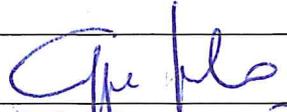
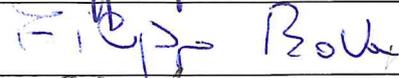
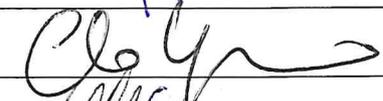
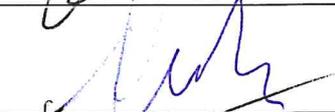


**Percorso Diagnostico terapeutico Assistenziale  
(PDTA) Per il Cancro del Colon-retto**  
Presenza in carico attiva e totale

Ed. 00		
Rev.	00	
Data	20/07/2021	
Redazione	U.O.C Oncologia Direttore Dr. P.P. Correale	
	→ Dr. D. Azzarello	
	U.O.S.D Genetica Medica Resp. Dr. C. Mammi	
	Dr.ssa M. Priolo	
	U.O.C Chirurgia Generale e d'Urgenza Direttore Dr. S.M. Costarella	
	Dr. V. Cedro	
	Dr. G. Parlongo	
	Dr. G. Nicolò	
	U.O.C Anatomia Patologica Dr. M. Maisano	
	Dr. G. Albonico	
	U.O.C Radioterapia Oncologica Direttore Dr. Sayd Al Sayyad	
	Dr.ssa R. Spagna	
	U.O.C Radiologia Direttore Dr. N. Arcadi	
	Dr.ssa G. Calabrese	
	Dr.ssa A. Ferrarelli	
	Dr.ssa A. Nucera	
	Dr.ssa C. Tebala	

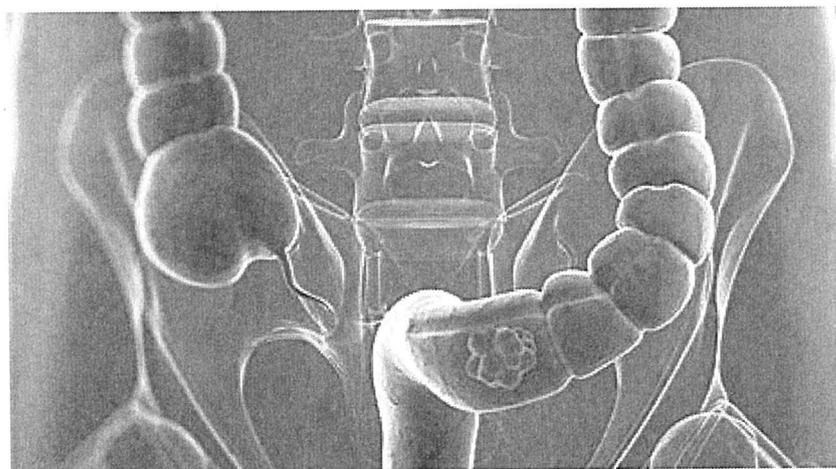


	Dr. G. Ielo	
	U.O.C Gastroenterologia Direttore Dr. F. Bova	
	Dr.C. Luigiano	
Verifica	Responsabile U.O.S.D. Governo Clinico e Risk Management	
	Dirigente Responsabile Ricerca e Governo dell'Eccellenza e della Qualità	
	Direttore Medico di Presidio	
Approvazione	Direttore Sanitario Aziendale	



# Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il carcinoma colon-retto

Presa in carico attiva e totale



Reggio Calabria

5 Luglio 2021

## **Presentazione**

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di Governance. 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. L'approccio multidisciplinare è cardine imprescindibile che assicura la efficace presa in carico del paziente, in ogni fase della malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice e follow-up. L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore del colon e retto una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, migliorandone la sopravvivenza e la qualità di vita. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel PDTA per il carcinoma del colon-retto non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito dei professionisti coinvolti, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

## Elenco dei componenti del gruppo di lavoro

Le figure professionali coinvolte sono rappresentate da personale medico e personale infermieristico, già in forze presso il Grande Ospedale Metropolitano “Bianchi – Melacrino – Morelli” e, in particolare, delle Unità Operative di Oncologia medica, Genetica medica, Gastroenterologia, Chirurgia , Anatomia patologica, Radioterapia, Radiologia.

Ogni componente del PDTA sarà il referente per la centralizzazione in seno alle singole UO dei casi di tumori al colon retto.

L’infermiere/Case Manager, si occuperà della prenotazione degli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico sulla base dello stadio TNM.

