL'AMBULATORIO DI CURE SIMULTANEE	83
ALLEGATO 5: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD NEL SETTING CA. RETTO NEOADIUVANTE	84

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 4
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 6: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA.....	85
ALLEGATO 7: CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE OPERATORIA DEL CCR.....	88
ALLEGATO 8: LINEE GUIDA PER L'INTERVENTO CHIRURGICO.....	91
ALLEGATO 9: DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO.....	94
ALLEGATO 10: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD PER I CARCINOMI DEL COLON E DEL RETTO.....	108

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 5
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

NOME

LEONARDO VINCENTI
Coordinatore Scientifico

ETTORE ATTOLINI

MARCO BENVENUTO

ANTONELLA CARBONE

ALFREDO ZITO

ANGELA PEZZOLLA

ANNALISA SIMEONE

CRISTIANO SIMONE

DIONIGI LORUSSO

EVARISTO MAIELLO

GIUSEPPE MANCA

GIUSEPPE
SCACCIANOCE

LUCA MACARINI

LUIGI SANTOIEEMMA

MICHELE PIRRELLI

MICHELE SIMONE

MICHELE TROIANO

NICOLA SILVESTRIS

PASQUALE DIFAZIO

PIETRO GATTI

ROMINA TORTORA

SILVANA LEO

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 6
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari/e al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia

Il PDTA può essere definito come "l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute a al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute" (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura.

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di *governance* delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 di istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore del colon e del retto.

Il PDTA delle neoplasie colon-rettali si pone rispetto al **programma di screening** come una naturale fase successiva, che va dal momento della diagnosi di neoplasia al trattamento chirurgico e/o medico e a quello riabilitativo.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 7
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

RIFERIMENTI

Il presente documento fa riferimento ai seguenti documenti informativi:

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sul "Tumore del colon-retto", 2018
- https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/000/455/AIOM_4.pdf
- <https://www.sanita.puglia.it/colon-retto>
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU, curato dai componenti del TAVOLO AIOM – SIGU Tumori Ereditari
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016-2017
- Linee guida della European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)
- American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Colorectal Cancer Screening, Revised 2018
- Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol (2015) 25:331–345
- Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol (2018) 28:1465–1475

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 8
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE DEL CANCRO DEL COLON – RETTO

SCOPI E OBIETTIVI

Questo PDTA si applica ai pazienti affetti da cancro del colon-retto trattati presso le strutture sanitarie della Regione Puglia.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non escludendo l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari, e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Esso individua ruoli e responsabilità dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti, dalla diagnosi ai vari processi di cura. Il principio cardine informativo è l'integrazione delle diverse procedure al fine di minimizzare gli effetti tossici e ottimizzare i risultati terapeutici con particolare attenzione alla qualità di vita globale delle pazienti.

Obiettivo del PDTA è assicurare, coerentemente con le attività della Rete Oncologica Pugliese e le migliori evidenze di letteratura disponibili, una uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura, garantendo a tutti i pazienti affetti da tumore del colon-retto una maggiore tempestività nella diagnosi, inserendoli all'interno dell'iter diagnostico più appropriato, con una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, al fine di garantire un allungamento della aspettativa di vita e contestualmente un miglioramento della qualità di vita, ottenendo in ultima istanza una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema, definendo le diverse fasi del percorso identificando al contempo i ruoli e le responsabilità di ciascun attore in ognuna di esse.

DEFINIZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

Il carcinoma del colon-retto è una neoplasia maligna derivante dal rivestimento mucoso del grosso intestino (colon e retto). Il termine tumore avanzato del colon-retto si riferisce alla malattia metastatica o localmente avanzata, condizioni in cui la resezione chirurgica poco probabilmente si traduce in cura definitiva.

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON RETTO

A livello nazionale sono stimate circa 51.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2018. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.

In Puglia, sulla base dei dati del Registro Tumori Puglia, si stimano circa 2.600 nuovi casi all'anno, con un tasso standardizzato di 54,1 per 100.000 abitanti nel sesso maschile e di 37,5 per 100.000 abitanti nel sesso femminile, valori inferiori alle stime nazionali: è la terza patologia oncologica in ordine di frequenza negli uomini e la seconda nelle donne.

INCIDENZA COLON RETTO

Maschi	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari (2006-2009)	415	54,3
BT (2006-2015)	123	52,2
Brindisi (2006- 2012)	141	52,9
Foggia (2006-2009)	242	60,1
Lecce (2003-2010)	279	53,0
Taranto (2006-2015)	208	52,1
Regione Puglia	1408	54,1
AIRTUM (2008- 2013)		60,2

Femmine	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari (2006-2009)	378	41,5
BT (2006- 2015)	102	36,1
Brindisi (2006-2012)	119	35,1
Foggia (2006-2009)	202	41,0
Lecce (2003-2010)	253	36,7
Taranto (2006-2015)	166	34,3
Regione Puglia	1220	37,5
AIRTUM (2008-2013)		39,5



Il Tumore del colon retto rappresenta a livello nazionale, per entrambi i sessi, la seconda causa di morte per patologie tumorali. Osservando i dati di mortalità, i decessi per tumore del colon retto in Puglia, sono mediamente 1020 l'anno, di cui il 53% nel sesso maschile. I tassi standardizzati di

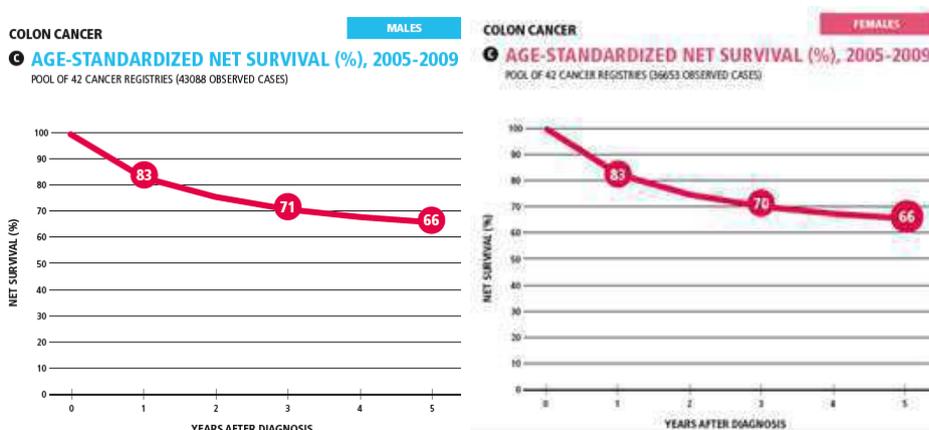
mortalità che si ritrovano a livello regionale e delle singole province sono inferiori o non significativamente diversi rispetto ai corrispondenti valori nazionali. In questo quadro è tuttavia possibile rilevare una sorta di gradiente nord-sud all'interno della nostra regione, con i valori più elevati nel foggiano.

MORTALITA' COLON RETTO 2006-2014

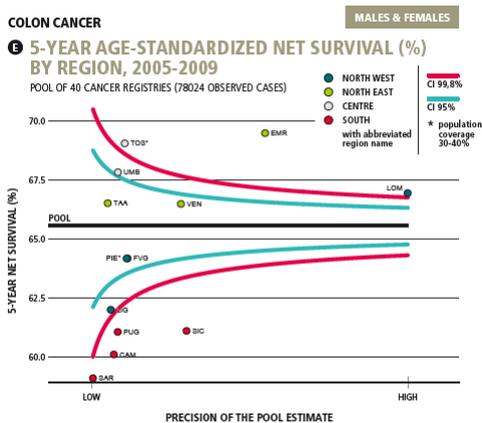
Maschi	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari	162	18,6
BT	38	15,6
Brindisi	50	17,6
Foggia	99	22,4
Lecce	115	19,2
Taranto	76	18,2
Regione Puglia	540	18,6
Italia (2006-2012)		22.9

Femmine	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari	140	12,1
BT	32	10,2
Brindisi	51	12,0
Foggia	79	13,3
Lecce	108	12,2
Taranto	67	11,9
Regione Puglia	477	12,0
Italia (2006-2012)		13.7

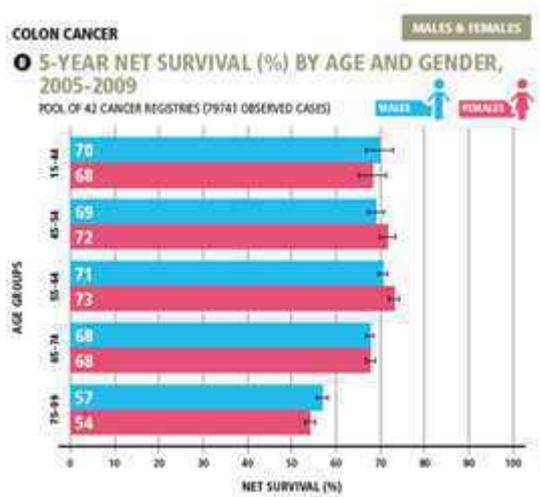
Per quanto riguarda la sopravvivenza, il rapporto 2016 AIRTUM dedicato alla tematica riporta il progresso ottenuto nel tempo, con un miglioramento di 10 punti percentuali ottenuto negli ultimi 10 anni nella sopravvivenza a 5 anni. Non vi sono differenze per genere.



Si osservano invece importanti differenze per area geografica, con il dato pugliese allineato a quello del Sud Italia (61%), di 6 punti percentuale inferiore a quello delle regioni del centro-nord.



Esistono inoltre importanti differenze nella sopravvivenza in relazione all'età dei pazienti: i pazienti anziani hanno una sopravvivenza di circa 10 punti percentuali rispetto ai pazienti più giovani.



Guardando ai dati di prevalenza, sono oltre 471.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (52% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici. Il 17% di questi si trova ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 15% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (circa 23% per ogni periodo).

La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.914 casi ogni 100.000 abitanti, doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8-10 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le Regioni del Nord e del Centro

Italia (rispettivamente 730/100.000 nel Nord Ovest, 714 nel Nord Est, 671 nel Centro) rispetto al Sud/Isole (413/100.000)

Sulla base di queste stime, è possibile calcolare che nel 2018 in Puglia risultano vive dopo aver ricevuto una diagnosi di tumore del colon retto circa 17.000 persone, di cui oltre 2.800 a circa 15 anni dalla diagnosi.

La monografia AIOM-AIRTUM riporta gli andamenti temporali dell'incidenza e della mortalità a livello nazionale stimati fino al 2018: per entrambe le misure, nei due sessi, si evidenzia una riduzione del trend nel periodo considerato.

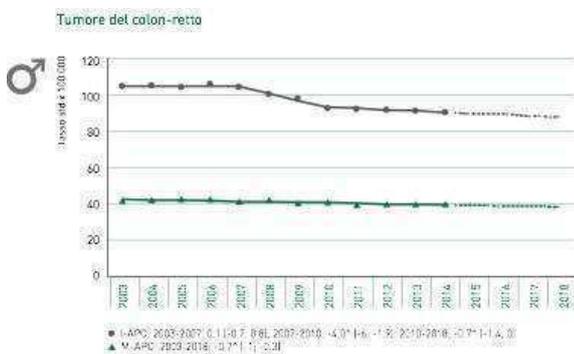


FIGURA 15A. Tumore del colon-retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

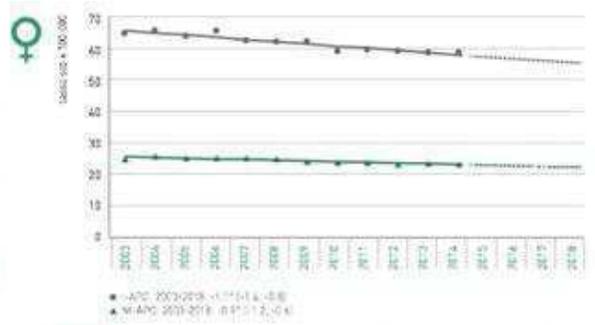


FIGURA 15B. Tumore del colon-retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

I dati dei registri tumori pugliesi suggeriscono che, a livello regionale, i tassi di incidenza del tumore del colon retto sono in crescita negli uomini dello 0,2% e nelle donne dello 0,7% annuo. Negli uomini la mortalità del tumore del colon retto è in riduzione dello 0,5% annuo dal 2006 al 2014. Nelle donne si osserva una riduzione dello 0,2% annuo per tutto il periodo.

Dalla esposizione dei dati epidemiologici si può concludere che, per quanto riguarda il tumore del colon-retto, i dati di incidenza e mortalità sono sostanzialmente in linea o inferiori rispetto ai dati nazionali. I trend temporali dell'incidenza appaiono in lieve aumento, mentre in lieve diminuzione sembra la mortalità. I dati di sopravvivenza per quanto in miglioramento a livello nazionale appaiono invece a livello regionale inferiori di circa 6 punti percentuali rispetto al centro-nord.

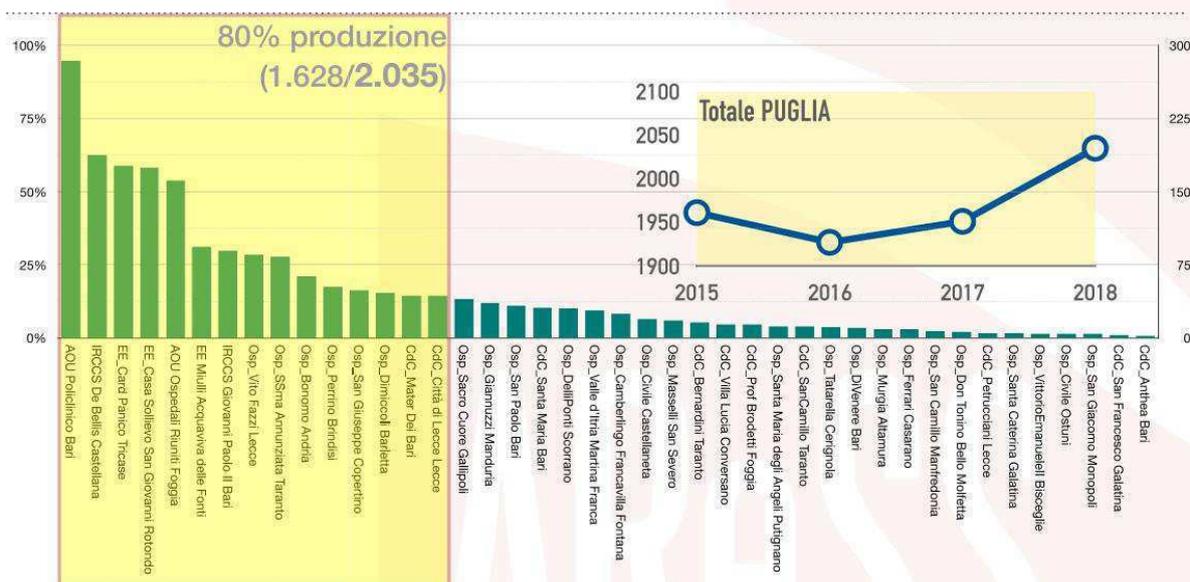
Il quadro conferma l'importanza dell'avvio degli screening di popolazione per la prevenzione e la diagnosi precoce della malattia.

Dal punto di vista del sistema di offerta, la rete pugliese appare in grado di gestire la domanda relativa al trattamento chirurgico del tumore del colon retto, atteso che la mobilità passiva per interventi chirurgici è pari al 7%, di 5 punti percentuale inferiore alla percentuale di ricoveri in mobilità passiva oncologica generale e in diminuzione nel tempo. Le percentuali di fuga più elevate si riscontrano in provincia di Foggia e Brindisi (14%), la più bassa a Bari (4%).

C'è tuttavia una frammentazione della rete di offerta, che conta nel 2017 ben 50 presidi ospedalieri che hanno trattato chirurgicamente il tumore del colon, 20 dei quali hanno eseguito meno di 10 interventi/anno.

Si riporta di seguito una tabella esplicativa del trend di interventi per CR del Colon Retto nelle strutture regionali.

INTERVENTI PER CANCRO AL COLON-RETTO (PUGLIA 2018): **+4% vs 2017**



 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 14
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CR COLON RETTO

L'incidenza dei tumori del colon retto, così come desumibile dai dati del paragrafo precedente, è in aumento e la speranza di vita al momento della diagnosi per molti pazienti oncologici si allunga di pari passo con la disponibilità di trattamenti sempre più specifici, efficaci e con effetti collaterali moderati o assenti. L'analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici è fondamentale per determinare correttamente l'ammontare delle risorse economiche da destinare al sistema delle cure in campo oncologico. L'identificazione qualitativa e quantitativa di tali bisogni nella situazione corrente e la loro previsione alla luce di possibili scenari di intervento sul territorio costituiscono parametri strategici ai fini di una corretta pianificazione della spesa sanitaria e del suo controllo. L'implementazione del PDTA regionale nei singoli territori consentirà di mettere a punto un modello di stima dei costi basandosi sulle rilevazioni dei consumi di risorse desumibili dalle banche dati amministrative e sulla rilevazione puntuale dei costi per singola prestazione e centro erogatore della ROP. L'analisi consentirà:

- di analizzare lo scostamento tra i costi reali sostenuti a livello aziendale e i costi riconosciuti dalle tariffe;
- di confrontare il costo di alcuni PDTA teorici, costruiti sulla base delle linee guida correnti, con il costo effettivo dei PDTA realizzati nel mondo reale, sulla base delle modalità organizzative adottate;
- di analizzare la variabilità nei costi inter ed intra aziendali;
- di valutare il grado di completezza delle informazioni contenute nelle banche dati amministrative correnti rispetto ai registri aziendali e specialistici per patologia;
- di stimare i costi sociali della patologia.

Per quanto riguarda il contesto regionale, le informazioni raccolte dai RT, combinate con i dati di natura amministrativa (BDA regionale: archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, delle Prestazioni Specialistiche, della Farmaceutica...), offrono la possibilità di ricostruire i Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) dei pazienti oncologici, di valutarne appropriatezza e aderenza alle linee guida e ai protocolli e di quantificare il corrispondente ammontare di risorse richieste al sistema sanitario a livello regionale e nazionale.

FATTORIDI RISCHIO

Fattori che influiscono sull'insorgenza del tumore del colon-retto:

• Alimentazione

La ricerca ha dimostrato che una dieta ricca di grassi e proteine animali e povera di fibre (frutta e verdura) può contribuire ad accrescere il rischio di sviluppare questa malattia.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 15
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

• Alterazioni genetiche ereditarie

Avere in famiglia un caso di tumore del colon retto non significa che si erediti obbligatoriamente. Per i familiari il rischio di ammalarsi è più alto soprattutto se la malattia è stata diagnosticata in un parente stretto (genitore, fratello o sorella) in una età inferiore a 45 anni, oppure in più parenti stretti della stessa famiglia. In questi casi si possono effettuare test specifici per individuare la presenza di alterazioni genetiche.

• Patologie intestinali

Gli individui con lunga storia di colite ulcerosa o di Morbo di Crohn hanno un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma del colon retto.

• Obesità, fumo e vita sedentaria

Questi fattori possono accrescere il rischio di sviluppare un tumore del colon-retto.

LIVELLI DI SORVEGLIANZA

Sulla base di queste considerazioni si configurano tre possibili “gradi” di sorveglianza.

1) **Diagnosi di sindrome di Lynch o HNPCC:** soddisfazione dei criteri di Amsterdam.

Sorveglianza: colonscopia ogni 12-24 mesi e visita ginecologica annuale per le donne, a partire dai 25 anni di età. Le altre neoplasie presenti che fanno parte dello spettro dei tumori della sindrome, vanno controllate solo se presenti nella famiglia.

2) **Parente di I grado con CCR o adenoma avanzato in età < 60 anni, oppure almeno 2 parenti di II grado con diagnosi di CCR (indipendentemente dall’età di diagnosi).**

Sorveglianza: colonscopia all’età di 40 anni oppure 10 anni prima dell’età del parente più giovane affetto dal CCR, ripetuta ogni 5 anni

3) **Parente di I grado (genitori, fratelli, figli) con CCR diagnosticato in età > 60 anni oppure 2 parenti di II grado (nonni, zii) con diagnosi di CCR.**

Sorveglianza: colonscopia a 40 anni e ripetuta ogni 5 anni. In caso di Poliposi adenomatosa familiare, i soggetti portatori della mutazione su APC devono essere seguiti con retto-sigmoidoscopia dalla pubertà e con colonscopie, quando compaiono i polipi. La colectomia profilattica deve essere programmata al termine dello sviluppo (intorno ad i 20 anni di età) se le colonscopie precedenti non hanno già posto il dubbio di trasformazione maligna di uno o più polipi. I parenti di I° dei pazienti affetti da poliposi attenuata vanno sorvegliati con colonscopie a partire dai 18 anni di età, da ripetere ogni 1-2 anni.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 16
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente mettendo in relazione professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, sia avviato velocemente all'interno di un preciso percorso di cura verso la diagnosi e terapia in maniera da ridurre il senso di disagio, solitudine e disorientamento all'interno del sistema sanitario e dei suoi servizi.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COro) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COro), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (specialista, mmg, altro) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COro ed i servizi ad esso correlati.

Il COro

I COro sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 17
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)

I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.

I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica Regionale, indirizzarli ai team multidisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

Team Multidisciplinare

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.

In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.

Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze.

Raccomandazioni durante pandemia COVID 19

Per quanto concerne i comportamenti che gli oncologi medici devono avere in corso di pandemia da SARS 2 - COVID 19, si rimanda alle Raccomandazioni della Regione Puglia e dell'AIOM.

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Il modello di presa in carico del paziente oncologico con diagnosi di carcinoma del colon-retto all'interno della ROP e la matrice delle responsabilità, nella fase di implementazione del presente PDTA all'interno dei DIONC, dovranno tener conto dei modelli organizzativi aziendali e interaziendali già esistenti.

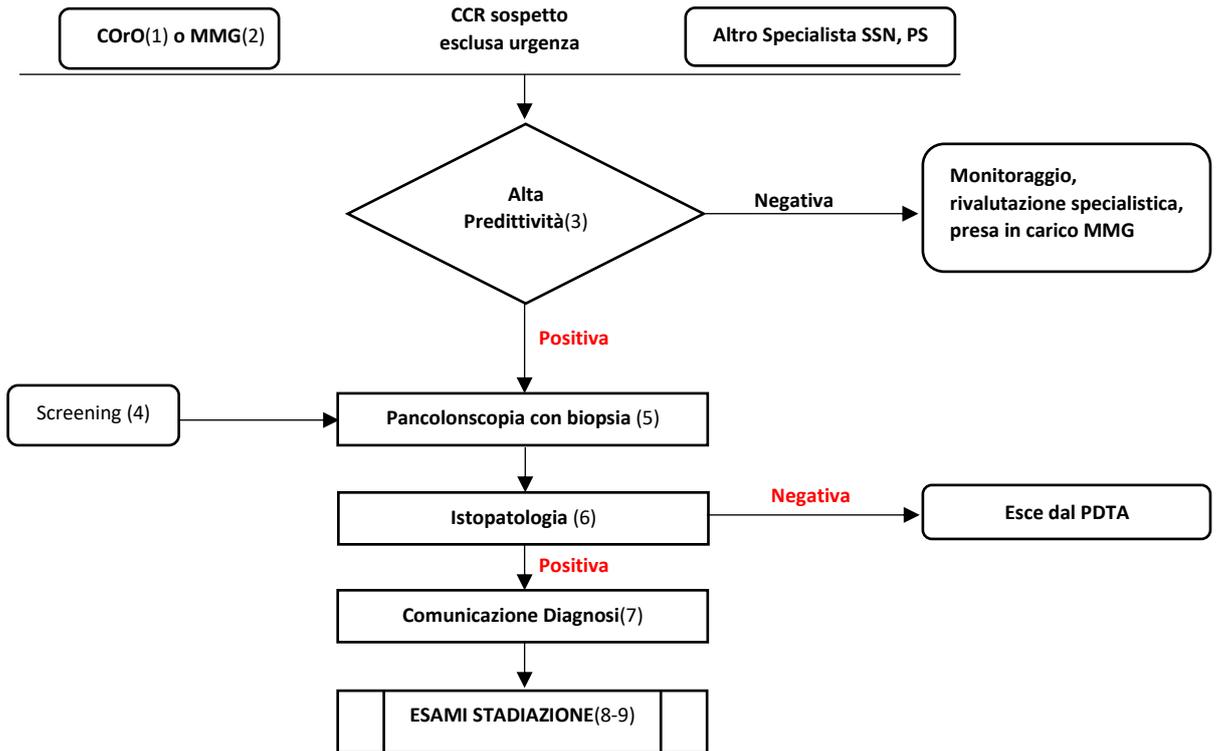
FIGURE PROFESSIONALI													
	MMG	Strutture distrettuali	infermiere case manager	oncologo	chirurgo d'organo	cardiologo	radioterapista	anatomopatologo	Radiologo Radiologo interventista	farmacista	altre figure professionali *	paziente	
FASI PDTA	Prevenzione Screening	R	C/R									C	
	Diagnosi e stadiazione	I		C	R	C	C		R	R	C	I	
	Terapia medica/radioterapia (pz. non operabili)	I		C	R	C	C	R			R	C	I
	Terapia chirurgica (pz. Operabili)	I		C	C	R	C	C			C	C	I
	Follow-up	R	C/R	I	R	C	C				C	C	I
	Cure palliative	C	R		R	C	C				C	R	I