<b>Unita' Operativa</b>	<b>Referenti</b>	<b>Case manager</b>
Oncologia medica	Correale P. – Azzarello D.	Sontani G.
Genetica medica	Mammi' C. – Priolo M.	---
Chirurgia	Costarella S.- Cedro V. Parlongo G.-Nicolò' G.	Sapone G.- Sapone A.- Cucinotta M.-
Anatomia patologica	Albonico G.-Maisano M.	---
Radioterapia	Sayd Al Sayad – Spagna R.	Borgese C.
Radiologia	Arcadi N. – Calabrese G. Ferrarelli A. – Nucera A.- Tebala C.- Ielo G.	Catanoso P.
Gastroenterologia	Bova F. – Luigiano C.	Romeo G.

## **Premessa**

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia resecabile radicalmente. Il 35% di questi sviluppa una ripresa di malattia che nella maggioranza dei casi (80%) si verifica entro i primi 2 o 3 anni dall'intervento chirurgico e, solitamente entro i primi 5 anni. Le sedi più frequenti sono il fegato, i linfonodi addominali, il peritoneo e i polmoni. La prognosi varia a seconda dello stadio della malattia alla diagnosi:

- STADIO I: 90%
- STADIO II: 70-80%
- STADIO III: 40-65%

L'obiettivo dei nostri incontri è stato quello di creare delle linee guida interne, dei trattamenti chemioterapici da utilizzare, applicando dei protocolli validati a livello nazionale e internazionale secondo le raccomandazioni delle più qualificate società scientifiche quali l'AIOM, l'ESMO e l'NCCN.

# Neoplasie del colon – retto

## Descrizione sintetica dell'iter diagnostico

Condizione	Procedure	Modalità di accesso	Tempi previsti di accesso
Screening	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Rettosigmoidoscopia</li> <li>- Test per la ricerca di sangue occulto nelle feci (FOBT: <i>Fecal Occult Blood Test</i>)</li> </ul>	<p>Il programma coinvolge uomini e donne di 58 anni, che ricevono a casa una lettera con la proposta di un appuntamento per la sigmoidoscopia. La popolazione di età compresa tra 59 e 69 anni, invece, riceve una lettera con le indicazioni per il ritiro del materiale necessario all'esecuzione del test per la ricerca del sangue occulto nelle feci. Il risultato della sigmoidoscopia è comunicato direttamente agli interessati.</p> <p>Se il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci risulta negativo, l'utente riceve nel giro di poche settimane una lettera che lo rassicura sull'esito. In caso contrario, è contattato dagli operatori del centro di screening.</p>	
Sospetto per comparsa di anemia di n.d.d., sangue occulto o macroscopico nelle feci, alterazioni dell'alvo	<p>Esame colonscopico</p> <p>Colonscopia virtuale<sup>2</sup></p>	<p>tramite CUP con richiesta del MMG (priorità U/B) o ambulatorio specialistico</p> <p>Servizio di Radiodiagnostica</p> <p>Prenotazione concordata direttamente tra il medico CAS e il medico Radiologo. Si redige ricetta elettronica firmata dal medico del CAS. Viene rilasciato al paziente un promemoria contenente la sede dell'esame, il giorno, l'ora, le modalità di esecuzione</p>	entro 15 gg
Carcinoma del colon e del retto prossimale (retto alto, >=10-12 cm dalla R.A.) <sup>3</sup>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Il CAS, dopo avere effettuato la relativa visita, rilascia l'esenzione 0.48.</li> </ul>	Prenotazione diretta dal CAS:	entro 10 gg lavorativi

<sup>2</sup> Se sangue occulto positivo e solo in caso di assoluto rifiuto del paziente a sottoporsi a colonscopia ottica (che rimane l'esame di elezione), se colonscopia ottica incompleta per stenosi che impedisce lo studio di tutto il colon o se presenti importanti comorbidità.



	(occlusione, perforazione, pT4b, inadeguato numero di linfonodi: <12, invasione vascolare – linfatica e/o perineurale, Grading alto. Secondo lo stato dei microsattelliti). Tutti i pazienti allo Stadio III sono candidabili a ricevere una chemioterapia adiuvante.		
<b>Carcinoma del retto medio – basso entro i 10 – 12 cm dalla R.A. (stadio 0: Tis N0 M0)</b>	Visita GIC e in base al PDTA Escissione locale: – mucosectomia endoscopica – Asportazione chirurgica transanale (TEM)  Considerato il numero sempre maggiore di lesioni che vengono asportate endoscopicamente, qualora accada che, dopo l'asportazione completa della lesione, il patologo segnali la presenza di invasione profonda della sottomucosa, classificabile come pT1b, anche con fattori di rischio dovrebbe essere sempre considerata la radicalizzazione chirurgica. La radioterapia può essere presa in considerazione in ambito GIC, (in particolare per il retto medio e basso) solo in caso di assoluto rifiuto del paziente a eseguire la radicalizzazione o in presenza di controindicazioni cliniche all'intervento chirurgico, particolarmente per localizzazioni che prevedano una Miles.		Visita chirurgica ad accesso diretto. L'intervento viene realizzato entro un tempo massimo di 30 gg
<b>Carcinoma del retto medio – basso entro i 10 – 12 cm dalla R.A. (stadio I: T1 N0 M0)</b>	Visita GIC e in base al PDTA – Con fattori prognostici favorevoli: Asportazione chirurgica transanale (TEM) – Altrimenti: Resezione anteriore del retto con escissione totale del mesoretto (TME) VLS o con tecnica aperta e <i>nerve-sparing technique</i> Con procedura ERAS, se il paziente è arruolabile		Visita chirurgica ad accesso diretto. L'intervento viene realizzato entro un tempo massimo di 30 gg
<b>Carcinoma del retto medio – basso entro i 10 – 12 cm dalla R.A. (stadio I: T2 N0 M0)</b>	Visita GIC e in base al PDTA Resezione anteriore del retto con escissione totale del mesoretto (TME) VLS o con tecnica aperta e <i>nerve-sparing technique</i> . Per la neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico, candidati a resezione anteriore del retto per via addominale (VLS)-perineale sec. Miles, visita GIC per RT +CT neoadiuvante		Visita chirurgica ad accesso diretto. L'intervento viene realizzato entro un tempo massimo di 30 gg
<b>Carcinoma del retto medio – basso &lt;12 cm dalla R.A. (stadio II, III): T3 N0 M0 T4a N0 M0 T4b N0 M0 T1-2 N1a-c M0 T1 N2a M0 T3-4a N1a-c M0 T2-3 N2a M0 T1-2 N2b M0 T4a N2a-b M0 T3 N2b M0 T4b N1-2 M0</b>	Visita GIC e in base al PDTA – Chemio + Radioterapia neoadiuvante. – I pazienti in Stadio II e III che non abbiano effettuato un trattamento preoperatorio sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante. – Eventuale colostomia derivativa VLS o posizionamento di endoprotesi rettale, se sub stenosi. – Rivalutazione GIC – Resezione anteriore del retto con escissione totale del mesoretto (TME) VLS o con tecnica aperta, <i>nerve-sparing technique</i> e ileostomia derivativa di protezione.		Accesso diretto sec. percorso CAS/GIC e agenzia oncologica (circa 7 gg)  Visita chirurgica ad accesso diretto. L'intervento viene realizzato dopo 8-10 settimane dalla fine della terapia neoadiuvante

	<p>-- Resezione anteriore del retto per via addomino (VLS)-perineale sec. Miles, se la neoplasia infiltra il canale anale e l'apparato sfinterico</p> <p>Con procedura ERAS, se il paziente è arruolabile</p>		
<p><b>Carcinoma del colon, del giunto retto-sigma e del retto prossimale (retto alto, oltre i 10-12 cm dalla RA), Stadio IV</b></p>	<p>Visita GIC.</p> <p>Chemioterapia di I linea +/- agenti biologici (antiEGFR o antiangiogenetici) a seconda dello stato ALL RAS e BRAF</p> <p>Linee successive di chemioterapia +/- agenti biologici nei tumori in progressione dopo un trattamento di I linea e linee successive</p> <p>In casi selezionati, eventuali trattamenti locoregionali sulle metastasi o sul T (chirurgia, RFTA, radioterapia)</p>		<p>Accesso diretto sec. percorso CAS/GIC e agenda oncologica (circa 7 gg)</p> <p>Visita chirurgica ad accesso diretto. L'intervento viene realizzato entro un tempo massimo di 30 gg</p>

## Follow-up

Il *follow-up* nel carcinoma colo rettale comporta benefici in termini di sopravvivenza. E' necessario integrare il Medico di Medicina Generale nel programma di *follow-up* con specifico coinvolgimento 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.