Legenda: R: Responsabile C: Coinvolto I: Informato

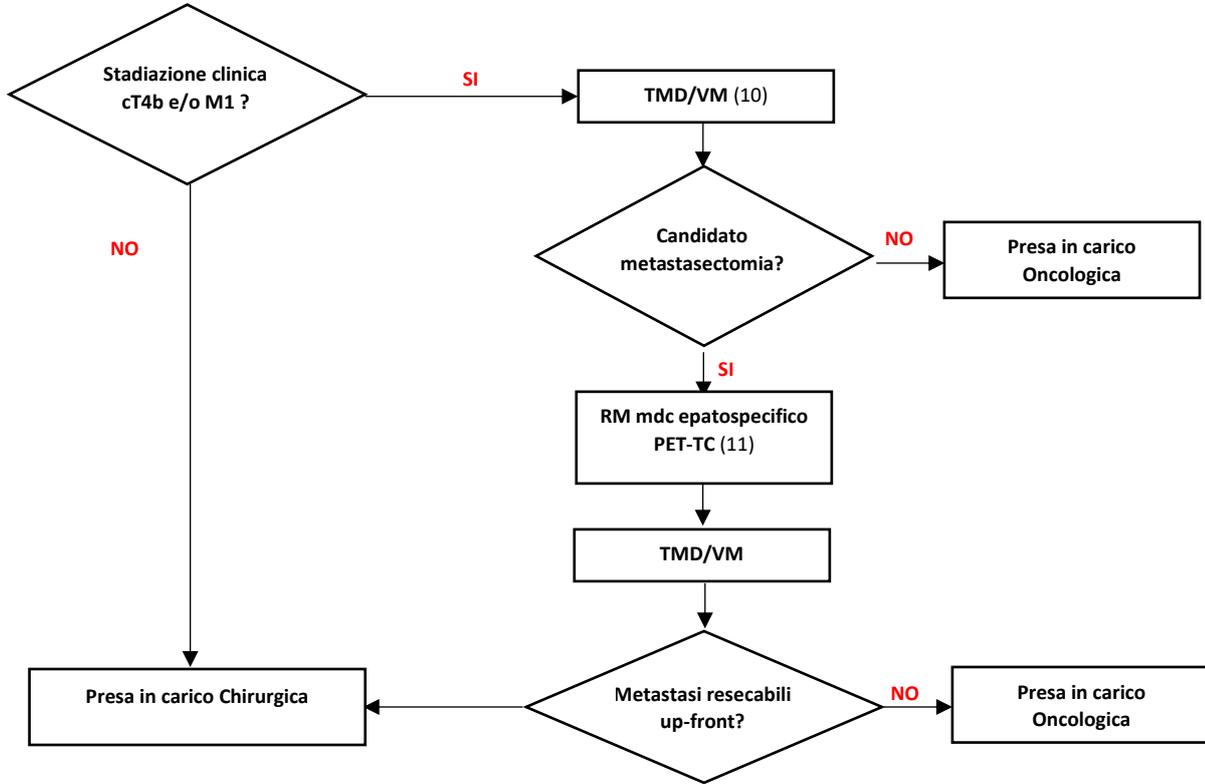
*altre figure professionali: medico nucleare, biologo molecolare, palliativista, psicologo, rappresentante associazione pazienti

MAPPE

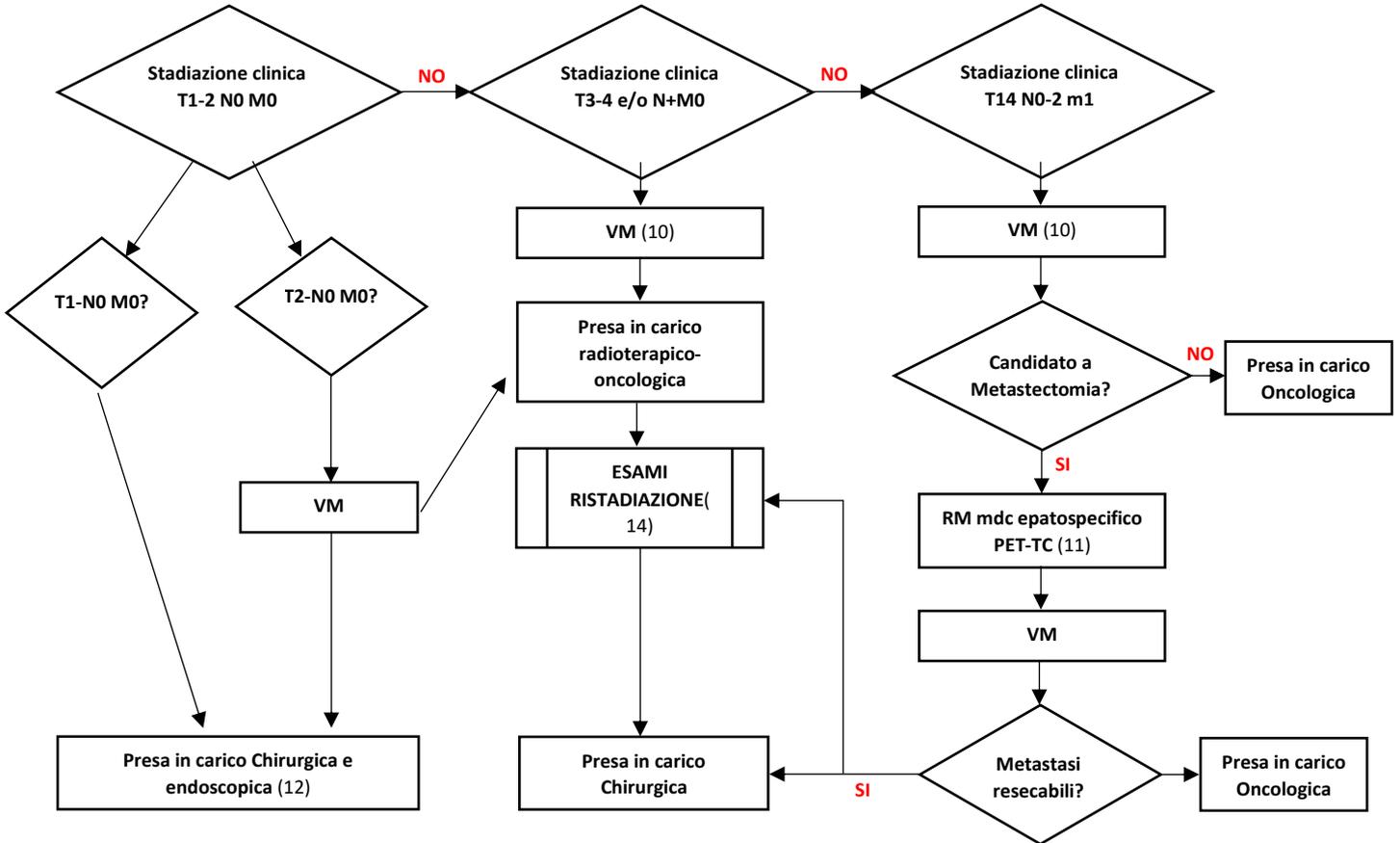
1) Mappa della fase diagnostica del CA Colon e del Retto



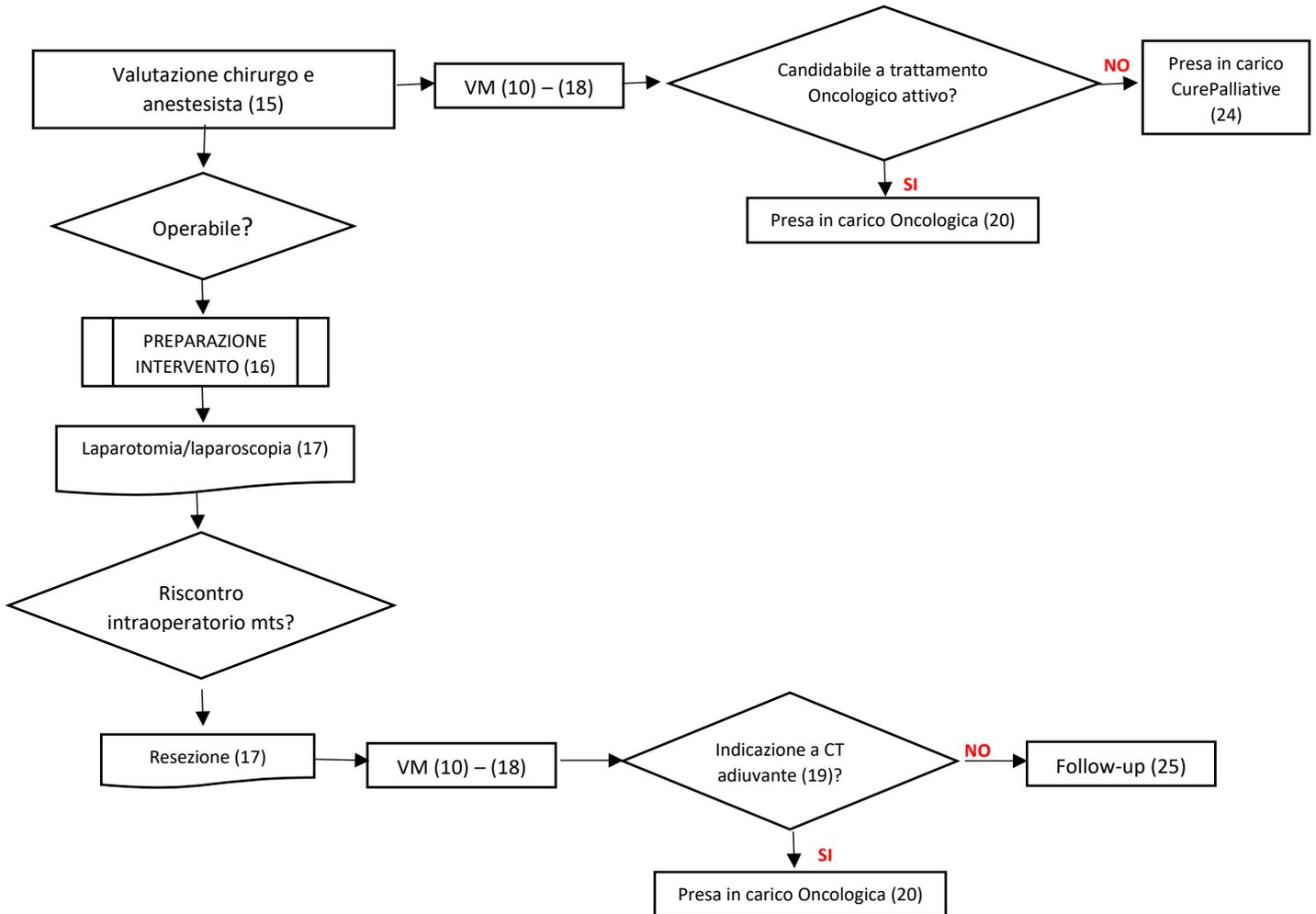
2) Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione Ca Colon Retto confermato/Trattamento



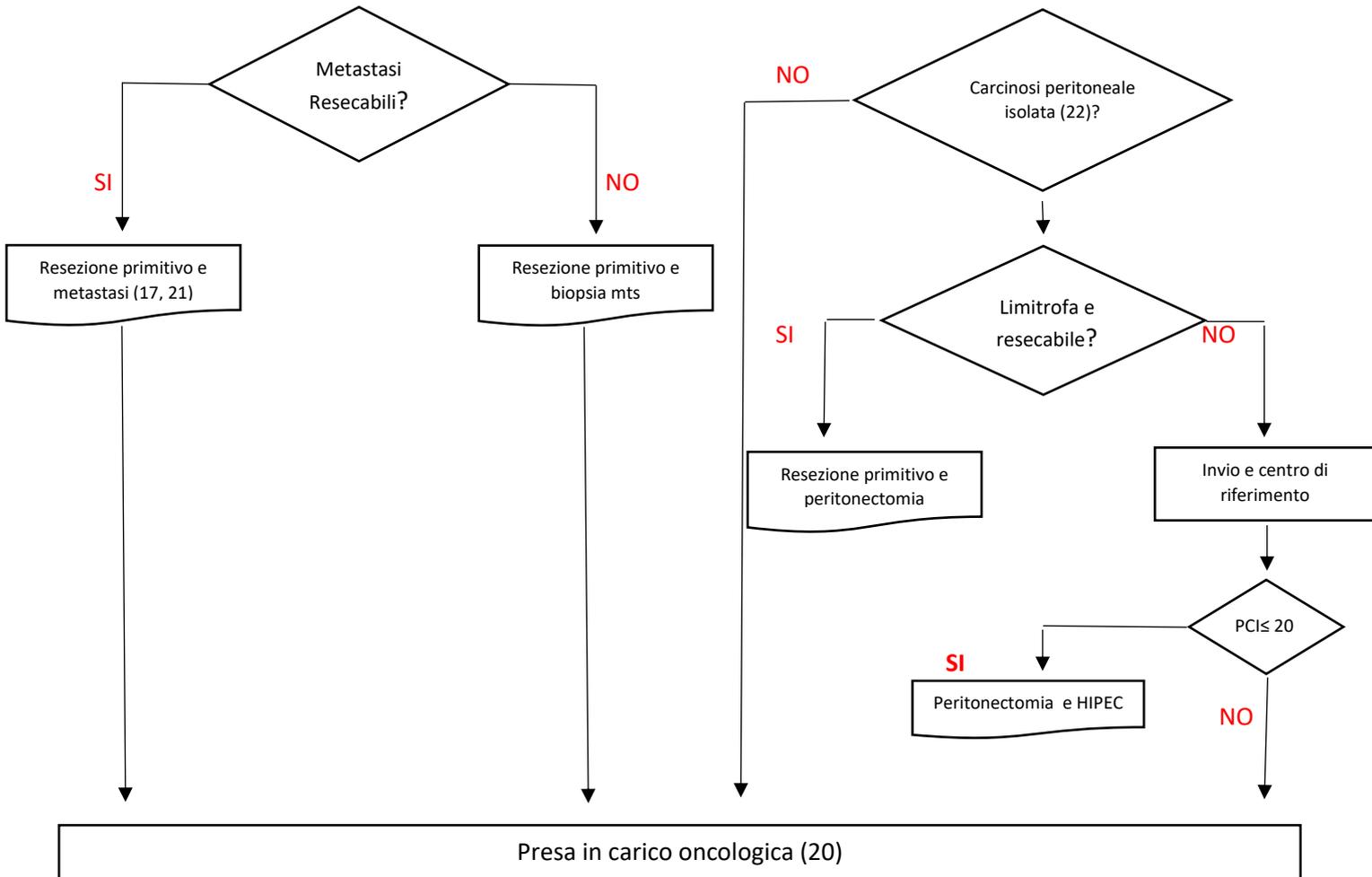
3) Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione CA Retto Confermato/Trattamento



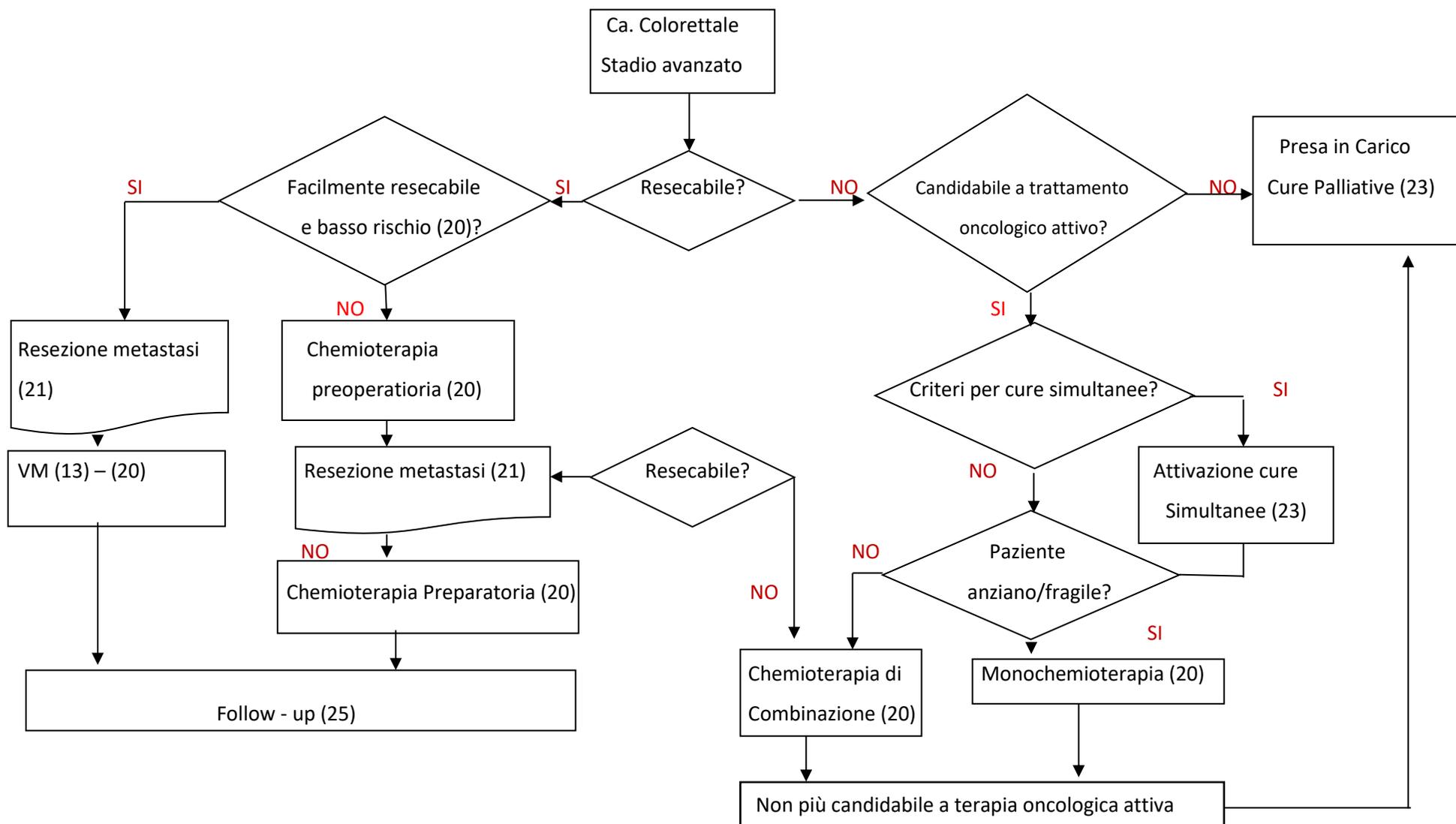
4) Mappa degli episodi clinici di chirurgia del ca. colon e ca. retto MO



5) Mappa degli episodi clinici di riscontro intraoperatorio di metastasi del ca. del colon e del retto



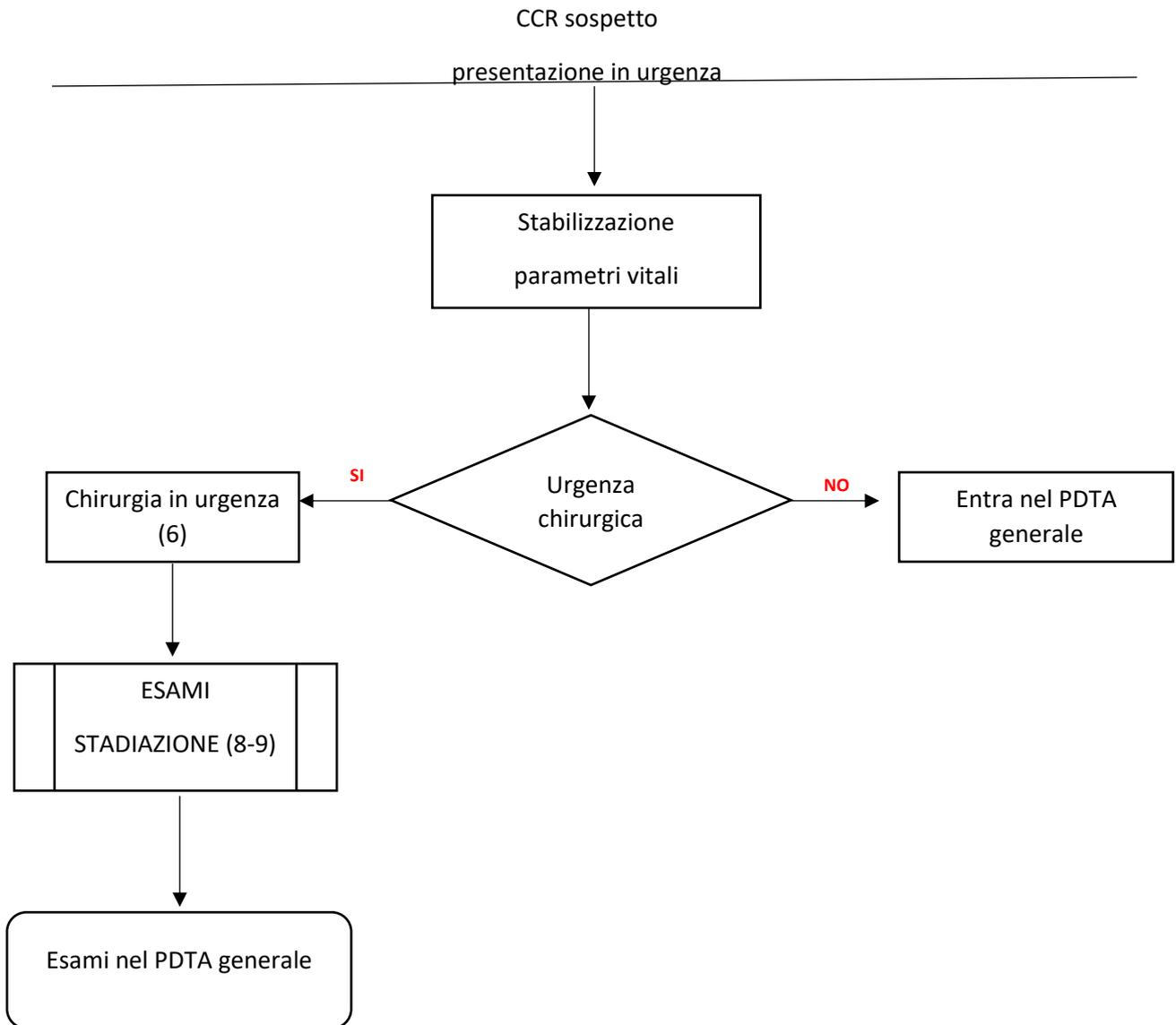
6) Mappa degli episodi clinici di trattamento oncologico medico del ca. del colon e del retto in stadio avanzato.



7) Mappa degli episodi clinici di follow – up del ca. del colon e del retto.



8) Mappa della presentazione in urgenza di Ca del Colon del Retto



	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 27
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

NOTE ALLE MAPPE

1) IL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (COro)

Come già precisato, il COro rappresenta la porta di ingresso del paziente con un carcinoma del colon-retto già diagnosticato o con un sospetto di malattia all'interno della ROP.

Il MMG e/o lo specialista (territoriale o ospedaliero) che formula la prima diagnosi/sospetto diagnostico di neoplasia segnala tempestivamente il paziente all'operatore del **numero verde regionale 80018503** che lo mette in contatto con il COro di riferimento del paziente.

Per il tramite dei summenzionati professionisti giungono al COro anche le segnalazioni provenienti dai programmi di screening oncologico.

Al COro può afferire direttamente lo stesso paziente cui sia stata formulata una diagnosi o sospetta diagnosi di neoplasia (ad es. fuori Regione).

L'operatore del numero verde ha l'obbligo di indirizzare il paziente ai COro dell'area dipartimentale sede di residenza del paziente, indicando quello più vicino al domicilio dell'assistito (COro di riferimento). Sulla base delle informazioni che riceve dal COro il paziente può decidere liberamente il Centro di riferimento a cui rivolgersi nell'ambito della sua macroarea/dipartimento di afferenza. La scelta del paziente di rivolgersi ad una struttura all'interno del proprio Dipartimento è garanzia di rispetto, per gli aspetti di competenza del COro, della tempistica di esecuzione del PDTA.

Una volta completato l'iter delle indagini preliminari e accertata la presenza di malattia, il paziente viene indirizzato al Team Multidisciplinare (TMD) per la presa in carico e la programmazione degli esami di *staging* e gli viene assegnato il **codice di esenzione 0.48**.

2) MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG).

Raccomandazioni per il setting di cure primarie. Prevenzione e counselling

Il Medico di Medicina Generale (MMG) deve:

- informare i propri pazienti sull'utilità ed efficacia dei test di *screening*;
- esaminare con i pazienti ad aumentato rischio di cancro del colon-retto idonee modifiche delle proprie abitudini di vita: cessazione dell'abitudine tabagica, esercizio fisico regolare, dieta equilibrata con minore apporto di carni lavorate e maggiore assunzione di verdura e perdita di peso;
- promuovere l'aderenza dei pazienti a rischio alle raccomandazioni di sorveglianza periodica ricevute dal Team Multidisciplinare, evitando ritardi nella esecuzione degli esami di controllo e nella valutazione di eventuali segni/sintomi di allarme.

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 28
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Diagnosi precoce

Migliorare l'accesso a servizi appropriati è cruciale per ridurre la mortalità da cancro colo-rettale e deve essere considerato prioritario.

I MMG devono essere informati sul funzionamento e sui membri del Team Multidisciplinare territorialmente competente e sulle procedure da seguire in caso di sospetto/accertato cancro del colon-retto per la presa in carico del paziente.

Il MMG:

- In presenza di sintomi suggestivi può inviare il paziente direttamente al COro con diagnosi di sospetto o avviare le indagini strumentali e di laboratorio utili ai fini della definizione diagnostica del problema clinico

I sintomi suggestivi in presenza dei quali va posto il sospetto di tumore del colon retto sono:

- Presenza di sangue nelle o sulle feci;
 - Modificazione dell'attività intestinale (stipsi o diarrea) per più di sei settimane;
 - Perdita di peso;
 - Nausea, vomito e dolori addominali (in caso di occlusione intestinale);
 - Sensazione di svuotamento incompleto dell'intestino dopo l'evacuazione;
 - senso di spossatezza (astenia) causato dalla anemia (secondaria al sanguinamento);
- in presenza di **criteri di alta predittività** (vedi oltre) per sospetto di neoplasia, invia direttamente il paziente al COro, fornendo una relazione con quesito clinico, sintesi anamnestica e farmacologica, in modo da garantire una presa in carico da parte del Team Multidisciplinare entro due settimane (meno in caso di coesistente familiarità).

I MMG devono avere a disposizione la possibilità di una comunicazione diretta con il Team multidisciplinare (es. telefono, fax, e-mail) ed è auspicabile una implementazione di un sistema di prenotazione diretta attraverso i propri software gestionali o attraverso la piattaforma EDOTTO.

3) ALTA PREDITTIVITA'

Per soggetti ad **elevato rischio** di tumore intendiamo (almeno 1):

- a. Soggetti di età ≥ 40 anni e < 60 anni con sanguinamento rettale associato ad alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) che persistono per 6 mesi.
- b. Soggetti di ≥ 60 anni con sanguinamento rettale e/o alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) persistenti da almeno 6

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 29
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

settimane.

- c. Soggetti con una massa obiettivabile, localizzata nei quadranti addominali inferiori di destra, di sospetta pertinenza del grosso intestino indipendentemente dall'età.
- d. Soggetti con una massa rettale palpabile (endoluminale e non pelvica) indipendentemente dall'età.
- e. Uomini con riscontro di anemia sideropenia con valori emoglobinici ≤ 11 gr/100 mL, non giustificabile (es: nota microcitemia).
- f. Donne in menopausa con valori emoglobinici ≤ 10 gr/100 mL non giustificabili in altro modo
- g. Soggetto di qualunque età e sesso, con riscontro di sangue occulto nelle feci positivo
- h. I soggetti a elevato rischio per familiarità (diagnosi di tumore del colon o retto o di neoplasie dello spettro Lynch in un parente di I grado di età < ai 50 anni, o in due familiari consanguinei di I grado, oppure la diagnosi di polipi intestinali e/o neoplasie associate alle sindromi ereditarie poliposiche in un ramo familiare), anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un servizio di Genetica Medica per una consulenza genetica oncologica (CGO) finalizzata all'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari sottese. L'esecuzione di test genetici aggiuntivi su sangue periferico sarà valutata dopo l'esecuzione del test MSI (instabilità dei microsatelliti) sul tessuto tumorale e la CGO.