Procedura	Periodicità	Dove viene svolta
Esame clinico (che include l'esplorazione rettale sempre)	Ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e, poi ogni 6 mesi per i successivi 2 anni.	Oncologia fino al 5° anno + Radioterapia limitatamente ai Ca del retto radio trattati, poi MMG
Esami ematochimici	non vi è evidenza dell'utilità di eseguire periodicamente esami ematici di contro, incluso gli enzimi epatici	
CEA	Se il CEA è elevato alla diagnosi, va ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione. Deve essere monitorizzato ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.	Oncologia fino al 5° anno poi MMG
Colonscopia	Nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon (pazienti operati in urgenza perché occlusi) deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-8 mesi dall'intervento. La ripetizione dell'esame è consigliata dopo 1 anno dall'intervento; in seguito, dopo 3 anni in assenza di adenomi e, quindi, ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.	Presso i Servizi di Endoscopia Digestiva di:
Sigmoidoscopia	Nel carcinoma del retto è indicata l'esecuzione della sigmoidoscopia ogni 6 mesi per i primi 2 anni	Presso i Servizi di Endoscopia Digestiva di:
TC Torace e Addome superiore con mdc. Ecografia RMN pelvica Rx torace PET FDG	ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. L'ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili a ulteriori programmi chirurgici. Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di ricaduta, può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda soli esami endoscopici. Nei pazienti sottoposti a metastasectomia, TC Torace Addome con mdc ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e, successivamente, ogni 6-12 mesi fino al quinto anno. TC o RMN Pelvica ogni 6-12 mesi nei primi 2 anni e annualmente nei 3 anni successivi nei pazienti operati per	Presso i Servizi di Radiodiagnostica
	carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio. Non vi è indicazione all'uso routinario della Radiografia del Torace e della PET FDG	

### **Altre procedure correlate al *follow-up***

Consegna lettera informativa per il curante con le indicazioni sulle procedure indicate	SI
Consegna lettera informativa per il paziente all'inizio e/o al termine del <i>follow-up</i> specialistico	SI
Consegna della programmazione del <i>follow-up</i>	SI
Disponibilità alla valutazione urgente in caso di sospetto diagnostico e modalità di contatto diretto con il centro specialistico	SI

### 2.1.2 SOSPETTO CLINICO (Flow-chart, Tab. 1)

Nella fase di elezione, prevalentemente, il paziente è inviato dal MMG presso l'ambulatorio di coloproctologia, gastroenterologia o, in presenza di sintomi specifici, direttamente al Servizio di Endoscopia o al DEA. La prenotazione avviene tramite CUP secondo criteri di priorità. Il paziente può essere inviato al Servizio di Endoscopia anche dai reparti di degenza, per approfondimenti diagnostici. Alla raccolta dell'anamnesi familiare, fisiologica e patologica prossima e remota segue l'esame clinico coloproctologico. Non si considera mai conclusa la visita medica senza l'esecuzione dell'esplorazione rettale e della rettoscopia. In caso si evidenzino segni/sintomi sospetti per carcinoma coloretale: -colonscopia con eventuale esame biptico; -colonscopia virtuale (se non è possibile effettuare la colonscopia per stenosi che impedisca lo studio di tutto il colon, intolleranza o netto rifiuto del paziente a eseguire la colonscopia ottica, se presenti gravi comorbilità). L'esame endoscopico viene effettuato con il coordinamento della UO di Gastroenterologia. La colonscopia virtuale è eseguita dalla UO di Radiologia. In caso di accertamento di carcinoma tramite endoscopia e successiva biopsia positiva, il paziente è inviato immediatamente o con procedura urgente al Chirurgo esperto per visita e, da questi,

indirizzato al CASM per la presa in carico e per la programmazione degli esami di staging.

### 2.1.3. DIAGNOSI E STADIAZIONE

Modalità operative per la stadiazione del carcinoma del colon. La diagnostica, già avviata con esame colonscopico completo + biopsia o eventuale colonscopia virtuale (se non possibile eseguire la colonscopia totale), va completata con: -TC addome + torace con m.d.c. (se reperti epatici dubbi, ECO addome superiore con m.d.c. o RM del fegato con mezzo di contrasto epatospecifico); -CEA, emocromo. Dopo stadiazione (TNM, VII edizione AJCC/UICC – 2010), in ambito GIC si effettua la pianificazione del successivo percorso, alla presenza almeno del chirurgo e dell'oncologo. La valutazione infermieristica del paziente e la stretta collaborazione con il clinico responsabile sono fondamentali per una corretta impostazione dell'iter terapeutico.

### 2.1.4. PRERICOVERO

Nel processo in elezione, gli esami di staging, la diagnostica preoperatoria e la visita anestesiologicala sono eseguiti in prericovero. Il chirurgo che dal CAS riceve il paziente, redige un certificato di visita con le più importanti note anamnestiche, segnala eventuali allergie e/o intolleranze e la diagnosi. Informa, altresì, adeguatamente il paziente sulle indicazioni all'intervento, i vantaggi attesi e i possibili rischi, acquisendone un iniziale consenso e riportandone nota nel certificato di ricovero. Sempre il chirurgo compila il modulo di prericovero, indicando come grado di urgenza "A" e, se trattasi di neoplasia del colon, comunica già al paziente una data di possibile intervento. Nel caso di carcinoma del retto la data del possibile intervento rimane subordinata alla valutazione GIC. Completata la procedura di prericovero, al paziente viene confermata con debito anticipo la data dell'intervento.

Gli si lasciano le istruzioni sull'igiene personale, sospensione di eventuali terapie anticoagulanti o antiaggreganti e sulle modalità per eseguire a domicilio, nelle 48 ore antecedenti l'intervento, la preparazione meccanica del colon con glicopolietilene o similari, se deve essere sottoposto a emicolectomia sinistra o resezione anteriore del retto. Per interventi del colon destro non è richiesta alcuna preparazione intestinale. Tutte queste fasi, se il paziente lo desidera, possono avvenire anche alla presenza di suoi familiari o di persone da esso indicate.

### 2.1.5. PROTOCOLLO ERAS

Se il paziente ha le caratteristiche, può essere proposto per il protocollo ERAS. Il protocollo ERAS, Enhanced Recovery After Surgery, ha lo scopo di assicurare un recupero postchirurgico ottimale, un precoce ritorno alla propria vita familiare e un recupero tempestivo delle proprie attività quotidiane. Esso trova applicazione per tutti i pazienti candidati a chirurgia resettiva coloretale per patologia benigna o maligna, sia con approccio open che videolaparoscopico. Se il paziente accetta di aderire al Protocollo ERAS, ha luogo un counseling preoperatorio che prevede un momento di incontro tra il paziente stesso e un team multidisciplinare costituito da: chirurgo, anestesista, dietologo e infermiere).

### 2.1.5. RISTADIAZIONE PRE-INTERVENTO CHIRURGICO (limitatamente al carcinoma del Retto)

I pazienti che hanno eseguito RT  $\pm$  CT neoadiuvante vengono sottoposti, dopo un intervallo di 6-8 settimane dal termine del trattamento, agli esami di restaging atti a

valutare la risposta al trattamento:-Esame clinico con esplorazione rettale;-RM pelvica;-Rivalutazione chirurgica.

## 2.2.RICOVERO IN ELEZIONE, ASSISTENZA INFERMIERISTICA E TRATTAMENTO CHIRURGICO (Flow-chart, Tab. 2)

Ricovero il pomeriggio prima della data prevista per l'intervento. Il paziente, all'arrivo, è accolto dall'infermiere che compila anche la cartella infermieristica e gli assegna il letto di degenza. La valutazione infermieristica del paziente e la stretta collaborazione con il clinico sono fondamentali per una corretta impostazione dell'iter terapeutico. Durante il periodo del ricovero il ruolo dell'infermiere è fondamentale in tutte le fasi come supporto al paziente e ai suoi familiari, per facilitarne il percorso e il rapporto con il personale medico. Il medico di reparto visita il paziente, redige la cartella e, dopo avere nuovamente e adeguatamente informato il paziente e, solo se questi lo desidera, anche i suoi familiari, ne acquisisce il consenso scritto su apposito modulo personalizzato, ponendo particolare attenzione all'eventuale necessità della stomia.

Se l'emocromo presenta normali parametri, non sono predisposte in previsione dell'intervento sacche di sangue, tranne che l'intervento non sia programmato per via VLS, ma è richiesto il consenso a eventuali trasfusioni, annotando eventuali specifici dinieghi per motivi etici o religiosi. Il paziente completa la preparazione all'intervento secondo la procedura e, se previsto il confezionamento della stomia, effettua un'appropriata valutazione da parte dell'infermiere enterostomista.

Modalità operativa per l'uso della profilassi antibiotica e della malattia tromboembolica. Gli infermieri di reparto, prima che il paziente sia portato in sala operatoria, somministrano la profilassi antitrombotica con EBPM, come da prescrizione medica nella Scheda Terapeutica Unica (STU), e applicano le calze

antitrombo. Prima di iniziare le procedure per l'induzione dell'anestesia, la nursedanestesia somministra la profilassi antibiotica, che è stata inviata dal Reparto di Chirurgia e contrassegnata con etichetta riportante i dati anagrafici e di ricovero del paziente, previo accertamento di prescrizione medica nella STU