In presenza di segni/sintomi non rientranti nella categoria precedente ma per i quali non è formulabile una valida alternativa diagnostica, il MMG prescrive una visita specialistica gastroenterologica o chirurgica, riportando la classe di priorità prescrittiva, come definita dalla DGR della Regione Puglia n.479 del 18/03/2014;

4) SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

Le probabilità di guarigione aumentano in modo considerevole se la malattia è diagnosticata e, di conseguenza trattata, quando è ancora allo stadio iniziale. Lo screening per il carcinoma coloretale è importante perché:

- Il carcinoma coloretale può essere rivelato in una fase asintomatica tramite un semplice test
- Il trattamento precoce del carcinoma coloretale si traduce in risultati migliori nel contesto della diagnosi precoce

In Italia il programma di screening per il carcinoma coloretale prevede come interventi di primo livello la ricerca di sangue occulto (SOF), la Pancoloscopia o una combinazione dei due. Inoltre:

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 30
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

- Viene automaticamente offerto a persone di età 50—69 anni ogni 2 anni utilizzando il test del sangue occulto fecale
- Se il test del sangue occulto è anormale viene offerta una colonscopia
- Se la colonscopia non è adeguata (eventuali co-morbidità) o è incompleta può essere eseguita una colonscopia virtuale

Il programma di screening per il cancro coloretale non si propone di sostituire altri sistemi di sorveglianza per condizioni ad alto rischio di cancro coloretale, quali:

- Precedente diagnosi di cancro coloretale
- Adenomi del colon e poliposi adenomatosa
- Colite ulcerosa o malattia di Crohn

In Puglia ai sensi della DGR n. 690 del 24/04/2018 è stato approvato l'accordo con il sistema delle farmacie territoriali pugliesi per la definizione del programma di avvio dello screening del colon retto. Nel mese di giugno 2019 è previsto con il ritiro del kit presso le farmacie, a partire dalla ASL BT come capofila e a seguire con tutte le altre, l'avvio del programma di screening.

Tra le attività di screening in Puglia si utilizza il **SOF tre determinazioni** (<https://www.sanita.puglia.it/colon-retto>): donne e uomini in età fra i 50 e i 69 anni che vengono invitati a effettuare l'esame del sangue occulto nelle feci. L'esame è completamente gratuito dopo ricezione della lettera di invito della ASL.

L'esame può altresì essere richiesto dal Medico curante o Specialista gastroenterologo e chirurgo nel caso di sospetto di neoplasia coloretale.

5) PANCOLONSCOPIA

La colonscopia è una procedura che richiede un consistente training ed esperienza ed è ad oggi l'indagine diagnostica da preferire per la **diagnosi** e la **prevenzione** del CCR. L'efficacia della colonscopia nella riduzione della mortalità da CCR è legata a fattori ben definiti. I criteri di qualità per la colonscopia e lo screening sono stati condivisi dalle principali società scientifiche internazionali.

Principali criteri ed Indicatori di qualità della pancolonscopia sono:

- Consenso informato.
- Utilizzo di intervalli di sorveglianza post-polipectomia, post-resezione del CCR e dopo esame negativo in soggetti "average risk".
- Intervalli di sorveglianza nei pazienti affetti da Malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease).
- Utilizzo della sedazione.
- Documentazione della qualità della preparazione (esempio Boston scale), dopo lavaggi ed aspirazione.

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 31
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

- Raggiungimento del cieco con documentazione fotografica (almeno nel 90% delle colonscopie).
- “Adenoma detection rate” documentabile mediante apposito registro (25% dei maschi 15% delle femmine, soggetti “average risk” > 50 anni).
- Documentazione tempo di uscita dal cieco (nei soggetti con colon normale > 6 minuti).
- Resezione endoscopica di tutti i polipi < 2 cm (sessili o pedunculati); la eventuale non resecabilità endoscopica va documentata con fotografia; nel caso di non resecabilità endoscopica il paziente potrà essere inviato ad un centro di endoscopia di III livello o direttamente ad una chirurgia.
- Tatuaggio della lesione per facilitare la localizzazione durante la chirurgia (lesioni non aggredibili endoscopicamente, es. polipi > 2 cm).
- Campionamento biptico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non resecabili endoscopicamente per consentire profiling molecola Incidenza di perforazione < 1 su 500 nelle colonscopie con polipectomia, <1 su 1000 nelle colonscopie diagnostiche o terapeutiche.
- Terapia non chirurgica del sanguinamento post-polipectomia superiore al 90% degli episodi di sanguinamento.

Colonscopia virtuale

In alternativa alla pancolonscopia per lo **screening** si può impiegare la colonscopia virtuale. La colonscopia virtuale è stata recentemente proposta dall’American College of Radiology (ACR) come metodica radiologica più appropriata nello screening del cancro colo-rettale, in alternativa al clisma doppio contrasto.

Le società scientifiche ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) e ESGAR (European Gastrointestinal and Abdominal Radiology) raccomandano la colonscopia virtuale con le seguenti indicazioni:

1. quando l’esecuzione di una colonscopia è controindicata o non è possibile;
2. la sua esecuzione può essere effettuata preferibilmente nella stessa giornata o al massimo il giorno successivo a una colonscopia incompleta mentre deve essere posticipata quando è stata effettuata una resezione endoscopica;
3. la polipectomia endoscopica è indicata se almeno un polipo >6 mm è identificato alla colonscopia virtuale;
4. l’esecuzione di una colonscopia virtuale non è raccomandata come primo test di screening nella popolazione e nell’individuo con storia familiare di tumore del colon in un parente di primo grado.

6) INDAGINE ISTOLOGICA

5.A Esame istologico da polipectomia endoscopica completa (Allegato 1)

L’esame istologico dovrà essere refertato entro 14 giorni lavorativi dalla accettazione del campione

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 32
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa e/o per la necessità di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

a) Polipo adenomatoso del grosso intestino.

L'esame istologico deve riportare:

- forma
- tipo di impianto
- Aspetto architetturale
- grado di displasia
- margine di exeresi
- dimensioni

b) Adenocarcinoma in adenoma

Lesioni adenomatose in cui, in corrispondenza di un focolaio di displasia di alto grado, si verifica l'infiltrazione della tonaca sottomucosa con il superamento della muscolarismucosae, rappresenta la forma iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale (pT1 sec. TNM).

L'esame istologico deve riportare (in aggiunta a quanto sopra):

- grado istologico di malignità** della componente adenocarcinoma tosa
- embolizzazione neoplastica** su base linfatica o venosa.

Budding tumorale

- status del margine di exeresi endoscopica**

La presenza di almeno uno dei parametri sfavorevoli sopra elencati denomina l'adenoma cancerizzato come ad alto rischio di diffusione neoplastica.

Quando possibile risulta utile effettuare una microstadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata:

Rapporto percentuale fra tessuto adenomatoso e tessuto carcinomatoso

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 33
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

- Livello di infiltrazione del peduncolo secondo i **criteri di Haggit**
- Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo i **criteri di Kikuchi:**

c) Lesioni polipoidi serrate

spettro di lesioni polipoidi (prevalentemente sessili) morfologicamente accomunate dal profilo serrato delle strutture ghiandolari. Il polipo iperplastico (= polipo non-neoplastico) è caratterizzato da un profilo ghiandolare serrato ristretto alla porzione superiore della struttura ghiandolare. L'adenoma serrato (= polipo neoplastico) è caratterizzato da estensione del profilo ghiandolare serrato a tutta la struttura ghiandolare, con espansione del compartimento proliferativo. La categoria degli adenomi serrati include diverse varianti morfologiche (adenoma/polipo serrato sessile, adenoma serrato tradizionale).

5.B Esame istologico da biopsia del tumore primitivo sospetto

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 5 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretative e/o per la necessità di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

La diagnosi istologica preliminare a qualsiasi decisione terapeutica viene ottenuta mediante biopsia del sospetto tumore primitivo durante colonscopia/rettoscopia.

In rari casi può rendersi necessario un approccio chirurgico, se possibile in laparoscopia.

Il materiale ottenuto con tale prelievo, sarà processato per definire la **diagnosi istologica** che definirà istotipo e, grading se prelievo in colonscopia, e diagnosi completa nel caso di materiale proveniente da intervento chirurgico.

Nel caso di ambiguità di diagnosi di istotipo si raccomanda l'approfondimento immunofenotipico. Si raccomanda un numero adeguato di biopsie (almeno 6 per consentire eventuali analisi molecolari).

5.C Esame istologico da lesioni secondarie sospette

In caso di primitivo a rischio di sanguinamento, di neoplasia primitiva sconosciuta, o di sospetta recidiva di pregressa neoplasia colo rettale, il materiale sarà ottenuto da agobiopsia percutanea ecoguidata o TC-guidata di lesioni a distanza.

In presenza di nota o sospetta malattia localmente avanzata (T4b) o metastatica (M+), saranno eseguite in aggiunta, le **indagini molecolari** necessarie per la 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.

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 34
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

In tutti i casi di malattia avanzata sarà pertanto eseguita l'analisi mutazionale dei geni **RAS** (*KRAS* e *NRAS*, esoni 2,3 e 4) e **BRAF**, mediante sequenziamento diretto o altra indagine biomolecolare per sequenziamento. È auspicabile pertanto, che la quantità di materiale bioptico consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive.

7) FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI E COMUNICAZIONE DELLA STESSA AL PAZIENTE

L'esecuzione delle indagini strumentali e delle procedure su elencate consente al medico che ha in carico il paziente di formulare la diagnosi.

È diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del presente PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia maligna dovrebbe essere effettuata da chi ha in carico il paziente (gastroenterologo o chirurgo o MMG o COrO).

Il medesimo referente costituisce il punto d'accesso per il paziente alla Rete Oncologica ed al PDTA per il CR del C e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

8) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2)

a. anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico (Consulenza Genetico Oncologica, CGO) in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi adenomatosa familiare (FAP), "poliposi attenuata" (AFAP), MUTYH-poliposi associata (MAP) o di poliposi amartromatose (PJS, JPS, CD).
- sospetto CR ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

b. Esame Obiettivo

c. Colonscopia + tatuaggio; se non effettuabile in maniera completa fino al cieco per lesione stenotante o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia.

d. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto. Per i soggetti con nota allergia al mezzo di contrasto nonostante premedicazione verrà sostituita da TC torace senza mezzo di contrasto e RM addome con mezzo di contrasto (con eventuale premedicazione);

e. biochimica clinica comprensiva di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 35
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

9) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO (Allegato 3)

a. Anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico (Consulenza Genetico Oncologica, CGO) in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi adenomatosa familiare (FAP), "poliposi attenuata" (AFAP), MUTYH-poliposi associata (MAP) o di poliposi amartromatose (PJS, JPS, CD).
- sospetto CR ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

b. Esame obiettivo ed esplorazione rettale

c. RM addome inferiore e pelvi con mdc: costituisce l'esame di elezione per la stadiazione locale del tumore rettale (estensione T ed N, interessamento della fascia mesorettale, coinvolgimento degli sfinteri e dei linfonodi loco-regionali (Esame mandatorio)

d. ecografia endorettale, a giudizio clinico nei tumori in stadio iniziale o se RM non eseguibile. (Esame opzionale)

e. Colonscopia, se non effettuabile in maniera completa fino al cieco per lesione stenotomica o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia; **tatuaggio** nelle lesioni del retto medio-alto

f. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto. Per i soggetti con nota allergia al mezzo di contrasto nonostante premedicazione verrà sostituita da TC torace senza mezzo di contrasto e RM addome con mezzo di contrasto (con eventuale premedicazione);

g. biochimica clinica: comprensivi di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.

STADIAZIONE

Il carcinoma del colon-retto è stadato secondo il sistema di classificazione TNM (7°edizione):

TX	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
NX	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Presenza di metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N2	Presenza di metastasi in 4 o più linfonodi regionali
MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere definita
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 36
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nelle neoformazioni del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l'approccio terapeutico.

Si deve ricercare la presenza di metastasi preoperatoriamente. Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC. Le metastasi polmonari vanno escluse con una RX Torace o preferenzialmente con una TC Torace.

L'impiego di metodiche diverse e costose quali RM e PET va riservato a casi particolari come nei pazienti candidabili a resezione chirurgica di secondarismi epatici o polmonari.

1- Stadiazione loco-regionale

Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica per la stadiazione locale per le successive scelte terapeutiche.

Negli stadi iniziali (cT1-2), la metodica di prima scelta nella differenziazione T1 vs T2 è l'ecografia trans rettale.

Negli stadi localmente avanzati la RM della pelvi è l'esame di prima scelta nella stadiazione locale.

Nella stadiazione locale, la RM suddivide lo stadio T3 in tre sottogruppi:

- *T3 a,b o T3 iniziale* (≤ 5 mm infiltrazione extraparietale)
- *T3 c,d* (> 5 mm infiltrazione extraparietale)
- *infiltrazione della fascia perirettale* (MRF) se la distanza tra neoplasia e MRF è ≤ 1 mm. La distanza tra neoplasia e MRF compresa tra 1-2 mm è sospetta.

La distanza tra neoplasia e MRF > 2 mm definisce l'assenza di infiltrazione; l'infiltrazione del peritoneo definisce lo stadio *T4a*, mentre, l'infiltrazione di altri organi e strutture definisce lo stadio *T4b*.

La RM fornisce le dimensioni del tumore, lunghezza del tumore e quarti di circonferenza del lume rettale interessati, e la distanza dallo sfintere anale interno.

Nei tumori del retto basso, la RM fornisce i rapporti con l'apparato sfinteriale e riconosce l'infiltrazione dello sfintere anale interno, del piano intersfinteriale, dello sfintere anale esterno e dei muscoli elevatori dell'ano. La RM individua con elevata accuratezza diagnostica fattori prognostici importanti: l'infiltrazione macroscopica perivascolare (EMVI), i depositi tumorali nel mesoretto e la componente mucinosa.

2-Stadiazione del parametro N

Tutte le metodiche d'imaging non sono accurate nel definire lo stadio N. Nella stadiazione delle neoplasie del retto mediante RM, nella definizione dello stadio N, è raccomandato l'uso combinato del criterio dimensionale e dei criteri morfologici (morfologia rotondeggiante, contorni irregolari, intensità di segnale disomogenea). In particolare, il criterio dimensionale, asse corto ≥ 9 mm, è

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 37
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

considerato valido per definire maligno un linfonodo; è necessaria l'associazione di ≥ 2 criteri morfologici per linfonodi con asse corto compreso tra 5 e 8 mm e di tre criteri morfologici per i linfonodi con asse corto < 5 mm. I linfonodi con mucina nel contesto sono da considerare patologici.

Non esiste evidenza di criteri alternativi per i linfonodi extra-mesorettali; è, pertanto, raccomandato l'uso degli stessi criteri per la definizione dei linfonodi laterali. La RM deve inoltre fornire il numero e la localizzazione (mesorettali o extra-mesorettali) dei linfonodi sospetti ed i criteri di infiltrazione della fascia mesorettale utilizzati per il tumore sono applicati anche per i linfonodi patologici.

3-Stadiazione a distanza

Per la stadiazione a distanza, è raccomandato l'esame TC del torace e dell'addome nella valutazione delle metastasi epatiche e polmonari. La RM del fegato è indicata nel caso di lesione dubbia alla TC. La RM con mezzo di contrasto epatospecifico è l'esame raccomandato nella stadiazione prima della chirurgia resettiva epatica.

La PET/TC non è raccomandata come esame di routine nella stadiazione delle neoplasie rettali.

4-Dopo stadiazione

Il paziente sarà valutato dal Gruppo multidisciplinare entro una settimana ed in seguito a decisione collegiale sarà inviato dallo specialista di riferimento.

Il tempo tra la valutazione iniziale ed inizio del trattamento non deve superare 2 settimane

CASI PARTICOLARI

Pazienti affetti da Poliposi ereditarie o con sospetto di Sindrome di Lynch e FAP: Il paziente dovrà essere inviato al genetista al fine di eseguire test genetico, i familiari dovranno altresì essere coinvolti nello screening.

Sindrome di Predisposizione Ereditaria al Cancro Colo Rettale (SPE-CCR) Tab.2

Tabella 2. Criteri di sospetto clinico per SPE-CCR	
Tumore	<ul style="list-style-type: none"> - Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, adenocarcinoma mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - Cancro del colon destro - MSI o immunohistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR) (nei casi in cui il patologo esegua il test per screening della sindrome di Lynch o l'oncologo lo chieda come test predittivo di risposta a terapia. In caso di mutazione di BRAF V600 la s.di Lynch è esclusa- vedi test interpretabili).
Paziente	<ul style="list-style-type: none"> - Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente
Famiglia	<ul style="list-style-type: none"> - Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) - Sindrome già nota in famiglia

9) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM):

L'incontro multidisciplinare è il momento fondamentale per condividere le decisioni relative al trattamento e alla cura personalizzata del paziente e garantire una adeguata tempistica e integrazione degli interventi dei vari operatori. I membri del team partecipano agli incontri multidisciplinari settimanali finalizzati a definire una pianificazione condivisa del percorso diagnostico e terapeutico, per almeno il 90% dei nuovi pazienti presi in carico. Per il primo anno di attivazione della ROP si prevede la valutazione di almeno il 70% dei nuovi casi, per il secondo dell'80%, per arrivare a regime il terzo anno

Il *meeting* è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare della diagnosi e dello stadio di malattia, della tempistica dei trattamenti e rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, su terapie oncologiche sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di *follow-up*, in rapporto alle linee guida precondivise, in particolare per la neoplasia del retto localmente avanzata e la neoplasia del colon e del retto in fase metastatica.

La valutazione della strategia iniziale, della operabilità del paziente e della programmazione post-chirurgica dovranno essere preventivamente espresse, con parere scritto e tracciabile, dal team multidisciplinare.

Il *team* può inoltre fornire secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

Il case manager, viene individuato preferenzialmente in un infermiere esperto con competenze nella pratica clinico-assistenziale a cui fa riferimento il PDTA e con conoscenze sull'organizzazione dei servizi.

Nelle strutture in cui sia attivo questo modello, il case manager, su indicazione del referente, si occuperà della presa in carico del paziente con diagnosi di neoplasia del colon-retto che accede al

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 39
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

percorso diventandone il riferimento, facilitando la partecipazione al percorso di cura, coordinando l'assistenza durante l'intero percorso e nel follow-up, nel rispetto della sua volontà e dei suoi bisogni.

Gli incontri multidisciplinari prevedono l'utilizzo di un formato (vedi allegato 4) attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il *data base* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi. Lo stesso *data base* potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente anche per le misurazioni degli indicatori proposti. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

Il team multidisciplinare per la presa in carico e la gestione del paziente con **carcinoma del colon-retto** è composto da:

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Chirurgo d'organo (esperto in chirurgia colo-rettale)	Genetista
Endoscopista / Gastroenterologo	Medico di Medicina Generale
Radioterapista	Palliativista
Anatomopatologo	Psicologo (psico-oncologo)
Radiologo / Radiologo interventista	Rappresentante associazione pazienti
Infermiere Case Manager	Chirurgo epatobiliare
	Nutrizionista
	Farmacista

11) ESAMI DI APPROFONDIMENTO

- **RM epatica con mdc epatospecifico**: non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare; può essere utile per l'identificazione di secondarietà epatiche occulte in pazienti con metastasi epatiche potenzialmente resecabili da candidare a chirurgia.

- **PET-TC con FDG (fluorodesossiglucosio)**: non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare. Può essere utile in casi selezionati:

- valutazione di lesioni dubbie e/o presenza di metastasi occulte in pazienti con malattia secondaria potenzialmente resecabile da candidare a chirurgia.
- ricerca di sedi di recidiva occulta in paziente con persistente aumento del CEA e non chiara

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 40
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

evidenza di malattia alla TC torace-addome completo con mezzo di contrasto.

Eventuali altri utilizzi di tale tecnologia vanno motivati e applicati preferibilmente nell'ambito di studi clinici.

12) PRESA IN CARICO CHIRURGICA O ENDOSCOPICA

Nelle neoplasie del retto con stadiazione clinica cT1 (RM e/o ecografia endorettale) può essere considerato una resezione endoscopica. L'esito istologico di tale resezione va poi discusso in sede multidisciplinare, considerando l'atto oncologicamente curativo nel caso di lesione pedunculata con margine indenne mentre, per le lesioni sessili, solo nel caso di tumore pT1 con infiltrazione della sottomucosa limitata al primo terzo (sm1). Nel caso invece di tumore pT1 sm2-3 o pT2 va considerata la radicalizzazione chirurgica. (v. allegato 9)

13) RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato di idropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

La valutazione multidisciplinare deve avvenire massimo entro 10 giorni dall'esame istologico per consentire in tempi rapidi la presa in carico da parte dell'oncologo medico e del radioterapista.

L'obiettivo è di ridurre il tasso di recidiva locale, downstaging tumorale, aumento della % di reseccabilità nelle neoplasie avanzate, preservazione dello sfintere nelle neoplasie del retto basso.

La radio-chemioterapia neoadiuvante è indicata nel carcinoma del retto extraperitoneale.

Può essere effettuata secondo due modalità:

1. **Long course:** 25-28 frazioni (45-50.4 Gy) associata a chemioterapia con fluoropirimidine (allegato 5). Possibile, ma non mandatoria, una sovradosa a livello della malattia clinicamente apprezzabile (gross tumor volume – GTV) fino a 55.4 Gy.

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 41
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

La chemioterapia di associazione viene effettuata durante tutta la radioterapia con:

- capecitabina 825 mg/m² os BID

Nel caso in cui vi siano difficoltà di assunzione della terapia per os oppure tossicità specifiche può essere sostituita, previo posizionamento di accesso venoso (PICC o port-a-cath), da:

- 5-fluorouracile 225 mg/m²/die ic protratta.

La chirurgia è prevista tra le 6 e le 8 settimane successive, fino ad un massimo di 10-12 settimane.

Indicazioni: neoplasie cT3c/d-T4 N0 o qualsiasi T-cN+. Solo in casi selezionati e dopo valutazione collegiale può essere proposta a pazienti con neoplasia cT2N0 del retto basso (candidati a resezione addomino-perineale) nel tentativo di una preservazione dello sfintere;

2. **Short course:** 5 frazioni totali (25 Gy) seguiti da chirurgia entro 1-2 settimane dalla fine della radioterapia. Non associato a chemioterapia concomitante.

Indicazioni:

- se vi sono controindicazioni assolute alla chemioterapia o neoplasie rettali medio alte, cT3 senza coinvolgimento fascia mesoretale [estensione oltre la muscolare propria alla RMN inferiore a 5 mm (cT3a e cT3b)].
- nei T3/T4 e M+
- Questa modalità di trattamento non ottiene “downsizing” del tumore e l’unico obiettivo è la riduzione delle recidive locali (equivalente in tal senso alla long-course ma con tempi totali di trattamento più brevi, minore tossicità acuta e minori costi). La radioterapia short course seguita da chirurgia ritardata (4-8 settimane) può essere un’alternativa terapeutica nei pazienti in cui è necessario un downstaging è risultino unfit per chemio radioterapia long course.

Possono essere inoltre valutate, previa discussione collegiale, le seguenti indicazioni:

Radioterapia nella malattia inoperabile per estensione locoregionale (T4).

Trattamento combinato “long course” radiochemioterapico (schema medesimo alla neoadiuvante). Le dosi richieste per il controllo della malattia possono essere anche superiori ai 54 Gy, se tecnicamente possibili. Al termine i pazienti devono sempre essere rivalutati per un eventuale approccio chirurgico. Nella eventualità di un intervento chirurgico non radicale (margini di exeresi

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 42
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

positivi) valutare la possibilità di una radioterapia intraoperatoria o un sovradosaggio su volumi limitati.

Nei T3/T4 e/o N2 e/o M1, dopo discussione collegiale, si può prendere in considerazione la chemio-radioterapia longcourse o la radioterapia short course da sola, come parte integrante della terapia neoadiuvante totale.

Radioterapia nella malattia iniziale (stadio I) dopo sola escissione locale:

Pazienti con lesioni pT1 o pT2 con alto rischio di recidiva dopo escissione locale (interessamento dei margini, G3, sm3, invasione linfovaskolare o perineurale) e che rifiutano la radicalizzazione chirurgica o per i quali è controindicato un intervento valutare trattamento radiante “*long course*” associato a chemioterapia (schema medesimo alla neoadiuvante).

Volumi di irradiazione

L’individuazione dei volumi di trattamento e degli organi a rischio viene effettuata con immagini TAC, acquisite nella posizione di trattamento.

Tale volume include:

- L’ intero mesoretto che comprende il tumore primitivo e le stazioni linfonodali mesorettali;
- Le stazioni linfonodali iliache interne e presacrali;
- Le stazioni linfonodali iliache esterne devono essere incluse solo in caso di infiltrazione degli organi pelvici anteriori; queste stazioni possono essere incluse anche in caso di coinvolgimento della linea dentata.
- Le stazioni linfonodali inguinali possono essere incluse in presenza di infiltrazione del canale anale sotto la linea dentata e/o in caso di infiltrazione del terzo inferiore della vagina;
- Le fosse ischiorettali vanno incluse solo se infiltrate o se i muscoli elevatori e sfinteri interni ed esterni sono coinvolti.
- Il canale anale se possibile va escluso nel caso di tumori medio alti. Nella eventualità che il tumore giunga alla giunzione anorettale 1 cm di canale anale va incluso. Se il tumore infiltra il canale anale e/o lo sfintere ed è prevista una resezione addomino-perineale il complesso sfinteriale va incluso nel volume di irradiazione;
- Nel trattamento post-chirurgico con resezione addomino-perineale secondo Miles il volume di irradiazione deve comprendere il perineo.

Organi a rischio.

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 43
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

- Vengono considerati organi a rischio: l'intestino tenue, la vescica, gli organi genitali e le teste femorali. Di questi è auspicabile venga riportata la dose ricevuta.

Posizionamento del paziente (Set up).

- Posizione prona. Nella eventualità che questa possa risultare scomoda e pertanto poco riproducibile preferire la posizione supina.
- Vescica distesa;

Raccomandabile l'utilizzo di sistemi che ottengono una dislocazione dell'intestino tenue (Belly Board).

Tecnica radioterapica.