### 2.2.1. Intervento

Dalla mezzanotte precedente il giorno dell'intervento chirurgico il paziente osserva il digiuno alimentare, mentre può assumere acqua, in modica quantità, fino a 2 ore prima di andare in S.O. (eccetto che il paziente non segua il protocollo ERAS). L'infermiere verifica e applica la corretta procedura di preparazione del paziente chirurgico. Il paziente è accompagnato in S.O. con la sua cartella clinica che include la STU e la CheckList.nPosizione del malato sul letto operatorio

Il paziente assume una posizione supina, con decubito dorsale, su lettino operatorio snodabile. Completata l'induzione dell'anestesia generale, si posiziona catetere vescicale e sondino nasogastrico. In caso di intervento al colon sinistro, elettivamente eseguito in videolaparoscopia (VLS), le gambe devono essere divaricate, leggermente flesse sulle ginocchia, in modo tale che l'ano sia accessibile, e il braccio destro addotto. Va posto, inoltre, uno o due reggispalle per evitare che il malato scivoli durante la posizione di Trendelenburg, oltre a fissare le gambe e le braccia. Le manovre di posizionamento del malato sul letto operatorio vengano seguite personalmente dal chirurgo operatore. Intervento chirurgico Asportazione del tumore con adeguato tratto di tessuto sano e congruo numero di linfonodi loco-regionali (almeno 12) ai fini di completamento della stadiazione. La scelta del tipo di intervento chirurgico, videolaparoscopico elettivamente o laparotomico, dipende

dalla diffusione e dalla localizzazione del tumore:Trattamento chirurgico radicale del colon

a)emicolectomia destra (elettivamente VLS): 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. Può essere 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, preferibilmente negli anziani, dopo l'emergenza dell'arteria colica di sinistra e della vena mesenterica;

d)sigmoidectomia (elettivamente VLS): con legatura dei vasi sigmoidei all'origine o, preferibilmente negli anziani, dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'emergenza della colica di sinistra.

Trattamento chirurgico radicale del rettoIn 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 o almeno fino a 5 cm dal margine distale del tumore, mantenendo integra la capsula mesorettale, con il risparmio anatomico delle strutture nervose (nervesparing) e salvataggio degli sfinteri (sphinctersavingprocedures). Il margine distale di sicurezza è indicato in 2 cm, ma si tende a considerare utile anche un margine di solo un cm;

f)Amputazioneaddomino (VLS) - perineale del retto sec. Miles con confezionamento di colostomia definitiva: quando la neoplasia è a ridosso degli sfinteri o addirittura li infiltra;

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

2.2.2. Valutazione anatomopatologica sul pezzo operatorio. Il chirurgo, applicando la procedura aziendale per la "raccolta, conservazione, trattamento e trasporto del materiale di un campione istologico", compila la richiesta con i dati anagrafici del paziente, il reparto e l'ospedale di provenienza, la descrizione del pezzo operatorio, l'intervento eseguito, le notizie cliniche, il quesito diagnostico e la firma leggibile. I campioni multipli sono identificati, sia sulla richiesta sia sul contenitore, mediante numerazione progressiva. Il pezzo operatorio viene inviato "a fresco". I tempi medi di refertazione sono di circa 8 giorni. Il referto anatomo-patologico comprende, oltre la diagnosi (compatibilmente col materiale in esame), i dettagli diagnostici macroscopici e microscopici previsti dalla check-list redatta secondo le Linee Guida per la diagnostica anatomo-patologica del carcinoma coloretale come da protocolli raccomandati dalla Rete Oncologica

2.2.3. Post intervento In presenza di importanti comorbilità o se la durata dell'intervento è elevata o se si rilevano problemi di tipo anestesilogico o di risveglio, il paziente viene trasferito dalla S.O. nell'Area di Terapia Intensiva

Rianimatoria. A condizioni stabilizzate o qualora il trasferimento in Rianimazione non fosse ritenuto necessario, il paziente ritorna in reparto (a Ivrea nell'Area di alta-media assistenza chirurgica) per effettuare la degenza post-operatoria che ha una durata media, in assenza di complicanze, di circa 7-10 giorni e durante la quale, tra l'altro, sono effettuati:-esami ematochimici di controllo;-valutazione del dolore (Acute Pain Service) e analgesia secondo protocollo;-mobilizzazione e riabilitazione precoce del paziente. Il paziente a cui si applica il protocollo ERAS segue il percorso previsto.