- L'unità di trattamento consigliata è un acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia pari o superiore a 6MV.
- La tecnica di irradiazione standard è la conformazionale 3D a 3 o 4 campi con eventuali modificatori di fascio. I fasci devono essere sagomati con collimatori multilamellari.
- L'irradiazione ad intensità modulata (IMRT) è una opzione, specie se con la tecnica conformazionale non si è in grado di ottenere una ottimale distribuzione della dose a livello degli organi sani limitrofi.
- Il piano terapeutico deve riportare la dose al "Planning target volume" (PTV) secondo le norme ICRU e la dose assorbita dagli organi a rischio.

Dosi di irradiazione.

Radioterapia preoperatoria:

Long corse: 45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy. Short corse: 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy die *Radioterapia esclusiva (malattia inoperabile);*

45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy. Possibile sovradosaggio su volumi ridotti.

14) ESAMI DI RESTAGING POST RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CA. DEL RETTO

Dopo radio-chemioterapia neoadiuvante per carcinoma del retto il paziente deve essere ristadiato prima della programmazione dell'intervento chirurgico con (secondo giudizio clinico) con:

- RM addome pelvi con e senza mezzo di contrasto dopo 6-8 settimane dalla fine della RT-CHT
- Ecografia endorettale, se indicata

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 44
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

C. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto (se la precedente TC di stadiazione è antecedente a 90 giorni).

D. CEA

Tali esami vanno prescritti da parte del radioterapista/oncologo al termine del trattamento neoadiuvante e devono essere effettuati non prima di 6 settimane dalla conclusione del trattamento.

Sarà compito invece del chirurgo che prenderà in carico il paziente per l'intervento programmare una rettoscopia, ove indicata.

15) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA

La valutazione chirurgica iniziale comprende:

- Verifica corretta indicazione all'intervento,
- Anamnesi accurata
- Visita ed esame obiettivo
- Richiesta di indagini preoperatorie di routine
- Richiesta di esami specialistici (visita cardiologica etc.)
- Valutazione del rischio operatorio e anestesiologicalo
- Informazione del paziente sulla procedura che si intende eseguire

Il chirurgo e l'anestesista rivalutano insieme il paziente con l'esito degli esami di routine previsti (allegato 6). Qualora si rendano necessari ulteriori accertamenti, questi saranno prescritti e il paziente sarà rivalutato successivamente prima dell'intervento chirurgico. Il consenso informato al paziente sarà proposto al momento della decisione del tipo di intervento, spiegando al paziente rischi e benefici, ed eventuali opzioni alternative di cura (ove presenti).

16) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO:

- **Preparazione intestinale:**
 - Chirurgia laparotomica del colon sia destro che sinistro: nessuna preparazione.
 - Chirurgia laparoscopica/laparotomica del colon: può essere giustificata la preparazione quando potrebbe rendersi necessaria una colonscopia intraoperatoria per definire la sede del tumore.
 - Chirurgia del retto con o senza ileostomia: non vi sono dati certi a favore o contro la

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 45
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

preparazione intestinale meccanica.

Tipo di preparazione: la somministrazione va eseguita in dosi adeguate in tempi adeguati (es. 4 litri in 48 ore). Una preparazione troppo veloce si associa a distensione addominale ed edema intestinale, controproducente soprattutto se l'intervento è eseguito per via laparoscopica.

La preparazione non va eseguita in caso di neoplasie stenosanti. In questo caso utilizzare clisteri e perette evacuative associata a una dieta povera di scorie ma ipercalorica.

La preparazione intestinale può essere eseguita a domicilio senza necessità di ricovero. Tuttavia per pazienti anziani, cardio o nefropatici per i quali è possibile che la preparazione intestinale possa comportare squilibri idroelettrolitici, è giustificato eseguire la preparazione intestinale in ospedale ricoverando il paziente il giorno prima dell'intervento.

Profilassi antibiotica: la chirurgia coloretale appartiene alla categoria di rischio per infezioni degli interventi "contaminato" (rischio infettivo del 6,4-15,2%). Scopo dell'antibiotico profilassi è ridurre l'incidenza di infezione del sito chirurgico, gli schemi proposti sono:

- Cefoxitin 2 g e.v. ogni 12 h;
 - Cefotetan 2 g e.v. ogni 6 h;
 - Cefazolin 2 g e.v. (3 g se peso >120 kg) ogni 4 ore associato a metronidazolo 500 mg e.v. ogni 6 ore.
- **Profilassi tromboembolica:** i pazienti sottoposti a chirurgia coloretale per neoplasia maligna rientrano in un rischio moderato di TVP è pertanto indicata una profilassi tromboembolica del tipo:
- eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche (es. enoxaparina 4000 UI 1 fls.c X1/die 6000 UI in caso di peso >90Kg) da iniziarsi 12 ore prima dell'intervento o dopo la procedura e da proseguire per 4 settimane
 - profilassi meccanica con calze elastiche o gambali a compressione intermittente.
 - Mobilizzazione precoce.
- **Tatuaggio stomia** (se prevista)
- **Check-list** (allegato 7) per accertarsi che tutte le procedure preoperatorie siano state correttamente eseguite.

17) INTERVENTO CHIRURGICO

Deve essere eseguito entro due settimane dal termine della stadiazione per i tumori del colon o del retto non pretrattati; nei casi di tumore del retto pretrattati, dopo 6/8 settimane dal termine del trattamento RT-CHT.

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 46
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

Sarà eseguito rispettando i criteri esposti nell'allegato 8

Post-operatorio

La gestione pre e post operatoria del paziente che deve essere sottoposto a chirurgia colorettalesegue le linee guida ERAS. (Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations Gustafsson, U.O. et al. Clinical Nutrition, Volume 31, Issue 6, 783 - 800

1. Il paziente deve ridurre al minimo se non evitare introduzione di alcool e fumo nei giorni precedenti l'intervento
2. Il paziente può alimentarsi fino a 6 h prima dell'intervento e bere fino a 2 h prima
3. Il paziente sarà sottoposto a trattamento con eparina a basso peso molecolare dal giorno prima fino a 28 giorni dopo l'intervento, verranno posizionate calze elastiche prima dell'ingresso in sala operatoria
4. Nelle ore precedenti l'intervento il paziente sarà sottoposto ad antibioticoterapia
5. Il trattamento chirurgico sarà approcciato per via laparoscopica salvo casi particolari
6. Il Sondino naso gastrico non sarà mantenuto dopo l'intervento chirurgico salvo casi particolari
7. Drenaggi addominali non saranno utilizzati routinariamente nei casi di tumore colico, sarà posizionato nei tumori del retto basso
8. Il Catetere vescicale sarà mantenuto 1-2 giorni dopo l'intervento chirurgico
9. Il paziente potrà iniziare a bere a 6 ore dal risveglio; potrà alimentarsi in I giornata post operatoria in base alle indicazioni del chirurgo.
10. Il paziente dovrà mobilizzarsi a partire da 6 h dopo l'intervento chirurgico

Modifiche delle seguenti indicazioni possono essere apportate dal chirurgo in base al quadro clinico del singolo paziente.

Valutazione anatomopatologica sul pezzo operatorio

I tempi medi di refertazione sono di circa 15 giorni. Il referto anatomico-patologico comprende, oltre alla diagnosi, i dettagli diagnostici macroscopici e microscopici previsti dalla check-list redatta secondo le Linee Guida Nazionali ed i protocolli raccomandati dalla Rete Oncologica per la diagnostica anatomopatologica del carcinoma colorettales.

Modalità operative per la gestione stomia

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 47
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

L'infermiere enterostomista si occupa:

- del disegno preoperatorio, qualora prevista ileostomia o colostomia;
- igiene e apparecchiatura della stomia;
- trattamento e gestione delle alterazioni della cute peristomale.

Prima della dimissione l'enterostomista istruisce il paziente e/o i familiari che lo assisteranno sulle procedure di gestione della stomia. Alla Dimissione il paziente viene inviato all'ambulatorio di riferimento dove vengono prescritte le forniture protesiche e valutati gli eventuali problemi insorti nella cura della stomia.

All'atto della dimissione viene compilata e consegnata al paziente perché la recapiti al MMG la lettera di dimissione, dove sono riportati i principali dati clinici e gli esami diagnostici effettuati. È riportato, altresì, integralmente l'atto operatorio e la data per la successiva visita oncologica, chirurgica di controllo, medicazione e rimozione dei punti di sutura.

Esame istologico della resezione chirurgica (Allegato 9)

Il campione chirurgico deve pervenire entro 48-72 ore e l'esame istologico dovrà essere refertato entro 15 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa che necessitino di ricampionamento e/o di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

18) VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA

La valutazione postoperatoria per indicazione alla chemioterapia adiuvante deve essere accompagnata da una congiunta valutazione radioterapica nel caso di neoplasie rettali non radiochemiotratate ma in cui l'esame istologico evidenziasse malattia al di sotto della riflessione peritoneale. Tale valutazione andrebbe eseguita entro le 4-6 settimane dalla chirurgia per consentire l'inizio del trattamento entro 6-8 settimane.

19) INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato di idropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 48
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

Neoplasia del colon (stadio I, II, III)

- **stadio I e stadio II senza fattori prognostici sfavorevoli:** non indicata, solo follow-up;
- **stadio II con almeno un fattore prognostico sfavorevole** (T4, grading G3, invasione linfo-vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, presentazione con occlusione/perforazione): può essere indicata una terapia adiuvante previa discussione con il paziente in merito alla entità clinica del beneficio.

Nei pazienti con carcinoma del colon retto in stadio II la determinazione della MSI potrebbe essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno la terapia adiuvante, vista la prognosi estremamente favorevole di questi pazienti. In presenza di alta instabilità microsatellitare non è consigliabile trattamento con fluoropirimidine.

- **stadio III:** indicata, al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia.

Va intrapresa entro 4-8 settimane, dopo la chirurgia (solo nel caso di ritardato recupero da chirurgia fino ad un massimo di 10 settimane), per una durata complessiva di 3-6 mesi*, secondo i seguenti schemi (Allegato 10):

- **CAPOX**, 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*;
- **FOLFOX4 oxaliplatino** ev 85 mg/m² giorno 1, acido folinico 200 mg/m² giorno 1 e 2 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m² giorno 1 e giorno 2 e 5FU 600 mg/m² in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 6-12 cicli*;
- **mFOLFOX6**, oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m² giorno 1 e 5FU 2400 mg/m² in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 6-12 cicli*;
- **Capecitabina** in monoterapia, 2000-2500 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 pazienti in stadio III a basso rischio (pT3, pN1, M0) può essere presa in considerazione, dopo discussione con il paziente e valutazione di rischi/benefici, anche un trattamento della durata di tre mesi

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 49
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

In considerazione della pari efficacia, della minore incidenza di neutropenia febbrile, della maggiore convenienza (minor numero di accessi in DH e assenza di necessità di posizionare un catetere venoso centrale), e dei dati provenienti dallo studio IDEA lo schema di scelta per la terapia di combinazione potrebbe essere rappresentato da CAPOX.

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. Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.

Neoplasia del retto:

- I pazienti operati dopo radiochemioterapia neoadiuvante, a prescindere dallo stadio iniziale, vengono rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il proseguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica. Qualora fosse indicata una terapia adiuvante, (ypT3-T4 o pN+ o ypT0-2, pN0 inizialmente cT3-T4 o cN+), 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.

Possono essere candidati a radio-chemioterapia post-operatoria pazienti che non hanno ricevuto terapia neoadiuvante ma la cui neoplasia risultasse nel retto extraperitoneale all'atto chirurgico e all'esame istologico:

- con stadio patologico di malattia pT3-4 N0 M0 o pT1-4 pN1-2 M0, e in pazienti
- che non abbiano ricevuto una adeguata escissione del mesoretto,
- con margini circonfenziali coinvolti o "close" (<1 mm),
- con perforazione nell'area tumorale,
- con valutazione di un numero limitato di linfonodi negativi (<12)

In tal caso, l'indicazione alla chemioterapia ripete quella per il colon, fatto salvo che durante il ciclo di radioterapia (solitamente somministrato a metà trattamento chemioterapico) si passi a monoterapia con fluoropirimidine.

La radioterapia postoperatoria viene somministrata secondo la sola modalità "long course" associata a chemioterapia concomitante (con fluoropirimidine).

Rispetto alla radioterapia preoperatoria la postoperatoria è gravata da una maggiore tossicità acuta e tardiva pertanto andrebbe valutata l'opportunità di utilizzare una tecnica IMRT.

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 50
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

20) TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV)

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato di idropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

MALATTIA METASTATICA RESECABILE

La resezione chirurgica delle metastasi epatiche può essere curativa in casi selezionati in cui è prevedibile una resezione R0..

In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio

- **malattia non resecabile radicalmente in prima battuta:** 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, ed in taluni casi di ottenere una resezione secondaria delle metastasi.

La scelta del trattamento avviene quindi in base a:

- a. caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbilità);
- b. caratteristiche della malattia (primitivo in sede sintomatico vs asintomatico, malattia aggressiva malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);
- c. 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 e *BRAF* wild-type, ed anti-VEGF), anche nell'ambito di protocolli sperimentali.

Il trattamento del tumore primitivo in sede va valutato in base alla presenza di sintomi e alle caratteristiche degli stessi (sanguinamento vs ostruzione):

- a. inizio immediato della chemioterapia (primitivo asintomatico)
- b. resezione chirurgica (sanguinamento o ostruzione)
- c. colostomia derivativa (ostruzione)

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 51
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

d. posizionamento di stent metallico autoespandibile (SEMS, ostruzione).

Due metanalisi hanno dimostrato come il posizionamento di SEMS sia associato ad una minore mortalità a 30 giorni, tempo di degenza e permanenza in terapia intensiva e minore intervallo per l'inizio della chemioterapia rispetto alla chirurgia. La scelta sul tipo di palliazione dei sintomi legati al primitivo va discussa in ambito multidisciplinare anche in relazione al tipo di trattamento previsto (in particolare utilizzo di farmaci antiangiogenetici

Nel caso di presenza di iperbilirubinemia associata a dilatazione delle vie biliari, la scelta tra drenaggio percutaneo o trattamento perendoscopico mediante stenting va discusso collegialmente e valutata in base alle possibilità di eseguire chemioterapia dopo decompressione della via biliare e alla aspettativa di vita.

MALATTIA METASTATICA NON RESECABILE

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.

- 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 port-a-cath.
- Anche nella malattia metastatica non resecabile la scelta del trattamento avviene in base alle caratteristiche del paziente, della malattia e delle analisi mutazionali.
- Da diversi studi retrospettivi e da metanalisi degli stessi ,tuttavia, è emerso come sia importante correlare la scelta del trattamento anche in base alla sede del tumore :colon destro o sinistro. La terapia con anti EGFR-I in associazione a doppietta presenta scarsa efficacia in termini di OS a livello del colon dx, al contrario di quanto accade nel colon sinistro, pertanto nel paziente con tumore del colon destro RAS wt il trattamento di prima linea può prevedere l'impiego di bevacizumab in associazione a doppietta.
- Studi in corso sui 4 sottotipi molecolari (CMS) permetteranno in futuro di guidare la scelta dell'oncologo per personalizzare sempre di più la terapia, correlando sottotipo di CMS, trattamento biologico e sopravvivenza; i tumori con CMS2 e CMS 4 (presenti nel 50% dei tumori a destra) se trattati con anti EGFR hanno migliore PFS e sopravvivenza
- *Holch et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials EJC 2017*

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 52
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- *Lenz HJ et al Impact of Consensus Molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: result from CALGB/SWOG 80405(Alliance) JCO 2019*
- *Stintzing S et al Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE 3. Annals of Oncology 2019*

Gli **schemi di scelta della prima linea** prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base a giudizio clinico e profilo mutazionale (Allegato 10):

- a. FOLFOX4 oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, acido folinico 200 mg/m² giorno 1 e 25fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m² giorno 1 e giorno 2 e 5FU 600 mg/m² in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 12 cicli
- a. **mFOLFOX6** (oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, acido levofolinico e 5FU bolo ev 400 mg/m² giorno 1, 5FU 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;
- a. **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;
- a. **FOLFIRI** (irinotecan 180 mg/m², acido levofolinico e 5FU bolo 400 mg/m², 5FU 2400 mg/m² ic 46 ore) in associazione a **bevacizumab** 5 mg/kg, ogni 14 giorni;
- b. **FOLFIRI** 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 gg), ogni 14 giorni;
- c. **mFOLFOX6** in associazione a **Cetuximab** (giorno 1, 8), ogni 14 giorni;
- b. **mFOLFOX6** in associazione a **panitumumab** (6 mg/kg giorno 1), ogni 14 giorni;
- c. **FOLFOXIRI** (oxaliplatino, irinotecan, 5FU ic 46 ore) eventualmente in associazione a **bevacizumab**, ogni 14 giorni;
- d. **Capecitabina** 2000-2500 mg/m² bid per 14 giorni, in particolare nei pazienti anziani o "fragili" alla VGM (vedi oltre), 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 (8-12 settimane) saranno ripetuti ematochimica completa con marcatori di malattia ed una rivalutazione strumentale con la medesima metodica utilizzata al

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 53
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

basale (preferibilmente una TC T/A con mdc) in base alla quale si deciderà il proseguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza.

La chemioterapia di combinazione dovrebbe essere somministrata per un massimo di 6 mesi.

Oltre i 6 mesi, a seconda dei casi e prevalentemente nei pazienti trattati con chemioterapia di combinazione, il trattamento può essere proseguito con una terapia "depotenziata" di **mantenimento**, generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale con la sola fluoropirimidina (combinazioni con bevacizumab). Nel caso di trattamento in combinazione con anti-EGFR il ruolo del mantenimento non è ancora ben stabilito, ma la chemioterapia può comunque essere sospesa nel caso di maltolleranza oggettiva e soggettiva mantenendo l'anticorpo fino a progressione (come da scheda tecnica).

Nel caso di progressione di malattia durante la terapia di mantenimento, sulla base della risposta precedentemente ottenuta, della sua durata ed in assenza di controindicazioni andrebbe attuata una **reinduzione** con il regime di combinazione che aveva precedentemente ottenuto un beneficio. **Il fallimento della strategia terapeutica di prima linea è costituito dalla progressione durante il regime di combinazione oppure dall'impossibilità di reindurre a causa di tossicità persistenti** (eg: neuropatia da oxaliplatino)

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 e risposta allo stesso;
- 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. In II linea i pazienti potranno infatti ricevere un anticorpo anti-VEGF (bevacizumab o aflibercept) sino a progressione o tossicità intollerabile, indipendentemente dall'aver già ricevuto o meno bevacizumab in prima linea. Inoltre, se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di prima linea e se privi di mutazione di *RAS*, potranno ricevere in II e III linea di trattamento un anticorpo anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), sino a progressione o tossicità intollerabile.

In terza linea od oltre si sono resi disponibili **regorafenib o Trifluridina/Tipiracil (TAS 102)** che in studi clinici di fase III hanno dimostrato significativi miglioramenti della sopravvivenza rispetto al braccio placebo. Qualora possibile, va valutato ed incoraggiato in questo setting l'arruolamento nell'ambito di studi clinici.

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 54
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Sempre in pazienti pretrattati, nella popolazione con mutazione BRAF V600E, nello studio BEACON recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine 2019 la combinazione di Cetuximab + Encorafenib (BRAF inibitore) + Binimetinib (MEK inibitore) ha mostrato vantaggi significativi rispetto alla chemioterapia + Cetuximab. Successivi aggiornamenti dello studio hanno evidenziato come i risultati ottenuti con la tripletta biologica sono ugualmente raggiunti con la combinazione di Cetuximab + Encorafenib. La combinazione dei due farmaci è stata approvata da FDA e recentemente (maggio 2020) da EMA, ma non ancora da AIFA. In ogni caso, questa combinazione di due farmaci va intesa come il trattamento indicato nei pazienti BRAF V600E mutati che hanno precedentemente ricevuto precedenti chemioterapie.

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.

Approcci loco-regionali palliativi

Nella malattia avanzata, disponiamo attualmente di diversi trattamenti loco-regionali con intento palliativo. **In casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare del singolo caso**, essi possono essere eseguiti in associazione o successivamente ai trattamenti standardizzati.

Pazienti con malattia epatica non operabile/resecabile possono essere candidati a trattamenti locoregionali qualora presentino i seguenti criteri:

- resistenza alle terapie sistemiche standard
- malattia prevalente epatica (> 80% del carico tumorale localizzato al fegato)
- percentuale stimata di coinvolgimento epatico non superiore al 50%.

Essi comprendono:

- termoablazione percutanea eco-guidata (radiofrequenza o microonde): pazienti che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni;
- chemioembolizzazione n (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: di possibile utilizzo nella malattia oligometastatica epatica, polmonare e linfonodale, permette di indirizzare in una o poche frazioni una dose elevata di radiazioni ionizzanti direttamente su un definito volume tumorale;
- radioterapia convenzionale: ha un ruolo prevalentemente nel controllo della sintomatologia correlata alle localizzazioni metastatiche ossee, polmonari, pelviche o cerebrali.

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 55
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

-- radio-chemioembolizzazione (SIRT): possibile utilizzo nella malattia esclusivamente localizzata a livello epatico e dopo fallimento di iniziali linee terapeutiche.

Protocolli sperimentali

Protocolli sperimentali clinici, nazionali ed internazionali approvati dal comitato di bioetica, che utilizzino nuovi farmaci chemioterapici/biologici o che valutino nuove strategie di trattamento, possono essere proposti sulla base dello stadio di malattia, delle caratteristiche biologiche della malattia e delle condizioni del paziente.

Pazienti anziani o “fragili”

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. In tal senso, per i pazienti di età superiore ai 70 anni, alla prima visita in oncologia, viene proposta una **Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM)**, attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale 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.

Nella pratica clinica il ruolo di scale abbreviate quale il **G(eriatic)8** è **quello di screening dei pazienti meritevoli o meno di una VGM completa**

G8 Strumento di Screening			
	Domande	Possibili risposte	Punteggio
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	0: grave riduzione 1: moderata riduzione 2: normale assunzione
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	0: riduzione >3kg 1: sconosciuta 2: riduzione fra 1 e 3 kg 3: non perdita di peso
C	Movimento	0: letto o poltrona 1: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire 2: esce
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	0: demenza o depressione severa 1: demenza o depressione moderata/lieve 2: non problemi psicologici
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m ²)	0: BMI <19 1: BMI 19 - 21 2: BMI 21 - 23 3: BMI >23
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	0: sì 1: no
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	0: non buono 0,5: ignoto 1: buono 2: ottimo
	Età	0: >85 1: 80-85 2: <80
	Punteggio totale (0-17)	

Note: Questo strumento di screening comprende 7 elementi di Mini Nutritional Assessment e l'età del paziente.

Punteggio: score >14 pz non a rischio; score ≤14 pz a rischio

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 57
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

21) RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI

La resezione chirurgica delle metastasi va discussa in ambito multidisciplinare.

Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata un'indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 preceduta o meno da chemioradioterapia (in caso di ripresa da ca. del retto).

La metastasectomia R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo nei pazienti con CCR metastatico.

Metastasi epatiche

- Metastasi sincrone:

Il paziente viene inviato al Team multidisciplinare.

- Metastasi metacrone:

Nei casi in cui si ritiene utile la biopsia del nodulo epatico, questa deve essere eseguita entro 7 gg. Il trattamento è deciso dal Team Multidisciplinare.

Pazienti con malattia limitata e resecabile

La situazione più frequente è rappresentata da metastasi epatiche sincrone. Gli aspetti da considerare in questi casi sono i criteri di resecabilità delle metastasi epatiche e il timing di resezione per tumore primitivo e metastasi.

Criteri di resecabilità

La malattia metastatica epatica è definita resecabile quando vi sono le seguenti condizioni.

1. Possibilità di ottenere un margine di resezione negativo.
2. Almeno due segmenti contigui con intatto afflusso portale e arterioso, deflusso venoso e drenaggio biliare.
3. Volume epatico residuo adeguato a mantenere una normale funzionalità. Il volume epatico residuo per ridurre al minimo il rischio di insufficienza epatica postoperatoria cambia in base alle condizioni di partenza. Per pazienti con normale parenchima e funzione epatica è sufficiente un volume di fegato residuo >20%; almeno il 30% in caso di danno epatico da chemioterapia (durata oltre 12 settimane); il 40% nei pazienti con fibrosi o cirrosi. In caso di epatectomie maggiori con fegato residuo inadeguato è utile l'embolizzazione portale che determina una ipertrofia

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 58
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

compensatoria del fegato controlaterale che andrà misurata dopo un mese con una rivalutazione del volume residuo.

4. Malattia extraepatica limitata e resecabile.
5. Progressione limitata dopo chemioterapia preoperatoria.
6. Condizioni generali del paziente che consentano un intervento di chirurgia maggiore.

Una volta definita la resecabilità delle metastasi, ogni volta possibile sarà preferibile una tecnica parenchymal-sparing. Confrontata con le epatectomie maggiori le resezioni parenchymal-sparing sono associate a una frequenza più bassa di complicanze e a un rischio più basso di insufficienza epatica. In caso di metastasi bilobari è efficace anche un trattamento combinato (resezione-ablazione). Questa strategia può evitare una resezione in due tempi che ha rischi più alti e fa risparmiare parenchima epatico. In base a queste considerazioni le tecniche parenchymal-sparing dovrebbero essere considerate quelle di primo approccio chirurgico a meno che l'anatomia o l'estensione della malattia non precluda questa tecnica.

Timing di resezione per tumore primitivo e metastasi

L'approccio tradizionale prevede la rimozione del tumore primario coloretale seguito da chemioterapia sistemica e successivamente la resezione della malattia metastatica. Questo ordine è ovviamente obbligato in caso di tumore primario sintomatico. In caso di tumore primario asintomatico e metastasi epatiche resecabili oltre all'approccio tradizionale vi sono altre due opzioni:

1. Chemioterapia neoadiuvante-Resezione delle metastasi epatiche-Resezione del tumore primario-Chemioterapia adiuvante.
2. Resezione simultanea del tumore primario e delle metastasi-Chemioterapia sistemica.

Non vi sono dati che dimostrano un chiaro vantaggio di una strategia sull'altra sia in termini di complicanze sia di sopravvivenza a 5 anni, per cui il Team Multidisciplinare dovrà tener conto di fattori relativi al singolo paziente (numero delle metastasi, necessità di una epatectomia maggiore, tumore primario del retto mediobasso).

Pazienti con malattia limitata non resecabile

Nel caso di tumore primario sintomatico l'ordine di trattamento può essere il seguente:

Resezione del tumore primario-Chemioterapia sistemica (2 mesi) - Rivalutazione delle metastasi per eventuale downstaging.

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 59
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

Nel caso di tumore primario asintomatico si deve iniziare con la chemioterapia con l'obiettivo di rendere la malattia resecabile. Ciò rende necessaria una rivalutazione periodica per decidere tra prosecuzione della chemioterapia (malattia che rimane non resecabile) e opzione chirurgica (downstaging che rende la malattia resecabile) (resezione delle metastasi epatiche-resezione del tumore primario).

In considerazione dell'efficacia delle moderne combinazioni chemioterapiche l'opzione chirurgica deve essere valutata in tutti i pazienti in cui la chemioterapia abbia ottenuto una riduzione di malattia che ne consenta l'exeresi. Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

Pazienti con malattia diffusa non resecabile, sintomatici.

Le linee-guida attuali limitano la resezione del tumore primario, prima della chemioterapia, ai pazienti sintomatici (dolore, emorragia, subocclusione) con finalità palliativa.

Pazienti con malattia diffusa non resecabile asintomatici

In questi casi l'approccio è di tipo medico con chemioterapia sistemica. Non è richiesta la resezione del tumore primario perchè più del 90% dei pazienti non presenterà complicanze durante la chemioterapia. Alcuni studi dimostrano un'aumentata sopravvivenza dopo resezione del tumore primario ma si tratta di studi con bias e inconclusivi per cui, in attesa di trials clinici randomizzati, è raccomandato, in accordo con le linee-guida, un approccio non operatorio.

Metastasi polmonari

La resezione chirurgica delle metastasi polmonari può rappresentare una ragionevole opzione con intento curativo, sia se costituiscono l'unica sede di secondarietà sia in casi altamente selezionati se concomitano altre sedi di metastasi, (purchè anche esse siano resecabili/trattabili con intento curativo), nell'ottica di un approccio multidisciplinare e previa discussione collegiale.

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo metastasectomia varia dal 25 al 40% in una piccola casistica. I risultati del Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari mostra che fra 653 pazienti trattati con chirurgia radicale la sopravvivenza globale è stata del 37% a 5 anni e del 22% a 10 anni con una sopravvivenza media di 41 mesi. In un'analisi multivariata l'intervallo libero da malattia (> o < di 36 mesi) ed il numero di metastasi (singolo verso multiplo) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti.

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 60
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Indicazioni

In merito alla resecabilità si definisce quanto segue:

metastasi singola: resecabile purchè non imponga una pneumonectomia

Metastasi multiple (<10):

- unilaterali: resecabili purchè non impongano una pneumonectomia
- bilaterali: resecabili se fattibili resezioni atipiche o una lobectomia con risparmio di parenchima
- **linfonodi mediastinici positivi:** non costituiscono una controindicazione assoluta ma va valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.

In merito al timing della chirurgia si definisce quanto segue:

Metastasi polmonari sincrone:

il primo approccio dovrebbe essere chemioterapico, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile può essere presa in considerazione un approccio chirurgico

Metastasi polmonari metacrone:

- 1) singola: chirurgia, seguita da:
 - solo controlli se ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo,
 - CT postoperatoria con FOLFOX/XELOX se non ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo
- 2) multiple: chemioterapia di combinazione secondo pratica clinica, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile à chirurgia

Tecnica operatoria

- TIPOLOGIA DI RESEZIONE:

Nella chirurgia delle metastasi, l'obiettivo della resezione è l'asportazione di tutto il carico di malattia presente pur prediligendo la preservazione della maggior quantità di parenchima polmonare per rendere possibile un'ulteriore resezione in futuro, in caso di recidiva locale.

È inoltre ormai consolidata l'associazione della resezione parenchimale alla linfadenectomia sistematica in quanto la presenza di un coinvolgimento linfonodale è attestato come fattore prognostico negativo e poiché sia la TAC che la PET presentano ancora una bassa sensibilità nella rilevazione di malattia mediastinica, la stadiazione chirurgica rimane necessaria.

Per le forme periferiche la resezione a cuneo o atipica è la procedura di scelta mentre i tumori più grandi o localizzati centralmente possono richiedere il ricorso a resezioni anatomiche come le segmentectomie (da prediligere se fattibili) o le lobectomie. Il ricorso a resezioni più estese come

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 61
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

la bilobectomia e soprattutto la pneumonectomia deve essere considerato in casi eccezionali, quando risultano non praticabili tecniche di broncoplastica/angioplastica. Resezioni estese comprendenti parete toracica, diaframma, pericardio, atrio o vena cava possono essere eseguite in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare.

In alcuni casi, l'uso del laser fornisce la possibilità eseguire l'escissione di molteplici lesioni metastatiche anche centrali garantendo un maggior risparmio di parenchima polmonare rispetto alle tecniche tradizionali.

- VIE DI ACCESSO

VATS (Video assisted thoracoscopic surgery): l'accesso mini invasivo quando praticabile è preferibile per la riduzione del dolore post- operatorio e il migliore effetto estetico. Trova massima indicazione nei casi di lesioni periferiche permettendo oltre alla resezione polmonare anche l'esecuzione della linfadenectomia sistematica. Tuttavia, alcuni autori criticano l'utilizzo della VATS nelle resezioni polmonari per patologia metastatica a causa dell'assenza della palpazione diretta del parenchima polmonare con conseguente impossibilità di localizzazione di tutte le lesioni metastatiche esistenti non evidenziate alle indagini preoperatorie a causa delle ridotte dimensioni.

Tuttavia, il miglioramento delle prestazioni radiologiche ha permesso un aumento della detenzione di lesioni metastatiche. Inoltre, può essere d'aiuto alla resezione toracoscopica il posizionamento pre-operatorio di markers di reperi (fili guida, microspirali, marcatura con blu di metilene).

TORACOTOMIA: è l'accesso preferito da molti chirurghi per la possibilità di palpare accuratamente tutto il parenchima polmonare nei casi di noduli misconosciuti. Può essere monolaterale o bilaterale sequenziale per il trattamento delle lesioni bilaterali, nel qual caso cercando di eseguire approcci sparing-muscle per la riduzione della limitazione funzionale post-operatoria.

Paziente inoperabile

Nel paziente non candidabile a resezione per patologie concomitanti o inoperabilità tecnica ma nodulo singolo di dimensioni limitate può essere discussa collegialmente l'indicazione a trattamenti locoregionali (radioterapia stereotassica o termoablazione), che vanno comunque inquadrati come strategie di tipo palliativo non essendo disponibili dati di efficacia a lungo termine. Esame istologico del campione chirurgico di metastasectomia (allegato)

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 20 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa che necessitino di ricampionamento e/o di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche LKK

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 62
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

22) CARCINOSI PERITONEALE

Nel caso di riscontro intraoperatorio di carcinosi peritoneale isolata solo limitrofa al sito del primitivo è raccomandabile la resezione e la peritonectomia delle aree coinvolte dalla carcinosi secondo i dettami comuni per poi prevedere un second look dopo CT ad 1 anno.

In caso di carcinosi non limitrofa è raccomandabile solo una chirurgia palliativa o l'astensione chirurgica e l'invio del paziente a centri di terzo livello che, nel caso PCI index ≤ 20 , possano candidare il paziente a trattamento multimodale di chemioterapia sistemica seguita da peritonectomia. Nel caso invece di carcinosi peritoneale con PCI index >20 il paziente sarà inviato a chemioterapia sistemica con rivalutazione chirurgica nel caso di risposta radiologica con down-grading del PCI a valori ≤ 20 . I pazienti con tali condizioni possono essere candidabili a studi clinici.

23) CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita (AIOM documento di consenso, 2013).

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia. Dalla letteratura si evince che l'approccio palliativo precoce comporta benefici in tutti i parametri relativi alla qualità della vita, quali l'ansia, la depressione, il dolore e i sintomi, e migliora la sopravvivenza.

La modalità organizzativa delle cure simultanee mira a garantire la presa in carico globale del paziente e della famiglia attraverso l'integrazione delle due équipe, quella oncologica e quella palliativa (di cui fa parte anche il medico di medicina generale), capace di garantire la continuità dell'assistenza, dall'ospedale al territorio.

I malati da avviare ad un programma di cure simultanee, per ciascun tipo di tumore, rispondono ai seguenti **criteri**:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di sintomi complessi
 - Dolore
 - Occlusione intestinale
 - Denutrizione

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 63
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

- Distress psicologico

- Necessità di ricevere cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un *ambulatorio di cure simultanee* presso l'U.O. di Oncologia, ove è in carico il paziente. Le figure professionali necessarie per il team di cure simultanee sono:

- medico palliativista componente della rete di cure palliative,
- l'oncologo medico che ha in cura il malato,
- lo psicologo,
- l'infermiere (che funge da case manager),
- il nutrizionista,
- il fisiatra.

Questi valutano i bisogni del paziente e condividono gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, attraverso le scale prognostiche disponibili.

Gli incontri prevedono l'utilizzo di un formato (vedi tabella 4) attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il *data base* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via valutati congiuntamente. Lo stesso *database* potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti per le cure simultanee

Alla valutazione possono concorrere altri professionisti in base ai bisogni del malato. Auspicato il coinvolgimento del MMG. La continuità delle cure presso il domicilio viene garantito dalla rete di cure palliative e dal MMG.

I benefici attesi con l'applicazione del modello delle cure simultanee sono a vantaggio sia dei malati, attraverso un miglior controllo dei sintomi e una maggiore soddisfazione per le cure ricevute, che del sistema, attraverso una maggiore appropriatezza delle cure e dell'utilizzo delle risorse.

Alla visita sarà rilasciata documentazione per il MMG/nucleo di cure palliative domiciliari.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 64
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

24) CURE PALLIATIVE

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti con carcinoma del colon retto in fase avanzata-terminale di malattia si raccomanda l'attivazione di un programma di **cure palliative esclusivo** con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo medico. Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

Entrambe le decisioni vanno condivise all'interno del gruppo multidisciplinare.

I MMG, attraverso l'attivazione di specifiche modalità assistenziali (ADP; ADI; ADO) prendono in carico il paziente per la gestione domiciliare di un percorso di cure palliative con la collaborazione di figure specialistiche diverse, la cui disponibilità deve essere garantita anche al di fuori delle risorse professionali distrettuali.

Qualora il CEA fosse elevato alla diagnosi sarà ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo.

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 65
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi clinico-radiologici.

I MMG devono:

- ricevere una documentazione adeguata sulle scelte diagnostico-terapeutiche del Team Multidisciplinare e delle motivazioni che le hanno sostenute;
- essere dettagliatamente informati, anche con il supporto di schede dedicate, sulle terapie effettuate in corso di trattamenti chemio/immunoterapici, con particolare riferimento alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali/eventi avversi specifici e, in particolare, alle possibili interazioni farmacologiche che possano amplificare la tossicità delle terapie o, al contrario, ridurne l'efficacia;
- essere integrati nel programma di follow-up a breve e lungo termine, nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali del paziente e dei suoi familiari;
- poter accedere, in merito al programma di follow up clinico-strumentale, ad un canale dedicato di prenotazione per garantire la tempistica fissata dal programma stesso;
- poter comunicare, in ogni fase del percorso terapeutico, attraverso canali codificati e dedicati, con tutte le componenti del Team Multidisciplinare per la gestione di eventuali problematiche insorte (es. contatti e disponibilità di personale addestrato alla gestione ed alla prevenzione di problemi correlati a colostomia).

25) FOLLOW-UP

Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia ed il 95% entro i 5 anni, pertanto i controlli dovranno essere serrati: 4-6 mesi per i primi tre anni; 6 mesi nei due anni successivi.

Il protocollo di follow up prevede:

- Visita specialistica oncologica ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni sei mesi per i due anni successivi
- Visita specialistica chirurgica ogni 3 mesi per il carcinoma del retto, solo su indicazione clinica per il tumore del colon.
- CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi
- Colonscopia: nei casi di colon indenne la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito a 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, qualora età e comorbidità non lo controindichino

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 66
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- Tc Torace addome con mdc: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'età e del rischio
- Ecografia Addome e Rx Torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici;
- RM Pelvica: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.

Qualora il CEA fosse elevato alla diagnosi sarà ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo.

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi clinico-radiologici.

I MMG devono:

- ricevere una documentazione adeguata sulle scelte diagnostico-terapeutiche del Team Multidisciplinare e delle motivazioni che le hanno sostenute;
- essere dettagliatamente informati, anche con il supporto di schede dedicate, sulle terapie effettuate in corso di trattamenti chemio/immunoterapici, con particolare riferimento alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali/eventi avversi specifici e, in particolare, alle possibili interazioni farmacologiche che possano amplificare la tossicità delle terapie o, al contrario, ridurre l'efficacia;
- essere integrati nel programma di follow-up a breve e lungo termine, nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali del paziente e dei suoi familiari;
- poter accedere, in merito al programma di follow up clinico-strumentale, ad un canale dedicato di prenotazione per garantire la tempistica fissata dal programma stesso;
- poter comunicare, in ogni fase del percorso terapeutico, attraverso canali codificati e dedicati, con tutte le componenti del Team Multidisciplinare per la gestione di eventuali problematiche insorte (es. contatti e disponibilità di personale addestrato alla gestione ed alla prevenzione di problemi correlati a colostomia).

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 67
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

INDICATORI

INDICATORI PER CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1.Report di Adenoma Detection Rate (ADR) per centro	Diagnosi	ACG/ASGE	25 % m 15 % f Età media di rischio > 50 anni	Indicatore di qualità della colonscopia
2.% di pazienti con CEA pre-intervento	Stadiazione	Linee guida AIOM 2018	>90% dei pz	Marcatore di malattia
3. % di pazienti sottoposti a TC torace/addome nel mese precedente l'intervento	Stadiazione	Lineeguida AIOM 2018	>90% dei pz	Adeguatezza della stadiazione
4.Tempo da referto positivo di biopsia a intervento <30giorni	Intervento chirurgico	Letteratura	>90% dei pz	Appropriatezza tempo intervento
5.Numero di linfonodi valutati >12*	Stadiazione/ intervento	Lineeguida AIOM 2018	>80% dei pz	Adeguatezza linfadenectomia e Istopatologia
6. % pazienti che hanno avuto un ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<10%	Qualità dell'intervento
7. % pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dal primo intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<10%	Qualità del primo intervento
8. % mortalità entro trenta giorni dall'intervento	Trattamento	AGENAS	<= 3% (elezione) <= 10% (urgenza)	Qualità del primo intervento
9. Durata media degenza dopo l'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<= 12 giorni	Qualità del primo intervento
10.Tempo da intervento a inizio chemioterapia adiuvante < 8 settimane°	Trattamento	LG AIOM 2018	> 90%	Appropriatezza inizio trattamento
11.% di pz metastatici con stato mutazionale di RAS	Diagnosi/terapia	LG AIOM 2018	> 80%	Appropriatezza della diagnosi molecolare

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 68
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

12. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
13.% pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso*	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
14.% di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% deipazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita
15.Pz presi in carico dal GMD (calcolato rispetto al numero complessivo di pz con diagnosi di CCR)	Diagnosi	Linee Guida AIOM 2018	>90%	Qualità

INDICATORI SPECIFICI PER CARCINOMA DEL RETTO

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMA RK	SIGNIFICATO
1. % di pz con carcinoma localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) che hanno ricevuto terapia neoadiuvante	Trattamento	Lineeguida AIOM 2018	>90%	Appropriatezza terapeutica
2.Tempo tra centratura e inizio radioterapia neoadiuvante<20 giorni	Trattamento	Parere degli esperti	>90%	L'indicatore consente di determinare quanti pz iniziano la terapia in un intervallo di tempo non adeguato

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 69
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATI

ALLEGATO 1: DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADENOMA CANCERIZZATO

Questo documento si riferisce ai criteri di diagnosi istologica delle lesioni precancerose colo-rettali (escluse le lesioni precancerose in sindromi genetiche).

Il carcinoma colo-rettale (CCR) “sporadico” origina da lesioni displastiche rilevate (nella maggioranza dei casi), o piane.

Il polipo è una lesione rilevata sul piano mucoso. Il profilo (macroscopico) del polipo rispetto alla sua base di impianto distingue i polipi in:

a) peduncolati; b) sessili.

Le lesioni polipoidi sono istologicamente/biologicamente categorizzate in: a) neoplastiche, b) non-neoplastiche.

La definizione di “adenoma” si fonda sulla natura etimologicamente “neoplastica” della popolazione ghiandolare. Esistono lesioni adenomatose polipoidi (sessili o peduncolate) e piane. Gli adenomi sono, per definizione, polipi neoplastici.

Gli adenomi sono il target dei progetti di prevenzione secondaria del CCR. Le lesioni adenomatose rilevate (polipi) sono il target elettivo (non il solo) dell’esame endoscopico.

I criteri diagnostici sotto elencati si riferiscono all’esame istologico di lesioni adenomatose completamente escisse. La resezione *piecemeal* delle lesioni adenomatose (polipoidi o piane) compromette/limita la valutazione della maggioranza delle variabili istologiche sotto elencate e, in ogni caso, non consente di valutare la completezza dell’escissione.

Adenoma convenzionale

Gli adenomi convenzionali del grosso intestino sono lesioni mucose (piatte o polipoidi), costituite da ghiandole displastiche/neoplastiche. L’esame istologico fornisce elementi utili e necessari al follow-up e al trattamento dei pazienti (dimensioni, architettura della lesione, grado di displasia, condizioni del margine di exeresi).

La polipectomia endoscopica è la procedura chirurgica che più di frequente asporta lesioni endoluminali colo-rettali ed è una procedura che mette in relazione due professionisti ad alto grado di integrazione: l’endoscopista, che dell’atto diagnostico rappresenta l’occhio macroscopico, ed il patologo, che ne è invece l’occhio microscopico.

- Pertanto il campione endoscopico deve pervenire al patologo, oltre che accompagnato dai normali riferimenti anagrafici e delle rilevanti notizie anamnestiche, **necessariamente** integrato di: Sede del polipo
- Dimensioni

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 70
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

- Caratteristiche dell'impianto (peduncolato, semipeduncolato, sessile)
- Tipo di asportazione (en bloc, piecemeal, escissione mucosale, dissezione sottomucosa)
- Eventuali lesioni mucosali associate (altre lesioni polipoidi non resecabili, patologie di aspetto infiammatorio ...)

L'esame istologico delle lesioni polipoidi del colon-retto deve accertare:

- il tipo istologico del polipo (adenomatoso, serrato, amartomatoso, infiammatorio...)
- se di tipo adenomatoso:
 - caratteristiche dell'impianto (peduncolato, privo di peduncolo, base di impianto retratta)
 - aspetto architeturale: Tubulare: presenza di tubuli superiore all'80%, Villoso: presenza di villi superiore all'80%, Tubulo-villoso: presenza di entrambe le componenti inferiori all'80% o con una componente villosa di almeno il 20%
 - grado della displasia:
 - Displasia di basso grado (comprende la displasia lieve e moderata; è assimilabile alla neoplasia mucosa di basso grado della classificazione di Vienna). Lesione adenomatosa con architettura monotona, prevalentemente costituita da tubuli poco ramificati, con nuclei sigariformi, raramente nucleolati. La displasia coinvolge gli epiteli di superficie.
 - Displasia di alto grado ([sinonimi: displasia grave o severa] assimilabile alla neoplasia intra-mucosa di alto grado della classificazione di Vienna, che comprende le categorie 4.1: adenoma con displasia di alto grado; 4.2: carcinoma non-invasivo, *in situ*; 4.3: sospetto per carcinoma invasivo (i.e infiltrante la lamina propria); 4.4: carcinoma intra-mucoso [pTis sec TNM]). Lesione adenomatosa con alterazioni di alto grado della architettura ghiandolare e della citologia dei colociti. Il pattern architeturale è complesso (ramificazioni, dilatazioni, ghiandola-in-ghiandola (i.e. aspetti cribriformi), proliferazione intra-ghiandolare (*papillarytufting*), aree solide con ghiandole strettamente addossate (*back to back*). I nuclei non sono polarizzati, sempre di dimensioni aumentate, arrotondati (perdita del contorno sigariforme) e nucleolati, con cromatina irregolare, numerose mitosi atipiche e frequenti corpi apoptotici. Il numero di *globetcells* e la muciparità sono pressoché significativamente diminuite (pattern atipici e retro-nucleari). La displasia coinvolge gli epiteli di superficie. Per la diagnosi di displasia di alto grado sono richieste 1-2 ghiandole con le caratteristiche cito-morfologiche e architettrali descritte. Utile l'esame seriato dei campioni istologici.
 - status del margine di resezione endoscopica. I margini di exeresi della lesione adenomatosa sono valutabili **esclusivamente** nei casi di resezione "one piece" della lesione adenomatosa/polipoide). La valutazione del margine di exeresi è particolarmente importante nelle lesioni displastiche di alto grado. Possono costituire elementi di limitazione interpretativa le alterazioni elettro-meccaniche (secondarie alla procedura di exeresi) e/o la retrazione della base di impianto

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 71
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- l'eventuale cancerizzazione e, in questo caso:
 - graduare il rischio (alto, basso) di malattia residua

Le lesioni adenomatose piane (*flat adenoma*) possono essere refertate secondo WHO 2010:

- neoplasia intra-epiteliale di basso-grado (adenoma con displasia di basso grado);
- neoplasia intra-epiteliale di alto-grado (adenoma con displasia di alto grado);
- carcinoma intra-mucoso (limitato alla lamina propria)

Adenocarcinoma in adenoma

Il cosiddetto adenoma cancerizzato consiste nell'inequivocabile superamento della muscolarismucosae con infiltrazione neoplastica della sottomucosa. La cancerizzazione deve essere differenziata dalla cosiddetta pseudoinvasione che non conferisce carattere di malignità alla lesione adenomatosa e consiste in un passivo prolasso di ghiandole adenomatose nella sottomucosa per meri fenomeni meccanici.

Caratteri distintivi della pseudoinvasione:

- le ghiandole del focolaio di pseudoinvasione mostrano la medesima morfologia di quelle residenti nella sovrastante mucosa
- le ghiandole del focolaio di pseudoinvasione si 'trascinano' il normale stroma della lamina propria durante il prolasso in sottomucosa
- emorragia nello stroma e macrofagi contenenti pigmenti eminici spesso testimoniano il meccanismo traumatico di torsione che sta alla base dello scivolamento passivo delle ghiandole nella sottomucosa

Caratteri distintivi della cancerizzazione vera:

- gli aspetti morfologici del focolaio di infiltrazione differiscono in maniera brusca e marcata da quelli delle ghiandole del comparto superficiale
- lo stroma mostra modificazioni in senso desmoplastico
- si può osservare dispersione di singole cellule neoplastiche nello stroma

Non sempre la distinzione è agevole ed un contributo a chiarire i casi dubbi può essere fornito dal ricorso a sezioni seriate e a immunocolorazione della muscolarismucosae con anticorpi muscolo specifici.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 72
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

L'adenoma cancerizzato costituisce la fase iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale (TNM-pT1) ed ha potenziale metastatico variabile tra 8%-37%.

La strategia terapeutica a valle della diagnosi di adenocarcinoma in adenoma si fonda sui seguenti parametri morfologici sotto elencati:

- **Grado di malignità della componente adenocarcinomatosa** a) Basso-grado (G1-G2); b) Alto-grado (G3-G4).
- **Embolizzazione neoplastica linfatica/venosa** assente/presente
- **Budding tumorale** cellule tumorali isolate/disperse (piccoli clusters con meno di 5 cellule) in corrispondenza del fronte di avanzamento della neoplasia: a) Assente (< 5 focolai valutati a 20X); b) basso-grado (< 9 focolai a 20x); c) alto-grado (≥10 focolai a 20x).
- **Status del margine di exeresi endoscopica** a) non-infiltrato b) infiltrato (epiteli neoplastici a ≤ 1 mm dal margine; compresi entro la banda di termocoagulazione o a ≤ 1 mm dalla banda).

Si assume che sia definito a **alto rischio di progressione** un adenocarcinoma-in-adenoma caratterizzato da almeno uno dei parametri "sfavorevoli" sopra elencati.

Micro-stadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata Livello di infiltrazione del peduncolo secondo Haggitt:

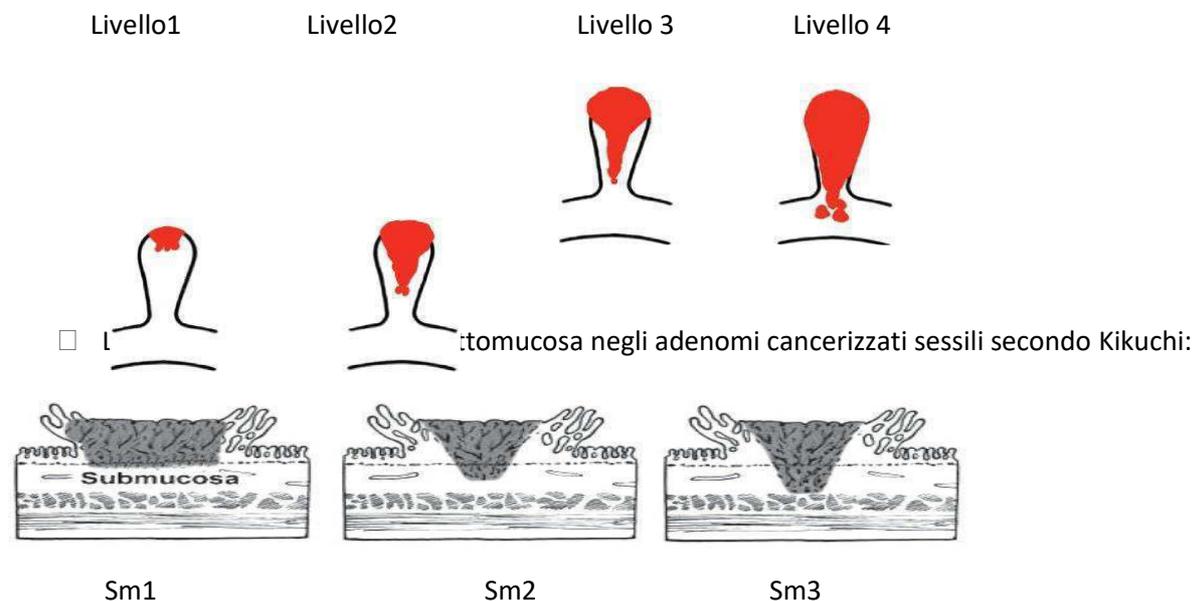
- Livello 1 (infiltrazione della sottomucosa limitata alla testa del polipo);
- Livello 2 (infiltrazione del collo del polipo);
- Livello 3 (infiltrazione dell'intero peduncolo);
- Livello 4 (infiltrazione del peduncolo fino alla sottomucosa che costituisce la base di impianto)

Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo Kikuchi:

- Sm1 (infiltrazione del terzo più superficiale della sottomucosa)
- Sm2 (infiltrazione del terzo medio della sottomucosa)
- Sm3 (infiltrazione del terzo più profondo della sottomucosa)

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 73
	GriP	Versione del 18.06.2020	

Livello di infiltrazione del peduncolo secondo Haggitt:



Lesioni polipoidi serrate

La definizione di lesioni polipoidi serrate comprende uno spettro di lesioni polipoidi (prevalentemente sessili) morfologicamente accomunate dal profilo serrato delle

strutture ghiandolari. Il polipo iperplastico (= polipo non-neoplastico) è caratterizzato da un profilo ghiandolare serrato ristretto alla porzione superiore della struttura ghiandolare. L'adenoma serrato (= polipo neoplastico) è caratterizzato da estensione del profilo ghiandolare serrato a tutta la struttura ghiandolare, con espansione del compartimento proliferativo. La categoria degli adenomi serrati include diverse varianti morfologiche (adenoma/polipo serrato sessile, adenoma serrato tradizionale).