2.2.4. Modalità operative per la gestione stomiaL'infermiereenterostomista 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. Servizio per la Cura della Stomia a cui accedono i pazienti successivamente alla dimissioni e dove vengono prescritte le forniture protesiche e valutati gli eventuali problemi insorti nella cura della stomia

#### 2.2.5. Dimissione

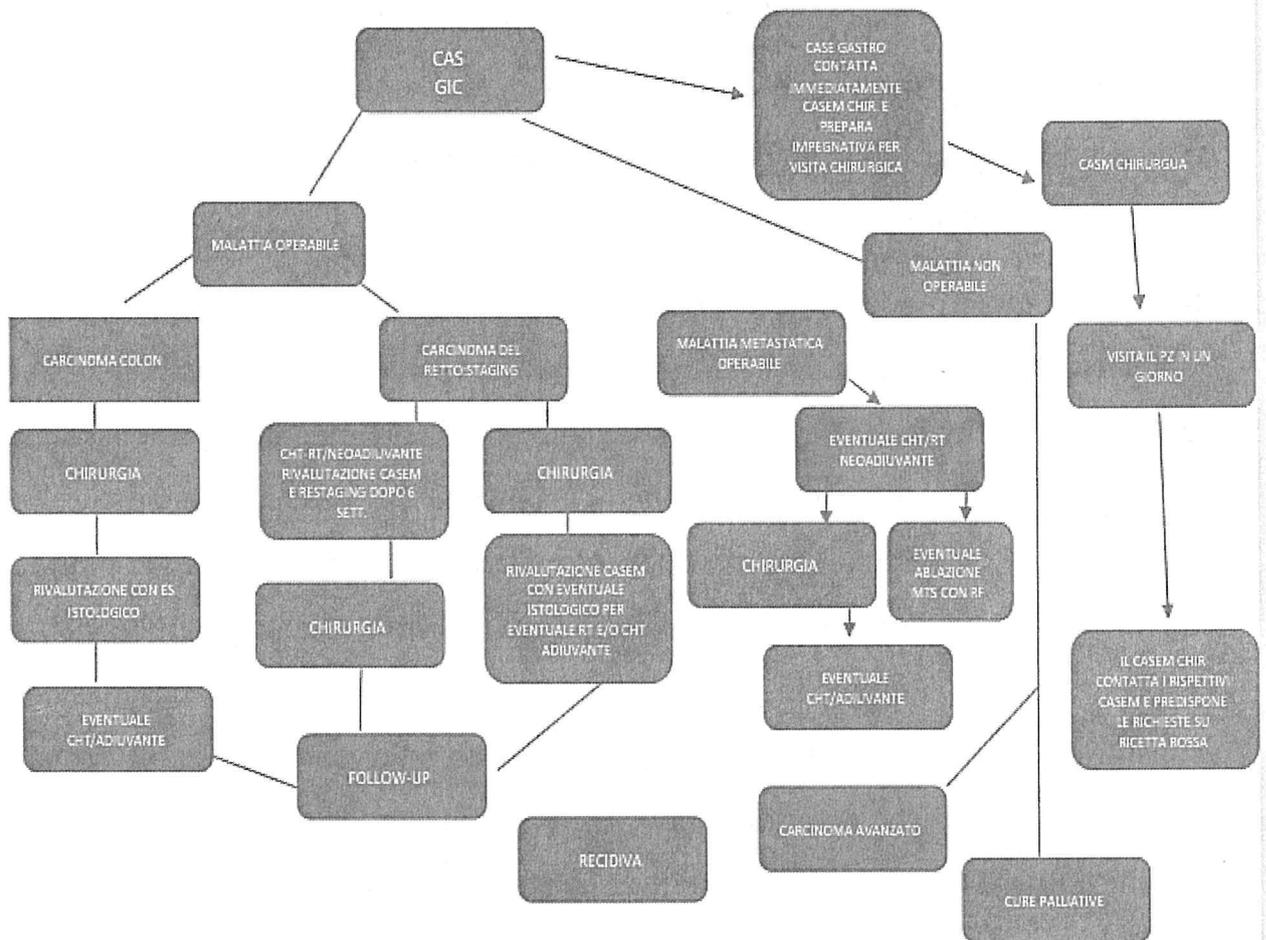
All'atto della dimissione viene compilata e consegnata al paziente la lettera di dimissione, dove è riportato integralmente l'atto operatorio e dove è anche indicata la data per visita CAS, visita chirurgica di controllo, medicazione e rimozione dei punti di sutura.