Polipo iperplastico (il polipo iperplastico è una lesione polipoide non-neoplastica)

Il polipo iperplastico è costituito da cripte allungate e profilo serrato limitato al ½ superiore dello spessore mucoso. La popolazione epiteliale non differisce da quella normale (il grado di mucosecrezione degli epitelii è variabile, ma sempre evidente). Varianti morfologiche: i) micro- vescicolare; ii) ricco in *gobletcells*; iii) povero di mucine (le specifiche concernenti le varianti non sono strategiche).

La maggioranza dei polipi iperplastici è di dimensioni ≤ 5 mm. I polipi iperplastici prevalgono nel segmento sigmoideo-rettale e possono essere multipli.

Adenoma/polipo serrato sessile

Prevale nel colon destro. Il profilo serrato delle ghiandole si estende dalla superficie alla base. È caratterizzato da configurazione ghiandolare a "T-rovesciata" o a "L-rovesciata", con ramificazione e dilatazione delle cripte. Le mitosi si estendono per tutta la lunghezza della ghiandola (possibile l'uso di

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 74
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

K67 per evidenziare la topografia dell'attività proliferativa, che è spesso asimmetrica nei due versanti del profilo ghiandolare). La presenza di displasia architetturale ne giustifica la classificazione tra i polipi neoplastici (= lesione precancerosa).

Adenoma serrato tradizionale

Prevalente localizzazione nel colon distale. Ha struttura villosa complessa, con diffuso profilo ghiandolare serrato. A differenza dell'adenoma/polipo serrato sessile, l'adenoma serrato tradizionale è caratterizzato da displasia citologica di tipo "tradizionale" (basso-grado o alto-grado (confronta descrizione della displasia nell'adenoma convenzionale).

Refertazione adenomi convenzionali

Sede e numero	
Dimensioni del polipo	
Aspetto macroscopico	
Aspetto microscopico (architetturale)	
Grado di dysplasia	
Valutazione dei margini in polipi > a cm. 0,5 di diametro	Segnalare i motivi che impediscono la valutazione del margine (dimensioni < 0,5 cm., orientamento non corretto, frammentazione del campione, ...)

Refertazione adenoma cancerizzato

		LEGENDA
Grado istologico di malignità	@	resecabilità
Invasione vascolare/linfatica	@	Assente / Presente
Budding tumorale	@	Assente / Basso grado / Alto grado
Margine di exeresi (profondo/laterale)	@	cm o micron
Rapporto adenoma/carcinoma	@	%adenoma <i>versus</i> %adenocarcinoma

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 75
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Livello di infiltrazione del peduncolo	@	Criteri di Haggitt
Livello di infiltrazione della sottomucosa	@	Criteri di Kikuchi
RISCHIO DI PROGRESSIONE NEOPLASTICA	@	Basso <i>versus</i> Alto rischio di progressione

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia		pag. 76
	Colon Retto		
GrIP	Versione del 18.06.2020		

ALLEGATO 2: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON

* neoadiuvante: valutazione risposta alla chemioterapia, precedente a resezione di metastasi

ESAME	SCREENING	STADIAZIONE	DOPO CT NEOADIUVANTE *	DURANTE CT	FOLLOW-UP
Sangue occulto fecale	SI	-	-	-	-
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Clisma opaco	-	In paz. selezionati	-	-	-
TC tor + add completo mdc	-	SI	SI	SI	SI (secondo tempi previsti)
CEA	-	SI	SI	SI	SI
Ecografia epatica	-	In paz. selezionati	-	-	SI (secondo tempi previsti)
RM con mdc epatospecifico	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. selezionati

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia		pag. 77
	Colon Retto		
	GRIP	Versione del 18.06.2020	
			

ALLEGATO 3: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL RETTO

ESAME	SCREENING	STADIAZIONE	DOPO CT/RT NEO-ADIUVANTE	DURANTE CT	FOLLOW-UP
Sangue occulto fecale	SI	-	-	-	-
RM pelvi*	-	SI	SI	-	-
Ecografia endorettale	-	SI	se indicata	SI	SI
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Clisma opaco	-	casi selezionati	-	-	-
TC tor + add complete mdc	-	SI	SI	SI	SI (secondo tempi previsti)
CEA	-	SI	SI	SI	SI
Ecografia epatica	-	In paz. selezionati	-	-	SI (secondo tempi previsti)
RM con mdc epatospecifico	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. Selezionati

Tecnica d'esame della Colonscopia virtuale

Un giorno prima dell'esame si esegue una pulizia intestinale con lassativi e una marcatura dei residui fecali con 250 ml di soluzione al 2,1% di bario

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 78
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

La distensione intestinale viene effettuata con pompe di insufflazione automatiche di CO₂ o in loro assenza con aria atmosferica e pompe manuali. La distensione intestinale viene valutata sullo scannogramma di centraggio

L'esame deve essere eseguito con apparecchiatura multi-detettore (≥ 16 strati) con una collimazione di 1,5 mm, intervallo di ricostruzione di 1 mm, 120 KVp e una corrente fissa di 50-75 mAs o modulata di 30-300 mA del tubo.

Sono eseguite due scansioni una con il paziente in decubito supino e l'altra con il paziente in decubito prono.

La refertazione dell'esame deve descrivere i reperti riscontrati secondo il sistema di classificazione **C-RADS** elaborata dal Working Group on Virtual Colonoscopy che prevede:

C0: studio non adeguato/necessario confronto con esame precedente. Una preparazione insufficiente può non consentire la visualizzazione di lesioni ≥ 1 cm a causa della presenza di residui fecali. Una inadeguata insufflazione causa il collasso di uno o più segmenti intestinali che non possono essere valutati

C1: colon normale o lesioni benigne. Si consiglia un controllo di routine (ogni 5-10 anni). Non sono evidenti anomalie del colon e polipi ≥ 6 mm. Possono visualizzarsi patologie benigne come il lipoma, il diverticolo invertito e il diverticolo.

C2: polipo di dimensioni intermedie o reperti indeterminati. Si consiglia a secondo dei fattori di rischio individuali controllo con colonscopia virtuale a 3 anni o colonscopia. Le dimensioni dei polipi rilevati varia da 6 a 9 mm, di numero < 3 .

C3: polipo o probabile adenoma avanzato. Si consiglia colonscopia. I reperti sono rappresentati da un polipo di dimensioni ≥ 10 mm o da 3 polipi di diametro da 6 a 9 mm.

C4: massa colica, probabilmente maligna. Si consiglia valutazione chirurgica. I reperti sono rappresentati da una lesione che altera il lume intestinale o mostra una invasione extra-colica.

Requisiti per l'acquisizione della RM

Apparecchiatura

La RM deve essere eseguita preferibilmente con apparecchiatura da 1,5 tesla o 3 tesla con bobina di superficie esterna. Sono considerate valide le apparecchiature non al di sotto di 1 tesla.

Preparazione del paziente

La pulizia intestinale, il moderato riempimento del retto con clistere di mezzo di contrasto, gel o acqua e l'uso di spasmolitici rappresentano dei presidi utili ma non raccomandati di routine

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 79
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

Sequenze e piani si scansione

Il protocollo base deve includere almeno sequenze 2D T2-pesate ad alta risoluzione, senza soppressione del tessuto adiposo, nei tre piani dello spazio e almeno una sequenza DWI-pesata (con valori massimi del b-value ≥ 800). L'utilizzo di sequenze 3D T2-pesate ad alta risoluzione è auspicabile ma non raccomandato di routine

La valutazione delle sequenze DWI-pesate comprese le mappe ADC deve essere valutato principalmente in modo qualitativo

Misurazioni quantitative dell'ADC non sono richieste di routine

L'imaging in DWI è raccomandato per la ristadiatione dopo trattamento (yT-stage)

Le sequenze T1-pesate (senza e con mezzo di contrasto) e le sequenze contrastografiche dinamiche non sono raccomandate di routine

Lo spessore di strato deve essere ≤ 3 mm

Il campo di vista (Field of-view / FOV) per la valutazione del T deve comprendere la parete pelvica con la fascia mesorettale mentre per la valutazione del parametro N deve essere più ampio per la valutazione delle principali stazioni linfonodali pelviche e deve andare dalle creste iliache al di sotto dell'ischio

I piani di scansione coronale e assiale devono essere rispettivamente paralleli e perpendicolari all'asse del tumore

Nei tumori distali le scansioni coronali devono essere parallele al canale anale e devono includere le relazioni tra il canale anale e il tumore

Avvertenze per la refertazione

Richiami anatomici

Il retto viene diviso anatomicamente in tre segmenti (superiore, medio ed inferiore) ed in una parte intraperitoneale ed una extraperitoneale. I tre segmenti sono in genere considerati di uguale lunghezza (4-5 cm) e sono approssimativamente separati da 3 pliche interne o valvole di Houston: la superiore e l'inferiore a sinistra ed una mediana a destra; quest'ultima, anche nota come plica di Kouhbraush, è la più costante e corrisponde alla riflessione anteriore peritoneale. Radiologicamente, la riflessione peritoneale è riconoscibile all'esame RM, in un piano sagittale, come sottile linea ipointensa che dalla cupola vescicale si estende posteriormente al di sopra delle vescicole seminali nell'uomo e all'angolo utero-cervicale nella donna sino a raggiungere la parete anteriore del retto a circa 9-11 cm dalla rima ano-cutanea e circa 7-8 cm dall'orifizio anale interno. La parete posteriore del retto è tutta extraperitoneale non esistendo, posteriormente, alcun rivestimento peritoneale. Il

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 80
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

retto superiore è intraperitoneale nelle sue pareti laterali ed anteriore. Il retto medio è prevalentemente extraperitoneale, ma può essere parzialmente intraperitoneale nella sua parete anteriore se la riflessione del Douglas è bassa, mentre, il retto inferiore è tutto extraperitoneale.

Stadiazione

Nella refertazione della stadiazione bisogna considerare alcune condizioni particolari:

La presenza di strie nel tessuto adiposo mesorettale sono un segno equivoco che può indicare sia uno stadio T2 che uno T3

La fascia mesorettale è considerata “coinvolta” se la distanza tra la fascia e il tumore è ≤ 1 mm

Quando il tumore mostra delle strie nella fascia mesorettale, la fascia deve essere considerata coinvolta

Un tumore che interessa la fascia mesorettale deve essere considerato un tumore T3 e non un T4

Un’invazione al di sopra del livello della riflessione peritoneale (sul versante anteriore) deve essere considerato a rischio per una invazione peritoneale piuttosto che per quella della fascia mesorettale

Un tumore che invade il pavimento pelvico o le strutture muscolari pelviche deve essere considerato un tumore T4

Un tumore che si sviluppa nei muscoli dello sfintere anale interno deve essere considerato un tumore T3 e non un T4

Ristadiazione dopo terapia neoadiuvante

La rivalutazione in RM dovrebbe essere eseguita fra 6 e 8 settimane dal termine del trattamento preoperatorio.

La semeiotica RM delle sequenze T2 dipendenti nella valutazione della risposta alla terapia comprende:

- la riduzione dimensionale della neoplasia (la riduzione volumetrica dell’80% ha un alto valore predittivo positivo di downstaging);
- la riduzione dell’intensità di segnale indica la sostituzione del tessuto neoplastico da fibrosi;
- la non riconoscibilità di residuo, con normale bi-stratificazione della parete rettale, indica la risposta completa;
- l’aumento dell’intensità di segnale del residuo, che diventa da moderatamente iperintenso all’esame pre-terapia a marcatamente iperintenso nella ristadiazione, con intensità di

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 81
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

segnale maggiore al tessuto adiposo del grasso perirettale, indica la presenza di laghi di muco non presenti nello staging radiologico iniziale;

- l'assenza di modificazione della moderata iperintensità di segnale del residuo indica la persistenza di malattia;
- le sequenze in diffusione aiutano a differenziare la fibrosi-infiammazione dal residuo neoplastico ed hanno elevata specificità nell'evidenziare il residuo neoplastico come tessuto iperintenso ad elevata cellularità e quindi, a definire lo stadio T;
- la ricomparsa di un piano di clivaggio di tessuto adiposo tra il tumore e la fascia mesorettale è espressione della sparizione del coinvolgimento della fascia;
- la presenza di strie tumorali nella fascia mesorettale è un segno equivoco che può o meno indicare un persistente coinvolgimento della fascia.

Per la valutazione della risposta completa, è consigliata l'associazione RM con diffusione, endoscopia ed esplorazione rettale.

Il criterio dimensionale >5 mm è un criterio consigliato nella ristadiatione come soglia per considerare linfonodi residui come linfonodi neoplastici.

*** Requisiti di qualità di RM pelvica per stadiazione di pazienti affetti da carcinoma del retto**

Requisiti di base:

- Macchina ad alto campo 1-1,5 Tesla
- Adeguata preparazione intestinale del paziente (clistere evacuativo).
- Insufflazione di aria in ampolla prima dell'inizio dell'esame.
- Acquisizione di sequenze multiplanari ponderate in T2 senza e con saturazione del grasso, T1 in condizioni di base e dopo infusione e.v. di mdc paramagnetico ed in diffusione.
- Zona utile per le immagini ("Field of view", FOV) che comprenda le ali iliache e 3 cm dopo la sinfisipubica.

Formato standard di refertazione:

Valutazione del tumore primitivo -T

Tessuto solido rettale:

Organi/ Strutture limitrofe coinvolti:

Spessore massimo sul piano assiale (mm):

Estensione craniocaudale (mm):

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 82
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

Distanza di T da giunzione retto-ale (mm):

Margine circonferenziale (mm):

Massima estensione extramurale (mm):

Gettoni tumorali:

Distanza dagli elevatori (mm):

Valutazione dei linfonodi- N

Numero e dimensioni dei linfonodi nel mesoretto di destra e di sinistra; Numero e dimensioni dei linfonodi in sede inguinale o otturatoria.

Valutazione delle metastasi-M

Conclusioni radiologiche: cT.... N.... M....

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 83
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 4: FORMAT DA UTILIZZARE PER DISCUSSIONE CASI CLINICI NELLE RIUNIONI MULTIDISCIPLINARI E NELL'AMBULATORIO DI CURE SIMULTANEE

#	DATA	NOME	COGNOME	DATA DI NASCITA	SINTESI CLINICA	MEDICO REFERENTE	DECISIONI
1							
2							
3							
4							

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 84
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 5: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD NEL SETTING CA. RETTO NEOADIUVANTE

	TRATTAMENTO PRE-OPERATORIO	
Ca retto loc. avanzato (cT3N0 o qualsiasi T e N+)	CAPECITABINA 825 mg/mq bid per tutta la durata della RT (6 settimane circa)	RT concomitante 45-50.4 Gy in 25/28 frazioni
	5-fluorouracile 225 mg/m2/die ic protratta per tutta la durata della RT (6 settimane circa)	
	A seguire chirurgia dopo 6-8 settimane	

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 85
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 6: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA

1. Definizioni

1.1. Con la dizione “valutazione anestesiologicala” si intende il processo di approfondimento clinico e di previsione organizzativa che precede l’atto anestesiologicalo per procedure diagnostiche e/o terapeutiche.

Diversa è la valutazione del rischio, per la quale va bilanciato lo stato basale del paziente con l’entità della procedura programmata e il tipo di anestesia necessaria.

1.1. La valutazione anestesiologicala è un atto medico, compiuto da specialisti e comprenderla pianificazione di eventuali indagini diagnostiche e/o provvedimenti terapeutici, la definizione della condotta anestesiologicala, la previsione di eventuale terapia antalgica e la programmazione della gestione perioperatoria. Parte integrante della valutazione anestesiologicala è un’adeguata informazione del paziente con l’acquisizione del relativo consenso.

1.1. La valutazione anestesiologicala coordina e conclude un più articolato processo di “valutazione multidisciplinare”.

Valutazione clinica basale

1.1. La scelta e la condotta dell’atto anestesiologicalo sono di esclusiva competenza del medico anestesista, che decide la tecnica di anestesia e la preparazione alla procedura, in funzione della propria valutazione e della procedura programmata.

1.1. Sulla base dei dati clinici raccolti, il medico anestesista può ritenere controindicata l’anestesia, o decidere di posticipare la procedura diagnostico-terapeutica. In tal caso deve informare il medico richiedente e il paziente, oltre a riportare in cartella clinica le motivazioni.

1.1. Un’accurata valutazione anestesiologicala è raccomandata prima di ogni procedura diagnostico-terapeutica per la cui esecuzione è richiesta una prestazione anestesiologicala.

1.1. Sulla base della consultazione della documentazione clinica, delle indagini eseguite, dell’esame obiettivo e sulla raccolta dell’anamnesi, si devono considerare le opzioni possibili riguardo alla premedicazione, alla tecnica di anestesia e alla eventuale terapia antalgica, alla necessità di monitoraggio clinico-strumentale particolare durante la procedura e all’opportunità di assistenza specialistica al termine della procedura. L’indagine anamnestica e l’esame obiettivo devono essere mirati ad evidenziare patologie e trattamenti farmacologici in atto o pregressi che possano interferire con l’anestesia, con particolare riguardo alla risposta soggettiva e dei familiari ai farmaci dell’anestesia. L’esame obiettivo deve anche ricercare eventuali anomalie che potrebbero ostacolare le manovre anestesiologicalhe.

1.1. La richiesta di valutazione anestesiologicala per procedura in elezione deve essere avanzata dal medico richiedente in tempi tali da consentire al medico anestesista un approfondito esame e l’espletamento di ulteriori indagini diagnostiche, visite specialistiche o particolari modalità di preparazione del paziente.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto	pag. 86
	GRIP	Versione del 18.06.2020
		

1.1. Si auspica lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano l'effettuazione dell'intera valutazione multidisciplinare in regime ambulatoriale (procedure di prericovero), ad una distanza di tempo dall'intervento congrua per l'esecuzione di eventuali indagini integrative, al fine di ridurre i tempi di degenza e ottimizzare la programmazione delle procedure elettive.

I dati anamnestici e clinici, raccolti nel corso della visita, devono essere registrati con data e firma del medico. La raccolta dell'anamnesi e l'esame clinico di minori ed inabili devono essere eseguiti in presenza dei genitori o del tutore. La decisione di eseguire esami di laboratorio, indagini strumentali o visite specialistiche supplementari prima di procedure diagnostico-terapeutiche richiedenti l'intervento di un medico anestesista deve essere presa dal medico anestesista stesso caso per caso.

Esami e altre indagini preliminari a procedure diagnostico-terapeutiche per la valutazione del rischio

1.10. Elettrocardiogramma (ECG) - La letteratura non è in grado di dimostrare alcuna associazione tra l'esecuzione dell'ECG e prevalenza di complicanze anestesologiche (evidenza: inconcludente).

1.1. Valutazione cardiologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita cardiologica a test non-invasivi o invasivi. La letteratura non riporta l'effetto di ciascuna di queste indagini sull'esito per il paziente (evidenza: insufficiente); non è in grado di determinare se la combinazione di alcuna delle indagini non-invasive o invasive sia efficace nel ridurre complicanze anestesologiche o richieste perioperatorie di strutture o servizi supplementari non pianificati (evidenza: inconcludente).

1.1. Radiografia del torace - La letteratura non riporta univoca relazione tra l'esecuzione di radiografia del torace prima di una procedura diagnostico-terapeutica e l'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.1. Valutazione pneumologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita pneumologica a test non-invasivi o invasivi, passivi o da sforzo, quali polso ossimetria, spirometria statica e dinamica, emogasanalisi arteriosa. La letteratura non è in grado di determinare se esista alcun effetto di tale valutazione sull'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.2. Esami ematochimici - La letteratura non è adeguata per stabilire una relazione tra l'esecuzione di esami ematochimici e l'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.1. Test di gravidanza - In letteratura non è determinata alcuna relazione tra l'esecuzione del test di gravidanza e l'esito, sia per quanto concerne il feto, sia per quanto concerne la madre (evidenza: insufficiente).

Pertanto si raccomanda che la scelta degli esami di laboratorio e di altre indagini da effettuare al fine della valutazione del rischio in pazienti da sottoporre a procedura diagnostico-terapeutica in elezione sia rapportata, in ciascun caso, alle condizioni cliniche del paziente, al tipo di procedura e alla realtà locale. Tale scelta spetta esclusivamente al medico anestesista, basandosi sulla valutazione clinica del paziente.

Informazione e consenso del paziente

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 87
	GriP	Versione del 18.06.2020	

Il consenso informato all'anestesia dovrebbe primariamente essere un documento che evidenzia l'informazione e la partecipazione del paziente al processo decisionale all'interno del rapporto medico-paziente (14). Una procedura corretta deve assicurare:

- una valida comunicazione tra medico e paziente;
- il riconoscimento del diritto del paziente ad accettare o rifiutare le opzioni diagnostico-terapeutiche proposte;
- il diritto del medico ad avere la conferma, con valore legale, che il paziente abbia compreso i potenziali rischi e benefici legati alla procedura cui verrà sottoposto e il ruolo del medico anestesista.

Suggerimenti per la valutazione anestesologica del paziente adulto

Anamnesi

Esame obiettivo

Conclusioni La valutazione anestesologica si conclude con il giudizio di fattibilità della procedura, l'assegnazione del paziente ad una classe di rischio operatorio, quale la classificazione dell'ASA, i suggerimenti per la preparazione alla procedura proposta, la predisposizione di un programma sangue, la previsione di ricovero in area intensiva, il suggerimento del tipo di anestesia più idoneo per lo specifico paziente e procedura e la programmazione dei tempi di esecuzione della procedura stessa, oltre alla previsione di terapia antalgica al termine della procedura.

La Classificazione ASA

La classificazione ASA nasce nel 1941 con il solo scopo di descrivere le condizioni preoperatorie del paziente al fine di confrontare tra loro popolazioni, farmaci e tecniche anestesologiche. Nel 1961, Dripps et al proposero l'attuale suddivisione in 5 classi adottata dall'American Society of Anesthesiology nel 1962. Essi sostituirono le classi 5 e 6 con la lettera E di "emergenza". La descrizione delle prime 4 classi divenne: normal health, mild, severe, and incapacitating systemic disease (buona salute, modesta, seria o grave malattia sistemica). Lo scopo degli autori in questa riedizione, che peraltro non riportava alcun esempio clinico, era sempre solo quello di tentare di migliorare la comunicazione e la possibilità di confrontare i risultati della ricerca. Fu chiaramente affermato che questa classificazione non rappresentava una stima né del rischio anestesologico né del rischio operatorio in generale.

In realtà studi successivi dimostrarono esattamente il contrario e l'affermazione per cui "più malato è il paziente e maggiori probabilità ha di morire" è oggi documentata. Questa correlazione, tra l'altro, è maggiore per il rischio operatorio globale rispetto al solo rischio anestesologico. Infatti la classificazione ASA non tiene conto dei rischi connessi con l'ipertermia maligna, l'intubazione difficile o impossibile della trachea non prevedibile, un'emorragia incontrollabile. Uno dei pochi meccanismi di morte connessa all'anestesia, e correlata allo stato fisico, sembra essere il sovradosaggio di farmaci.

In attesa di sistemi in grado di fornire con maggiore precisione il rischio di morte, di complicanze e di incremento della degenza postoperatoria, ecc., la classificazione ASA resta, pur coi suoi limiti, un sistema che con una semplice croce su un numero ci dà un utile indice predittivo del rischio operatorio globale.

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia		pag. 88
	Colon Retto		
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 7: CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE OPERATORIA DEL CCR

La seguente checklist dev'essere aggiunta alla checklist WHO per la sicurezza dei pazienti nell'immediato pre-operatorio, peri-operatorio e post-operatorio. Questa checklist può essere usata per aumentare l'affidabilità delle linee guida sul cancro del colon-retto; migliorare la documentazione pre-, peri- e post-operatoria e per facilitare le discussioni durante i congressi.

Parametri	Colon	Retto
Valutazione preoperatoria		
Intervallo fra diagnosi e intervento (gg)		
Esame istologico ufficiale che identifica la presenza di carcinoma invasivo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stato riportato il rischio operatorio (ASA score)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Sono state riportate comorbidità e precedenti interventi chirurgici	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata riportata familiarità/ereditarietà neoplastica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata eseguita una valutazione completa del colon	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata valutata la posizione del tumore (dal MA o sede del colon)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata tatuata la lesione (se laparoscopia)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 89
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

È stata valutata/documentata lo stato della continenza fecale e della funzione intestinale	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata valutata/documentata la funzionalità sessuale	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata eseguita la stadiazione clinica per il tumore primitivo	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata eseguita la stadiazione per metastasi a distanza	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stato dosato il CEA pre-operatorio o peri-operatorio	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Per tumori >T2 e/o N+, il caso è stato discusso da un team multidisciplinare	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Se prevista una stomia, il sito è stato marcato prima dell'intervento	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Valutazione intra-operatoria		
È stata eseguita un'esplorazione completa dell'addome	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata eseguita una TME o resezione tumore-specifica con linfadenectomia totale <i>en bloc</i>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Il margine di resezione distale e il suo rapporto con il tumore è stato considerato prioritario per la resezione rettale		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Gli organi adiacenti coinvolti sono stati asportati <i>en bloc</i>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata valutata l'integrità dei nervi pelvici		Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata valutata la radicalità della resezione (R0-1-2)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Il tipo di ricostruzione era noto prima dell'intervento (anastomosi manuale Vs meccanica)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 90
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

È noto il sito dell'anastomosi	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
È stata valutata l'integrità dell'anastomosi	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Valutazione post-operatoria		
Il paziente con stomia è stato preso in carico da uno stomatoterapista	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Sono state riportate le complicanze intra e postoperatorie	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
Il paziente ha avuto un colloquio con una dietista	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 91
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 8: LINEE GUIDA PER L'INTERVENTO CHIRURGICO

Trattamento chirurgico radicale del colon

- a) emicolectomia destra: con legatura all'origine delle arterie ileocolica, colica destra, se presente, e ramo discendente della colica media; può essere estesa al trasverso con legatura dei vasi colici medi;
- b) resezione del trasverso o trasversectomia: con legatura della colica media. È preferibile, però, per motivi legati a una sicura vascolarizzazione dei monconi da anastomizzare, eseguire un'emicolectomia destra allargata;
- c) emicolectomia sinistra (elettivamente VLS): con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine o dopo l'emergenza dell'arteria colica di sinistra e della vena mesenterica;
- d) sigmoidectomia (elettivamente VLS) con legatura dei vasi sigmoidei all'origine o dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'emergenza della colica di sinistra.

In caso di tumore con metastasi non resecabili potrà essere effettuata una resezione colica segmentaria

Trattamento chirurgico radicale del retto

In base alla distanza del tumore dalla rima anale si valutano le opzioni terapeutiche:

- e) resezione anteriore del retto (elettivamente VLS): con asportazione totale del mesoretto (TEM), se il tumore è del retto medio o basso), o almeno fino a 5 cm dal margine distale del tumore, se il tumore è nel retto prossimale o alto, mantenendo integra la capsula mesorettale, con il risparmio anatomico delle strutture nervose (nervesparing) e salvataggio degli sfinteri (sphincter saving procedures). Il margine distale di sicurezza è indicato in 2 cm, ma si tende a considerare utile anche un margine di solo un cm;
- f) Amputazione addomino-perineale del retto sec. Miles con confezionamento di colostomia definitiva: quando la neoplasia è a ridosso degli sfinteri o addirittura li infiltra. In questa evenienza, l'infermiere enterostomista dovrà, preventivamente, segnare il sito della colostomia e il paziente andrà adeguatamente preparato e informato;
- g) Escissione locale (TEM): in pazienti opportunamente selezionati, con lesioni del retto medio e inferiore, con stadiazione T1 (il paziente è indirizzato presso centri specializzati, in Rete). Dopo trattamento neoadiuvante, il numero di linfonodi reperibili all'atto operatorio può essere inferiore alle attese e, pertanto, non definito, per una corretta stadiazione.

Trattamento chirurgico palliativo ha la finalità di alleviare i sintomi derivanti dalla presenza della

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 92
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

massa tumorale, nei casi in cui il tumore stesso sia troppo diffuso e non asportabile completamente.

1. Tecnica operatoria:

L'estensione dell'escissione colica dovrebbe corrispondere al sito di drenaggio linfo-vascolare della neoplasia Livello di evidenza: Classe II, Grado B

Il fattore determinante per un'adeguata resezione intestinale per cancro è rimuovere il vaso arterioso principale che nutre la sede di malattia e tutto il drenaggio linfatico corrispondente. Non è stato dimostrato che estendere la resezione porti ad una sopravvivenza maggiore. Le neoplasie localizzate in zone di confine dovrebbero essere resecate insieme ai tessuti linfatici limitrofi per contenere tutte le possibili direzioni di espansione della malattia.

La lunghezza della porzione resecata è comunemente correlata alla vascolarizzazione del segmento stesso. Legare l'arteria primaria all'origine assicura l'asportazione dei linfonodi apicali, che può comportare una prognosi più accurata per il paziente. Un lavoro comparativo ha mostrato che i pazienti che presentavano i linfonodi apicali coinvolti dalla malattia avevano una mortalità superiore di 2.5 volte rispetto ai pazienti con linfonodi apicali negativi. Legare l'arteria all'origine, che si traduce in una linfadenectomia più ampia, non comporta un aumento della sopravvivenza.

2. Cancro del colon sincro:

Neoplasie sincrone del colon possono essere trattate con due resezioni distinte o con una colectomia subtotale Livello di evidenza: Classe II, Grado B

L'incidenza degli adenocarcinomi sincroni del colon è del 2-9%. Se resecare le due lesioni separatamente o se compiere una colectomia subtotale è una decisione che si basa sul sito delle neoplasie e sulle caratteristiche del paziente. Sembra non esserci alcuna differenza tra i due approcci per quanto riguarda il tasso di complicanze e l'outcome oncologico. È stato visto che le resezioni intestinali sincrone possono essere eseguite con lo stesso tasso di deiscenze anastomotiche e di mortalità dei pazienti che vanno incontro ad una singola resezione intestinale.

3. Infiltrazione di organi limitrofi:

Le neoplasie del colon che invadono strutture adiacenti dovrebbero essere asportate *en bloc*

Livello di evidenza: Classe II, Grado A

Il 15% dei pazienti con cancro del colon avranno una lesione che invade organi adiacenti. All'intervento chirurgico è spesso impossibile distinguere il tessuto tumorale da aderenze infiammatorie. Poiché è stato dimostrato che in queste aderenze risiedono cellule tumorali in almeno il 40% dei casi, è necessario un'escissione *en bloc* per ottenere una resezione con margini liberi da malattia. In una serie di 121 pazienti con coinvolgimento multi organo, la sopravvivenza a 5 anni era simile per le resezioni *en bloc* nonostante le aderenze fossero infiammatorie o maligne. La sopravvivenza però diminuiva del 17% se il chirurgo inavvertitamente divideva un'aderenza maligna.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 93
	GriP	Versione del 18.06.2020	

4. Ruolo della ovariectomia:

La ovariectomia bilaterale è consigliata quando una o entrambe le ovaie sono enormemente ingrossate o coinvolte dall'estensione del cancro colico. Tuttavia l'ovariectomia profilattica non è raccomandata.

Livello di evidenza: Classe II, Grado B

L'incidenza di metastasi sincrone all'ovaio nel cancro del colon è del 2-8%. Le ovaie dovrebbero sempre essere valutate durante l'intervento chirurgico. Se le ovaie sono enormemente ingrossate o coinvolte dalla diffusione del tumore, dovrebbero essere rimosse *en bloc*, ugualmente agli altri organi. Tuttavia non vi è nessun vantaggio in termini di sopravvivenza associato alla ovariectomia profilattica nelle pazienti con cancro del colon poiché il rischio di malattia microscopica occulta sembra essere molto basso. Se un solo ovaio è coinvolto, è comunque consigliata l'ovariectomia bilaterale perché vi è il rischio che anche l'ovaio controlaterale presenti metastasi. La possibilità di eseguire un'ovariectomia bilaterale dovrebbe essere accuratamente discussa con la paziente prima dell'intervento.

5. Ruolo della laparoscopia:

La laparoscopia è di scelta nel caso di tumori del colon sinistro, mentre per i tumori del retto, la suddetta metodica va eseguita solo nei centri di riferimento

La resezione laparoscopica può essere eseguita con gli stessi outcomes oncologici della tecnica open (Livello di evidenza: Classe I, Grado B)

Sebbene molti trials clinici randomizzati hanno stabilito la sicurezza e la fattibilità della colectomia laparoscopica nel cancro del colon con tassi di recidiva equivalenti alla chirurgia open, un tale grado di evidenza non esiste ancora per il cancro del retto. Solo il trial CLASSICC ha riportato dati a lungo termine in pazienti con cancro del retto randomizzati per l'approccio laparoscopico. Un più alto tasso di coinvolgimento del margine radiale è stato riportato nel gruppo di pazienti operati con tecnica laparoscopica rispetto ai pazienti operati con tecnica open, anche se ciò non era statisticamente significativo e non si traduceva in una differenza di recidiva a 5 anni tra i due gruppi.

I chirurghi che pianificano un intervento laparoscopico per il trattamento del cancro del retto dovrebbero aver acquisito sufficiente esperienza prima di offrire questo approccio ai pazienti. Pertanto

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 94
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

ALLEGATO 9: DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO

L'esame istologico del campione operatorio per cancro colo-rettale necessita di un accurato protocollo di refertazione in quanto di vitale importanza per diversi ma egualmente importanti motivi:

- confermare la diagnosi
- fornire i criteri prognostici
- creare le basi, anche biomolecolari, per pianificare la terapia del paziente
- offrire strumenti di valutazione della qualità della endoscopia, radiologia, chirurgia, oncologia, dei programmi di screening
- valutare la qualità del servizio di Anatomia Patologica
- collazionare dati per registro tumori e studi epidemiologici

La comunicazione delle informazioni patologiche, sia al team multidisciplinare che al paziente, è essenziale per impostare una gestione clinica di buona qualità. Per questi motivi il patologo deve fornire un referto che sia allo stesso tempo accurato, completo, comprensibile, tempestivo. L'uso di referti modello, che facilitano il raggiungimento di questi obiettivi, è fortemente raccomandato, possibilmente integrato da testi liberi che conferiscano ulteriori notizie specifiche del caso in osservazione.

Nel PDTA la diagnosi anatomo-patologica è un parametro di valutazione della qualità del processo e del rischio clinico, con implicazioni che prescindono dal profilo professionale dei singoli operatori coinvolti nelle attività cliniche e organizzative.

La diagnosi anatomo-patologica (e le procedure connesse) sono parte essenziale di tutti progetti di ricerca clinica.

1. Invio del campione a cura del personale del quartiere operatorio

1.1 L'esame istologico del campione chirurgico (endoscopico o operatorio) deve essere accompagnato da un foglio-richiesta di esame istologico che riporti necessariamente le seguenti notizie:

- tipo istologico di tumore, se conosciuto
- eventuale storia clinica di Malattia Infiammatoria Cronica Idiopatica (MICI) o di familiarità per cancro colo-rettale
- stadiazione preoperatoria
- se, e quale, terapia neo-adiuvante è stata somministrata
- tipo di chirurgia praticata:
 - polipectomia endoscopica
 - resezione mucosa endoscopica
 - dissezione sottomucosa endoscopica
 - escissione trans- anale microchirurgica
 - emi-colectomia destra
 - colectomia segmentaria del colon trasverso

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 95
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- colectomia segmentaria sinistra alta
- emi-colectomia sinistra classica
- colectomia segmentaria sinistra bassa (sigmoidectomia)
- resezione anteriore di sigma-retto (retto alto, medio, basso)
- resezione anteriore di sigma-retto secondo Hartmann
- resezione addomino-perineale secondo Miles
- colectomia totale/subtotale

1.2 Invio del campione

Le condizioni ottimali di invio del campione operatorio sono l'invio a fresco entro 60' di ischemia fredda oppure sottovuoto/in atmosfera modificata. Tuttavia queste condizioni non sono facilmente applicabili a tutte le realtà aziendali del panorama regionale pertanto l'invio in liquido fissativo rappresenta l'alternativa possibile che garantisce salvaguardia delle caratteristiche chimico-fisiche ed antigeniche del campione.

Per favorire la fissazione è consigliabile che il campione sia aperto dal chirurgo lungo la parete anteriore del viscere, prossimalmente e distalmente al tumore, sino a circa 2 cm. dallo stesso, lasciando integra, non aperta, l'area interessata dal tumore, favorendo così la fissazione ma preservando il tumore dagli artefatti che la fissazione eserciterebbe su una lesione già sezionata.

Qualsiasi peculiarità comunicata in richiesta come rilievo intraoperatorio (perforazione, aderenze ad altre strutture, lesioni sincrone incidentali ...) dovrà essere opportunamente segnalata con reperti riconoscibili e dei quali fare menzione nel foglio-richiesta di esame istologico.

Il quantitativo di formalina deve essere da 5 a 10 volte in volume rispetto al campione. La permanenza consigliata del campione in formalina è di 24-48 h. Una permanenza superiore alle 72 ore è fortemente sconsigliabile in quanto potrebbe inficiare alcune immunoreattività tessutali e tale evenienza deve, comunque, essere segnalata in referto.

2. L'esame istologico nel laboratorio di Anatomia Patologica

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) del campione operatorio chirurgico è parte essenziale della diagnosi. Esso include le caratteristiche della neoplasia, la valutazione del tratto intestinale non-neoplastico, la valutazione dei linfonodi presenti e quella dei tessuti periviscerali.

2.1 Valutazione macroscopica del campione e selezione dei prelievi

Il patologo valuta la congruenza tra tipologia di intervento come riportato in richiesta (emi-colectomia, segmentectomia, escissione addomino-perineale, ...) e campione pervenuto, riportando come non conformità le eventuali incongruenze.

La valutazione macroscopica deve riportare con precisione la collocazione del tumore nel viscere valutando posizione e distanze da margini di resezione, da reperti anatomici identificabili (valvola ileo-cecale, giunzione retto-sigmoidea, riflessione peritoneale tra retto intra ed extraperitoneale). Rilevare la presenza di reperti

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 96
	GriP	Versione del 18.06.2020	

allocati dal chirurgo e valutare la corrispondenza con quanto riportato in richiesta. Eventuali perforazioni devono essere rilevate se in corrispondenza del tumore o in altra sede a distanza dalla neoplasia.

Per le resezioni anteriori del retto e le escissioni addomino-perineali deve essere valutato il meso-retto e la sua integrità:

- Meso-retto completo-integro (superficie-omogenea con fascia completamente integra)
- Meso-retto quasi completo (il connettivo del meso-retto è abbondante e non espone la tonaca muscolare ma mostra interruzione della continuità con anfrattuosità)
- Meso-retto incompleto (larghi difetti della continuità del connettivo meso-rettale con esposizione della tonaca muscolare)

Per le escissioni addomino-perineali deve essere annotato il tipo di piano di escissione rispetto ai muscoli elevatori dell'ano:

- Extra-elevatori (campione a barilotto con identificabili i muscoli inseriti sul meso-retto)
- sfinterico (campione con strozzatura a clessidra posta all'altezza della linea pettinata).

2.1.1 Valutazione del tumore

Tipo macroscopico di tumore:

- vegetante (polipoide o sessile)
- ulcerato
- a placca
- a anello/manicotto
- stenosante
- tipo linite plastica

Diametro maggiore della neoplasia.

Valutazione macroscopica dell'infiltrazione parietale.

Ulcerazione.

Perforazione.

Distanze dal margine di resezione più vicino e da reperti anatomici.

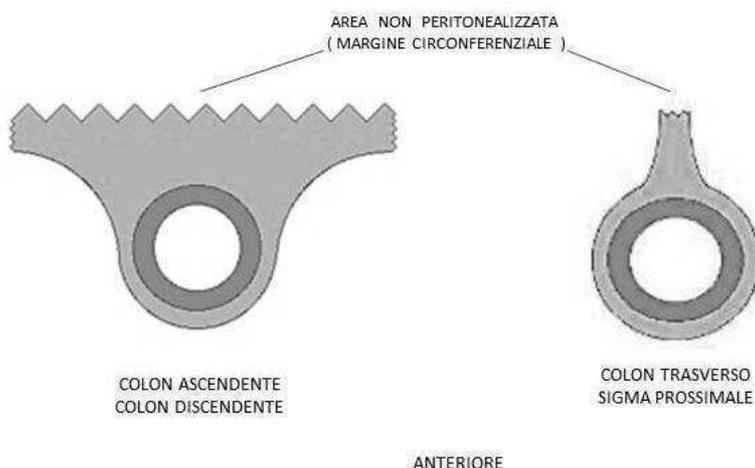
2.1.2 Margini da inchiostrare

Nei segmenti intestinali non rivestiti o incompletamente rivestiti da peritoneo è necessario inchiostare i margini non peritonealizzati in vicinanza del tumore (*Margine Circonferenziale (MC)* nel caso del retto extra-peritoneale, e *Margine Non Peritonealizzato (MNP)* nel caso del colon ascendente e del discendente che sono

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia		pag. 97
	Colon Retto		
GRIP	Versione del 18.06.2020		

parzialmente non peritonealizzati). Nel cieco il rivestimento peritoneale può essere soggetto a variazioni individuali e dovrà essere inchiostro solo la superficie non peritonealizzata.

2.1.3 Campionatura minima:



- 4 campioni del tumore che dimostrino, separatamente o complessivamente:
 - il massimo approfondimento tumorale
 - il rapporto con la superficie peritoneale
 - il rapporto con MNP/MC
 - la continuità della neoplasia con la parete viscerale sana
 - ogni peculiarità neoplastica emergente dall'ispezione macroscopica
 - è opzionale ma consigliabile l'allestimento di un campione da destinare alle valutazioni biomolecolari (individuato in un contesto privo di macroscopicamente evidenti fenomeni di ulcerazione e necrosi)
- 1 campione relativo a ciascuno dei margini di resezione longitudinali, prossimale e distale
- 1 campione di parete apparentemente sana a distanza dalla neoplasia
- campioni di tutti i linfonodi (e depositi tumorali) identificabili
- campioni di ogni altra anomalia macroscopica
- un campione dell'appendice nelle emi-colectomie destre.

Nei tumori rettali sottoposti a terapia neo-adiuvante, nei casi in cui non è riconoscibile macroscopicamente tumore residuo devono essere campionati almeno 5 blocchi della area tumorale così come individuate dall'ispezione macroscopica e dalle informazioni cliniche. In caso di assenza di tumore residuo in osservazione microscopica l'intera sede tumorale dovrà essere ridotta per escludere definitivamente residuo tumorale.

L'identificazione dei linfonodi deve cominciare dal cosiddetto linfonodo apicale, quello prossimo alla legatura dei grossi vasi che andrà incluso individualmente con la specifica di 'linfonodo apicale'.

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 98
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Il numero dei linfonodi regionali isolati dal campione operatorio ha rilevanza clinico/prognostica. È ritenuto soddisfacente l'esame istologico di almeno 12 linfonodi. Lo standard (mediano) di 12 linfonodi è raccomandato come indice di qualità della equipe chirurgo-patologo. Il numero dei linfonodi è comunque variabile in funzione di molte variabili e, pertanto, non è un obiettivo necessariamente e doverosamente raggiungibile nel singolo caso, per il quale il basso numero di linfonodi può essere legato a variabilità individuale o essere espressione di una bassa risposta immunocompetente all'assetto anticorpale della neoplasia. Allo stesso tempo è raccomandabile che la ricerca dei linfonodi non debba arrestarsi non appena raggiunto il numero minimo dei 12 linfonodi standard.

3. Refertazione

3.1 Il tipo istologico

Il referto deve riportare il tipo istologico: adenocarcinoma NOS, carcinoma mucinoso (+ 50% di aree mucinose), a cellule castoniformi (+ 50% di aree castoniformi) e le altre forme più rare secondo le definizioni WHO

3.2 Grado di differenziazione

Il grado di differenziazione (bene – moderatamente – scarsamente differenziato/indifferenziato) deve essere valutato solo negli adenocarcinomi NOS in quanto gli altri istotipi riconoscono caratteri prognostici propri non legati ai parametri classici della differenziazione. Il grado è valutato come capacità di differenziazione architetturale (formazione di tubuli/pseudoghiandole). Prevale la differenziazione peggiore sulle altre ma deve avere caratteri di rappresentatività (almeno il 10% dell'area tumorale). Non devono essere considerati gli aspetti al fronte di avanzamento, che tendono sempre ad essere meno ben differenziati, anche per i fenomeni del budding tumorale

3.3 Stadiazione TNM

La stadiazione del tumore dovrà adeguarsi al TNM VIII edizione come di seguito riportato ed ai suoi successivi aggiornamenti. Questa stadiazione si applica a tutti gli Adenocarcinomi, ai Carcinomi neuroendocrini, ai Carcinomi squamosi. Non si applica ai Carcinomi dell'appendice, ai Carcinomi anali, ai Tumori neuroendocrini ben differenziati. I tumori che mostrano una differenziazione neuroendocrina pura o meno del 30% di differenziazione adenocarcinomatosa devono essere considerati Tumori neuroendocrini puri. Tumori in cui ciascuna differenziazione (adeno e neuroendocrina) siano rappresentate per più del 30% devono essere classificati come Carcinomi misti adeno-neuroendocrini (MANEC).

Tumore Primitivo (pT)

- TX:** il tumore primitivo non è valutabile
- T0:** non evidenza di tumore primitivo

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 99
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- Tis:** carcinoma in situ, carcinoma intra-mucoso (coinvolgimento della lamina propria senza estensione attraverso la muscularismucosae)
- T1:** il tumore invade la sottomucosa (attraverso la muscularis mucosa ma non nella muscolare propria)
- T2:** il tumore invade la muscolare propria
- T3:** il tumore invade il connettivo peri-coloretale attraverso la muscolare propria
- T4:**
 - **T4a:** il tumore infiltra ed affiora sulla superficie del peritoneo (il coinvolgimento della superficie tumorale è definita come interruzione della sierosa e comparsa di cellule libere sulla superficie della sierosa o flottanti nell'area riferibile alla cavità peritoneale, oppure separate dalla superficie peritoneale solo da cellule infiammatorie. Lo stadio T4a include anche la perforazione del viscere lungo la massa del tumore e le concomitanti aree di flogosi sino alla superficie del peritoneo viscerale).
 - **T4b:** il tumore infiltra direttamente strutture o altri organi adiacenti. La convenzione TNM raccomanda che per essere valutata pT4, l'invasione di organi adiacenti avvenga per superamento della sierosa, mentre l'estensione endo-luminale longitudinale ad un organo adiacente (es. dal cieco all'ileo) non interferisce col pT.

Linfonodi regionali (pN)

- NX:** linfonodi regionali non sono valutabili
- N0:** non evidenza di metastasi nei linfonodi regionali
- N1:** metastasi in 1 - 3 linfonodi regionali
 - **N1a:** metastasi in 1 linfonodo regionale
 - **N1b:** metastasi in 2 - 3 linfonodi regionali
 - **N1c:** linfonodi regionali non sono metastatici ma ci sono depositi tumorali nella sottosierosa, nel mesentere nel connettivo non peritonealizzato pericolico o perirettale/mesorettale
- N2:** metastasi in 4 o più linfonodi regionali
 - **N2a:** metastasi in 4 - 6 linfonodi regionali
 - **N2b:** metastasi in 7 o più linfonodi regionali

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 100
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

Metastasi a distanza (pM)

- M0:** assenza di metastasi a distanza (diagnostica per immagini, categoria non assegnata dai patologi)
- M1:** metastasi a distanza
 - M1a:** metastasi confinate ad 1 organo o sede in assenza di metastasi peritoneali
 - M1b:** metastasi in 2 o più sedi o organi in assenza di metastasi peritoneali
 - M1c:** metastasi sulla superficie peritoneale con o senza metastasi in altre sedi o organi

La nozione di **depositi** merita alcune considerazioni:

L'individuazione dei cosiddetti 'depositi' influenza lo stadio pN. Per deposito si deve intendere una area nodulare ben identificabile macroscopicamente e/o microscopicamente nel connettivo adiposo peri-colo-rettale in rapporto funzionale di diretto drenaggio linfatico del tumore primitivo, ma discontinuata dallo stesso, in assenza di identificabili residui linfonodali, vascolari, nervosi. Il coinvolgimento di queste strutture, infatti, deve essere riportata separatamente in quanto significativo di un diverso impatto prognostico. Tale impatto, inoltre, ha un diverso significato a seconda del livello coinvolto, intramurale o extramurale, e pertanto tale livello va, come tale, segnalato. Il numero dei depositi (sino a 5 o > 5) va segnalato.

La presenza di depositi tumorali peritoneali a distanza dall'area di drenaggio del tumore deve essere considerata metastasi a distanza (M1c)

Se sono presenti metastasi linfonodali, eventuali depositi vengono conteggiati alla stregua di linfonodi metastatici.

3.4 Invasione venosa

Se è identificabile una parete venosa con invasione tumorale, magari con l'ausilio di colorazioni per le fibre elastiche, va segnalata come V1 se identificata microscopicamente o V2 se macroscopicamente, oppure L1 se invasione dei piccoli vasi (l'invasione dei piccoli vasi comprende sia quella delle piccole venule che quella dei linfatici, in assenza di differente significato prognostico). Aggiungendo la specifica se intra o extramurale.

Le invasioni vascolari non influiscono sul pT. Ad esempio se un tumore ha un'infiltrazione limitata alla tonaca muscolare (pT2), la presenza di invasione venosa extramurale non modifica il T2 in T3.

3.5 Invasione peri-neurale

Se si individuano strutture nervose infiltrate da tumore, magari con l'ausilio di colorazioni immunohistochimiche per tessuti di origine neurale, dovrà essere classificato come Invasione peri-neurale Pn1, intra o extramurale.

3.6 Valutazione della regressione tumorale a seguito di terapia neoadiuvante

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 101
	GriP	Versione del 18.06.2020	

Si valuta la regressione con uno schema a 4 stadi (Ryan/College American Pathologists) applicabile qualsiasi sia stata la terapia preoperatoria ricevuta:

Valutazione	Score di regressione
Assenza di cellule neoplastiche vitali (risposta completa)	0
Singole cellule o rari gruppi cellulari neoplastici (risposta quasi completa)	1
Cancro residuo con evidenti fenomeni di regressione ma più che single cellule o piccoli gruppi cellulari (risposta parziale)	2
Cospicuo residuo tumorale in assenza di evidenti segni di regressione (Risposta scarsa o assente)	3

Es: casi con risposta completa sono riportati come ypT0 ypN0

Casi con cellule vitali solo in un linfonodo vengono stadiati come ypT0 ypN1a

3.7 Margini di resezione

Devono essere esaminati entrambi i Margini di resezione Longitudinali.

Laddove presente deve essere valutato il Margine Non Peritonealizzato (MNP) e/o il Margine Circonferenziale (MC). Il margine è considerato infiltrato se cellule tumorali (per diretta estensione della neoplasia, per invasione linfatica/venosa, per metastasi linfonodali, o per depositi tumorali) sono presenti a distanza ≤ 1 mm dalla superficie non-peritonealizzata. La valutazione della distanza minima fra fronte di avanzamento della neoplasia e superficie non- peritonealizzata è di particolare importanza nelle neoplasie rettali, poichè condiziona il rischio di recidiva locale e/o la prognosi.

Se presenti sono aggiuntivamente valutati gli anelli stapler.

3.8 Informazioni di significato clinico ma non obbligatorie nella refertazione:

- fronte di avanzamento tumorale
- budding tumorale

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 102
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

- infiammazione tumorale (qualità/quantità)
- percentuale tumore/stroma

1. Valutazioni biomolecolari

Su richiesta del team multidisciplinare deve essere eseguito test per valutare le mutazioni di *KRAS* e *NRAS*, esoni 2 – 3 – 4, codoni 11, 12 59, 61, 117, 146. Deve essere valutato lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene *BRAF*, ed in particolar modo la mutazione V600E. Secondo i dati di letteratura, i tumori con tale mutazione hanno una prognosi peggiore, e sembrano rispondere in misura minore a trattamento con doppiette di chemioterapici associate a farmaci anti-EGFR o anti-VEGF. Sono stati pertanto proposti protocolli di trattamento ad-hoc per i pazienti con tale mutazione.

Il referto del test deve comprendere le specifiche relative al materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato), il metodo di esecuzione dell'analisi, i risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

Il referto deve essere firmato congiuntamente dal patologo, quale responsabile del campionamento del materiale testato per le mutazioni e del significato predittivo/prognostico dei risultati dell'indagine, e dal dirigente genetista/biologo quale responsabile dell'esecuzione delle procedure tecniche e della validazione dello stato mutazionale riscontrato.

Raccomandazioni e suggerimenti

La processazione del campione cito-istologico e le metodiche di analisi molecolare da utilizzare devono essere conformi alle raccomandazioni edite da AIOM-SIAPEC-IAP.

In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere eseguita indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico.

Profiling molecolare

Il profiling molecolare del CCR è parte della procedura diagnostica anatomo-patologica/biologia molecolare e di genetica medica. I centri coinvolti nella refertazione molecolare devono essere certificati da accreditamento nazionale (controlli di qualità AIOM-SIAPEC, AIFEG, SIGU per geni *KRAS*, *BRAF*).

Il referto molecolare utilizza un formato diagnostico standard firmato dall'anatomo patologo o del genetista medico che ha la responsabilità della procedura diagnostica. Il referto deve includere:

Specifiche sul materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato).

Metodo di esecuzione dell'analisi.

I risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

Il profiling molecolare del paziente con CCR deve prevedere anche le analisi Farmacogenetiche del DPD per le fluoropirimidine e UGT1*1*/*28 per l'irinotecano.

Screening molecolare del CCR e sindrome di Lynch

Lo screening molecolare dei CCR insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI) del tumore da svolgersi presso un centro di Genetica Medica. Il test molecolare per MSI potrebbe essere sostituito, nei casi in cui non sia disponibile nella struttura ospedaliera, dal test immunohistochimico di espressione delle quattro proteine principali del sistema del mismatch repair del DNA (i.e. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).

In presenza di alterazioni in MLH1 e/o PMS2, il tumore deve essere ulteriormente caratterizzato per lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene BRAF per differenziare le forme ereditarie (BRAF wild-type) da quelle sporadiche (BRAF mutato).

La presenza di MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore (**e candidabili all'immunoterapia**).

La determinazione dello status MSI dovrebbe sempre essere eseguita in pazienti con età <50 anni ed in tutti i CCR in Stadio II qualora vi sia incerta indicazione a monoterapia adiuvante a base di 5-FU.

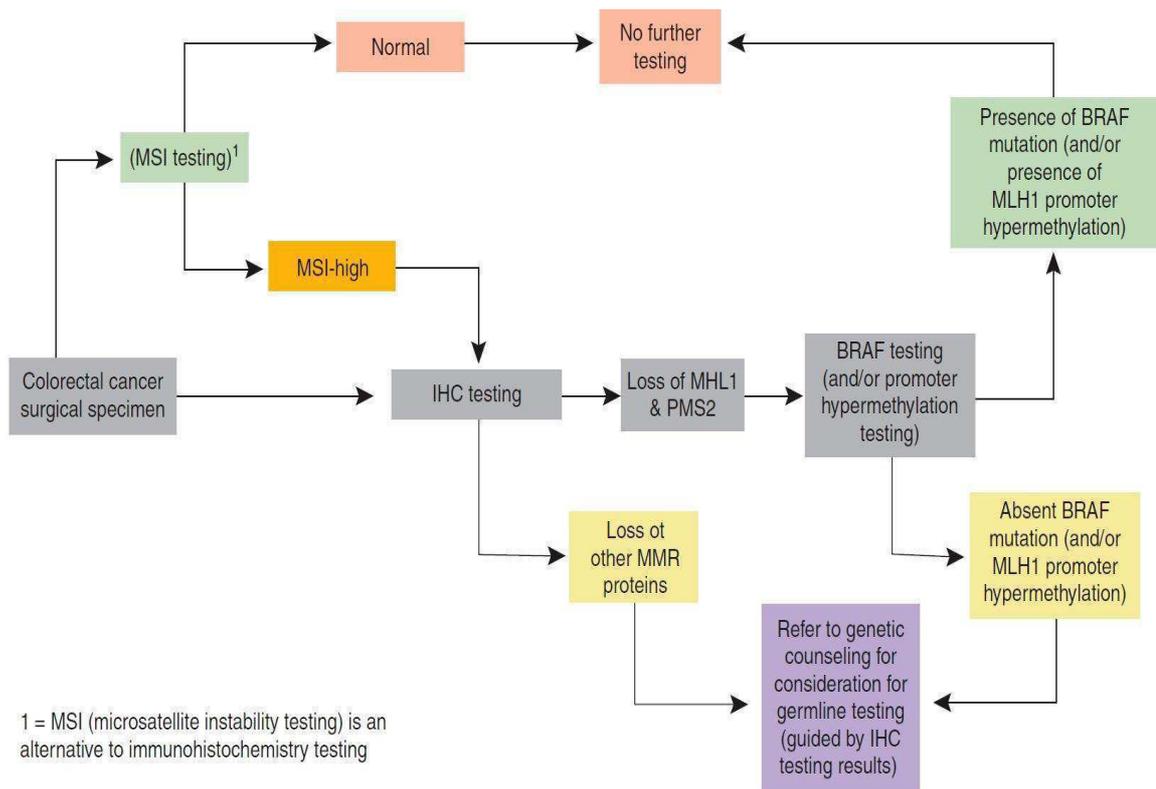


Figure 2. Universal screening by tumor testing.

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia		pag. 104
	Colon Retto		
	GRIIP	Versione del 18.06.2020	

LE METASTASI DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE.

ANATOMIA PATOLOGICA

PREMESSA

Il carcinoma del colon retto (CCR) rappresenta una delle neoplasie maligne più frequenti nei paesi occidentali con un'alta incidenza di mortalità legata soprattutto alla presenza di metastasi sincrone o durante il corso della malattia. La più comune sede di metastasi è il fegato, seguito dal polmone.

Circa il 15-25% dei pazienti con CCR si presenta con metastasi epatiche all'esordio e circa il 50% le svilupperà in seguito, principalmente durante i primi 3 anni. In circa il 30% dei pazienti con metastasi epatiche, la malattia è limitata al fegato e di questi solo il 10-25% sono candidabili a resezione chirurgica. La non resecabilità delle metastasi rappresenta la ragione principale per cui solo il 20% dei pazienti sopravvive a 5 aa, a differenza dei pazienti sottoposti a metastasectomia curativa la cui sopravvivenza a 5 aa è di circa il 50%. Poiché la terapia chirurgica rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo è fondamentale aumentare il numero di pazienti che inizialmente non sono candidabili a terapia chirurgica attraverso terapie mediche neoadiuvanti.

Il ruolo del patologo in questi casi è quello di stabilire la risposta patologica alla terapia neoadiuvante valutando il grado di regressione tumorale che rappresenta un fattore prognostico e predittivo importante.

RISPOSTA PATOLOGICA: GRADO DI REGRESSIONE TUMORALE

Diversi studi hanno dimostrato come la risposta patologica completa alla terapia neoadiuvante rappresenta il fattore prognostico più importante. La risposta patologica (RP) è valutata attraverso il "Grado di Regressione Tumorale (TRG)", che è un indicatore della quantità di cellule neoplastiche vitali residue nel tessuto neoplastico asportato dopo terapia neoadiuvante. Sono stati proposti in letteratura diversi sistemi di valutazione del TRG, senza raggiungere un consenso unanime fra i patologi (Tab.1).

Tab.1

	Mandard 1994	Klinger 2010	Blazer 2008	Chan 2010
Assenza di cellule tumorali sostituite da fibrosi	TRG1	Risposta tumorale istologica maggiore	Risposta completa (Assenza di cellule tumorali)	PGR 3 Assenza di cellule vitali
Poche cellule tumorali in abbondante fibrosi	TRG2			PGR 2 ≤ 10% di cellule vitali

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia		pag. 105
	Colon Retto		
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

Marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi	TRG3	Risposta tumorale istologica parziale	Risposta maggiore (1-49% di cellule tumorali)	PRG 1 ≥ 10% di cellule vitali
Abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi	TRG4	Nessuna risposta istologica tumorale	Risposta minore (≥ 50% di cellule tumorali)	
Abbondanti cellule tumorali senza fibrosi	TRG5			

TRG= Grado di Regressione Tumorale. PGR= Grado di Risposta Patologica

Inoltre tali sistemi sono stati utilizzati sull'organo sede del tumore primitivo e adattati sulle metastasi. Nel 2013 un gruppo di patologi spagnoli esperti in patologia colo-rettale¹ ha proposto un TRG basato sulla percentuale di cellule vitali. La loro proposta si basa da una review della letteratura sull'argomento²⁻⁴⁻⁵ e dalle raccomandazioni del Collegio dei Patologi Americani (CAP). Piuttosto che utilizzare termini come poche, visibili, abbondanti cellule tumorali utilizzate nella più comune classificazione di Mandard del 1994 (vedi tab.1) si è preferito attribuire una percentuale delle cellule neoplastiche residue vitali alla chemioterapia neoadiuvante, di seguito riportata:

- 0%= Risposta patologica completa. Assenza di cellule neoplastiche vitali in tutte le sezioni istologiche esaminate;
- 1-10%= cellule tumorali isolate o piccoli gruppi di cellule neoplastiche;
- 11-50%= significativa riduzione della massa neoplastica che rappresenta meno del 50% del volume tumorale iniziale;
- >50%= minima risposta patologica.

Altri parametri da riportare sono:

- prevalenza o meno della fibrosi
- aree di necrosi
- presenza di muco
- tipo di crescita della lesione (espansiva o infiltrativa)
- presenza di una pseudocapsula
- invasione vascolare
- invasione perineurale

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 106
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Alterazioni del tessuto epatico non neoplastico

- percentuale di steatosi
 - 0= assente
 - 1=lieve (<33%)
 - 2= moderata (33-66%)
 - 3= severa (> 66%)
- fibrosi centrolobulare e perisinusoidale
- iperplasia rigenerativa nodulare
- dilatazione sinusoidale
- necrosi
- emorragia

CAMPIONAMENTO DELLE METASTASI PATICHE

Per la valutazione del TRG è necessario che le lesioni siano campionate estesamente secondo il seguente schema:

- I noduli con diametro < di 2cm devono essere inclusi completamente con sezioni seriate di mm 5;
- I noduli fra 2 e 5 cm devono essere campionati garantendo una ricostruzione planare dell'intera lesione (fig. 1)
- I noduli >5 cm devono essere campionati con sezioni ogni cm prelevando tessuto dal centro e dalla periferia della lesione.

Inoltre è opportuno effettuare anche dei prelievi del tessuto epatico non neoplastico in sede peritumorale e se possibile a distanza.

Inoltre nel referto devono essere riportati il numero delle lesioni, la loro dimensione e la distanza delle lesioni dai margini di exeresi chirurgica

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale  RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 107
	GRIP	Versione del 18.06.2020	

CCR metastatico (TNM Stadio IV)

A) Stato mutazionale dei geni RAS. Deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene KRAS. Se non si rilevano mutazioni, deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene NRAS. La presenza di tali mutazioni comporta l'inefficacia delle terapie con farmaci anti-EGFR.

B) Stato mutazionale del gene BRAF. Deve essere valutato lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene BRAF, ed in particolar modo la mutazione V600E. Secondo i dati di letteratura, i tumori con tale mutazione hanno una prognosi peggiore, e sembrano rispondere in misura minore a trattamento con doppiette di chemioterapici associate a farmaci anti-EGFR o anti-VEGF. Sono stati pertanto proposti protocolli di trattamento ad-hoc per i pazienti con tale mutazione (vedi sezione oncologia)

Raccomandazioni e suggerimenti

La processazione del campione cito-istologico e le metodiche di analisi molecolare da utilizzare devono essere conformi alle raccomandazioni edite da AIOM-SIAPEC-IAP.

In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere eseguita indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico.

Per contrarre i tempi di refertazione molecolare (a garanzia di una rapida inclusione dei pazienti in adeguati percorsi terapeutici) è consigliabile iniziare la caratterizzazione mutazionale per i geni RAS e BRAF parallelamente alla valutazione isto-morfologica. Tale indicazione può essere estesa ai CCR Stadio III, ove sia presente richiesta esplicita da parte dell'oncologo/medico curante.

ALLEGATO 10: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD PER I CARCINOMI DEL COLON E DEL RETTO

Terapia della fase adiuvante

Stadio II ad alto rischio		Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli	
		XELOX Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14	q21d per 8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/mq ev g1	q14d per 12 cicli
Stadio III		XELOX (prima scelta) Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14	q21d per 8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/mq ev g1	q14d per 12 cicli
	Pazienti vulnerabili o controindicazioni ad oxaliplatino	Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli	

Terapia della fase metastatica

Linea di terapia	Stato mutazionale		
	RAS/BRAF WT	RAS mutati	BRAF mutati
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/-	



Opzioni prima linea*	ev q7d	Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab (+/- Bevacizumab 5 mg/kg ev q1)
	mFOLFOX6 +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d		
	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7.5 mg/kg ev g1 q21d	
	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d		
	Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	-
Opzioni seconda linea*	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFIRI +/- Afibercept Afibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	FOLFIRI +/- Afibercept Afibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	
	FOLFIRI +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d		
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m ² ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m ² ev q7d		

 ARESS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale 	PDTA Regione Puglia		pag. 110
	Colon Retto		
GRIP	Versione del 18.06.2020		

Opzioni terza linea	Cetuximab +/- Irinotecan Cetuximab 400 mg/m ² ev g1, e poi 250 mg/m ² ev q14d Irinotecan 180 mg/mq g1 q14d	Regorafenib 160 mg/die per os gg1-21 q28d	Trifluridine/Tipiracil 35 mg/mq os due volte al giorno 1-5, 8-12 ogni 4 settimane	**
	Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev q14d			**
Opzioni oltre III linea	Regorafenib 160 mg/die per os gg1-21 q28d	Trifluridine/Tipiracil 35 mg/mq os due volte al giorno 1-5, 8-12 ogni 4 settimane	**	

AFLIBERCEPT (+ FOLFIRI)

In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento (I lin moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti))

In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti tra 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento (I lin non raccomandato (previsto utilizzo in meno del 10 % dei pazienti))

In pazienti pretrattati con chemioterapia di I linea oxaliplatinbased +/- bevacizumab (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti)

BEVACIZUMAB oltre la progressione (+ FOLFIRI/FOLFOX)

In pazienti pre-trattati con FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 60% dei pazienti)

***Schedule di chemioterapia utilizzate:**

XELOX (prima scelta)

Oxaliplatino 130 mg/mq q1d per 8 cicli Capecitabina 2000 mg/mq gg 1-14

mFOLFOX6

Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1,

5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, q14d per 12 cicli

5FU 2400 mg/mq in i.c. di 46 h g1 e

Acido folinico 200 mg/mq g1

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 111
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m² ev g1,

5-FU 400 mg/m² ev bolo g1, q14d per 12 cicli

5FU 2400 mg/m² evi.c. 46 h g1 e

Acido folinico 200 mg/m² ev

FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m² ev g1,

Oxaliplatino 85 mg/m² ev g1, q14d per 8-12 cicli

Leucovorin 200 mg/m² ev g1e

5-FU 3200 mg/m² i.c. in 48 h g1-2

Capecitabina in monoterapia 2000-2500 mg/m² g 1-14 q21d per 8 cicli o fino a progressione o tossicità

DE GRAMONT

5-FU 400 mg/m² ev bolog1,

5FU 2400 mg/m² evi.c. 46 h g1 e q14d per 12 cicli o fino a progressione o tossicità

Acido folinico 200 mg/m² ev

** Inserimento in trial clinico

	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 1
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

PDTA COLON RETTO ADDENDUM 2020

 	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 2
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

Fase due emergenza Covid 19 - Endoscopia Digestiva

La partenza della fase due della emergenza Covid 19 impone che i servizi di endoscopia digestiva subiscano delle sostanziali modifiche per quanto riguarda gli aspetti organizzativi.

L'attività endoscopica, come è noto, comporta un aumentato rischio di diffondere l'infezione a causa della trasmissione mediante droplets e anche della possibile trasmissione oro-fecale.

La contaminazione ben documentata mediante procedure generanti aerosol rende le procedure endoscopiche alte (esofagogastroduodenoscopia (EGDS), colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) ad alto rischio di trasmissione (documento FISMAD/COVID, www.fismad.it) agli operatori sanitari.

La presenza di virus nelle feci per diversi giorni, anche dopo negativizzazione dei tamponi, rende la possibile trasmissione oro-fecale ipotizzabile durante l'esecuzione della colonscopia.

Fatte queste premesse, anche in questa fase della pandemia di COVID-19 tutti i pazienti saranno considerati ad alto rischio di infezione da COVID-19 con conseguenti misure adeguate a proteggere gli operatori sanitari.

Si continuerà pertanto ad effettuare le procedure già implementate durante la fase 1 quando venivano effettuati unicamente le procedure CUP con codice U e B, i pazienti ricoverati ed i pazienti nella fase 2 (endoscopica) del programma di screening per la prevenzione del carcinoma del colon retto.

I seguenti punti descrivono le procedure attualmente implementate:

- Pre triage telefonico Covid 19. Misurazione della temperatura e compilazione sottoscritta di apposita modulistica (questionario Covid 19 e consenso informato) il giorno dell'esame. Il paziente arriva già fornito di guanti in lattice e mascherina chirurgica. In caso contrario vengono fornite dal servizio.
- Nessun accompagnatore sosta in sala di attesa o entra nel servizio salvo i casi previsti per i pazienti affetti da invalidità fisica o psichica, minori ecc.
- Viene mantenuta distanza di sicurezza al front office della accettazione per la presenza di vetro protettivo con passacarte.
- I pazienti tolgono la mascherina chirurgica subito prima dell'esame endoscopico in sala se esame del tratto superiore. La mantengono per esami del tratto inferiore se saturazione O2 lo consente. La mantengono al termine della procedura indossandola per tutto il tempo che trascorreranno in endoscopia dopo l'esame (solitamente 15 minuti salvo eventuali complicanze).
- Personale in sala endoscopica (sia infermieristico che medico endo e anestesilogico se presente) indossa mascherina FFP2/FFP3 senza cambiarla per la durata di un turno (mascherina chirurgica sopra alla FFP2/FFP3). Indossa anche DPI (doppio guanto, sopra camice idrorepellente,

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 3
	GrIP	Versione del 18.06.2020	

occhiali/casco, cuffia). Le modalità di vestizione e svestizione seguono le linee guida emanate dalla Direzione Medica di Presidio tramite tutorial sotto forma di filmato esplicativo.

- Il reprocessing degli strumenti avviene attraverso l'utilizzo di lava endoscopi automatica a base di acido peracetico e detergenti enzimatici e lo stoccaggio degli strumenti avviene in apposito armadio con vasche ognuna delle quali contiene uno strumento endoscopico continuamente monitorato. Anche il trasporto degli strumenti avviene tramite le dette vasche.
- La sala endoscopica viene sanificata tra un esame e l'altro dal personale OSS.
- Dopo 14 giorni ogni paziente viene richiamato per accertarsi delle condizioni di salute (eventuale comparsa di febbre e sintomi respiratori)

Le differenze sostanziali rispetto al periodo pre-pandemia Covid 19 sono pertanto evidenti e provocano una dilatazione dei tempi occorrenti a ciascun esame legata alla necessità di adeguato pre-triage anamnestico, alle procedure di vestizione e svestizione (cambio guanti e mascherina chirurgica, sanificazione delle mani e cambio del camice monouso tra una procedura e l'altra).

Inoltre, bisogna adeguare gli accessi all'obbligo di garantire il necessario distanziamento interpersonale di almeno due metri nella sala di attesa che, voglio ricordare, è utilizzata anche dai pazienti dell'adiacente reparto di oculistica. Per tale motivo dovrà essere utilizzato un posto a sedere ogni tre indicando in maniera chiara con opportuna segnaletica i posti non disponibili.

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici in corso di emergenza da COVID-19

Le presenti raccomandazioni sono redatte, in base alle direttive del Comitato Tecnico Scientifico della Protezione Civile e delle Associazioni nazionali oncologiche, nell'ambito della situazione emergenziale causata dal SARS-CoV-2.

I pazienti affetti da patologie oncologiche e/o onco-ematologiche, a causa dell'immunosoppressione legata alle terapie, sono particolarmente a rischio, sia per quanto riguarda la morbilità che la letalità correlate ad infezioni da virus respiratori [1], tra i quali il SARS-CoV-2 [2]. Per quanto riguarda quest'ultimo, sebbene i dati al momento siano limitati, sembra che i pazienti onco-ematologici, siano da un lato esposti a maggior rischio di contrarre l'infezione, e dall'altro a manifestare un andamento più severo della patologia [2]. All'interno di questo gruppo di pazienti un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dall'aver ricevuto, nel mese precedente all'infezione, trattamenti chemioterapici e/o chirurgici.

Partendo da questo background, si sono formulate le seguenti indicazioni:

- 1) Da un punto di vista operativo è utile dividere i pazienti oncologici/oncoematologici in 2 gruppi:
 - a) ***I pazienti che hanno completato il percorso terapeutico*** (cosiddetti pazienti off-therapy);
 - b) ***I pazienti ancora in trattamento***. A loro volta suddivisi in:

 AReSS Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale	PDTA Regione Puglia Colon Retto		pag. 4
 RETE ONCOLOGICA PUGLIESE	GrIP	Versione del 18.06.2020	

i) Pazienti in trattamento (citostatico, radiante e chirurgia maggiore), a maggiore rischio di complicanze infettive.

ii) Pazienti in trattamento immunoterapico.

2) Per tutti i pazienti: (a), (bi) e (bii) si raccomandano le seguenti norme igieniche: a) evitare, ove possibile, luoghi affollati; b) indossare la mascherina (di comune uso, quali quelle chirurgiche) fuori dal domicilio, in particolare quando si rendano necessarie visite in ospedale per visite, esami e/o trattamenti; c) eseguire un'accurata e frequente igiene delle mani (si vedano anche le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul lavaggio delle mani); d) evitare le visite al proprio domicilio da parte di familiari o amici con sintomi respiratori e/o provenienti da aree a rischio; e) al fine di evitare contagi in ambito lavorativo si suggerisce di mantenere una distanza di almeno un metro (meglio anche due) dai colleghi che presentino sintomi respiratori, invitandoli ad indossare una mascherina.

3) Per i pazienti: (bi) e (bii) si raccomanda alle Autorità Sanitarie Locali di identificare e applicare quanto più rapidamente possibile le modalità necessarie a garantire i trattamenti oncologici necessari in modo che non venga negativamente influenzata la prognosi della patologia in trattamento.

4) Si raccomanda alle strutture sanitarie presenti nel Paese di identificare e istituire percorsi e spazi (es. sale di attesa) dedicati ai pazienti in oggetto.

5) Si raccomanda a tutto il personale sanitario di indossare gli appositi dispositivi di protezione individuale (DPI) (es. mascherine chirurgiche).

6) Si raccomanda, infine, di individuare specifiche strategie per garantire il percorso diagnostico-terapeutico già avviato per i pazienti in caso di potenziale esposizione di un soggetto oncologico a soggetti contagiati da SARS-CoV-2.

7) Per i pazienti: (a) Si raccomanda di posticipare, laddove possibile e in accordo con gli specialisti del settore che hanno in carico il paziente, i controlli di follow-up, in modo da limitare al massimo la frequentazione delle strutture sanitarie (sia per limitare il rischio di esposizione a SARS-CoV-2, sia per ridurre la mole di lavoro di strutture già in parte sovraccariche).

Modulazione delle attività in Oncologia durante il Covid-19.

INDICAZIONE PAZIENTI IN TRATTAMENTO ATTIVO:

Va garantita la continuità e la tempestività dei trattamenti antineoplastici, occorre prestare ancora maggiore attenzione alle valutazioni che vengono già normalmente eseguite in oncologia, considerando caso per caso anche la possibilità di rinvio di un trattamento, in base alle caratteristiche biologiche del tumore, al quadro clinico del paziente e ai potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19.

VISITE AMBULATORIALI:

	Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale.	PDTA Regione Puglia Colon Retto	pag. 5
		GrIP	Versione del 18.06.2020
			

Si ritiene indicato rinviare le attività ambulatoriali di follow-up per i pazienti liberi da malattia (es. follow-up a 612 mesi), prevedendo un triage telefonico e/o telematico dei pazienti programmati e confermando le visite ambulatoriali ritenute non differibili per necessità cliniche.

ACCESSO DEGLI ACCOMPAGNATORI:

Al fine di evitare il sovraffollamento nelle sale di attesa, nelle aree di stazionamento e nei locali in cui viene effettuato il trattamento chemioterapico e al fine di garantire la distanza di sicurezza tra le persone di almeno 1 metro (raccomandata dal DPCM dell'8 marzo), non è consentito l'accesso degli accompagnatori nelle sale in cui viene somministrata la terapia e all'interno degli ambulatori, salvo situazioni espressamente autorizzate dal medico. Gli stessi accompagnatori non devono sostare nelle sale di attesa ma utilizzare gli spazi all'aperto. Per i pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria può essere prevista, per un tempo limitato la presenza di un unico accompagnatore dopo autorizzazione specifica. Si ricorda per i residenti al di fuori del comune in cui è sito l'Ospedale di tenere a disposizione il documento di autocertificazione ai fini di giustificare gli spostamenti.

UTILIZZO DPI:

Appare ragionevole l'utilizzo in via precauzionale della mascherina chirurgica sia per gli operatori sanitari che per i pazienti oncologici e relativi accompagnatori. Per gli operatori sanitari è consigliato l'uso di guanti. Si auspica laddove disponibili una protezione con mascherine FFP2-FFP3 per garantire una cintura di sicurezza intorno ai pazienti oncologici in trattamento che sono più fragili e più esposti a rischio di contagio.

ACCESSO ALLE AREE DI DAY SERVICE/DAY HOSPITAL E DELLE DEGENZA DELLE STRUTTURE DI ONCOLOGIA:

E' fatto assoluto divieto di accedere al Day Service / Day Hospital e alla Degenza delle Strutture di Oncologia in caso di febbre e/o sintomi respiratori (tosse, mal di gola, difficoltà respiratoria) senza aver prima effettuato una valutazione con personale medico e/o infermieristico. I pazienti oncologici con i sopracitati sintomi a domicilio devono contattare telefonicamente il personale sanitario prima di accedere alla struttura di oncologia.

Bibliografia:

1. El Ramahi, R. and A. Freifeld, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. J Oncol Pract, 2019. 15(4): p. 177-184.
2. Liang, W., et al., Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol, 2020.
3. Available from: <https://www.cdc.gov/flu/highrisk/cancer.htm>.