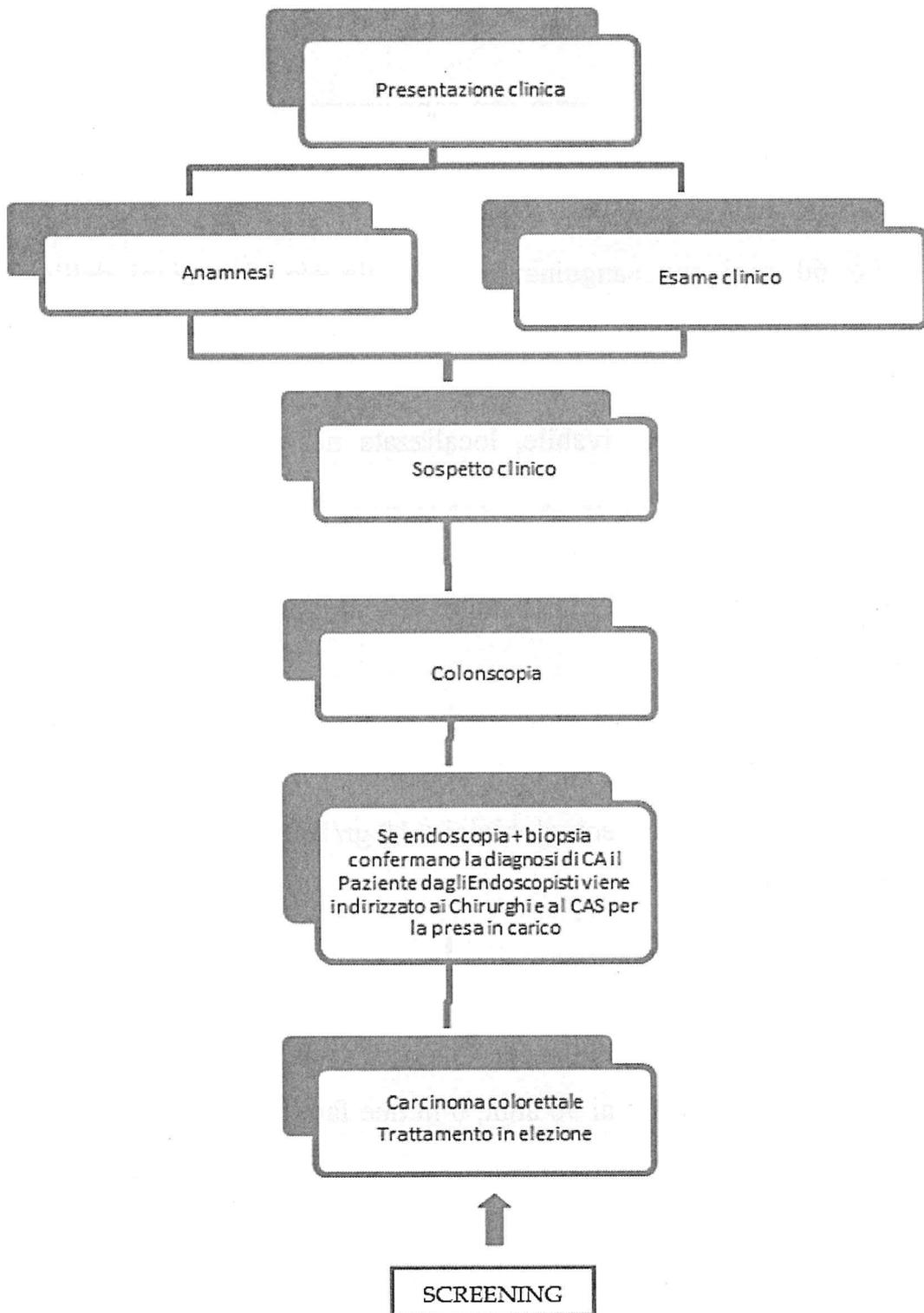
## 2.3.PERCORSO IN EMERGENZA/URGENZA

In Pronto Soccorso il paziente, esegue:-emocromo, glicemia, azotemia, creatininemia, sodiemia, potassiemia, AST, ALT, PT, PTT, numero di dibucaina, colinesterasi, PCR, ECG, Rx torace;-TC addome;-visita chirurgica e anestesiológica.

Qualora il quadro clinico non sia definito, ma a paziente stabilizzato, può essere utile, oltre al posizionamento di un sondino nasogastrico, somministrare Gastrografin a fini catartici con l'intento di

sbloccare il quadro occlusivo e consentire una più accurata diagnostica con l'utilizzo dell'endoscopia digestiva. Il Gastrografin è, infatti, iperosmolare, richiamando liquidi nel lume intestinale, e contiene un agente emulsionante, che riduce la tensione superficiale delle feci, facilitandone l'espulsione. In caso di quadro clinico e diagnostico di occlusione grave: intervento d'urgenza. Asportata la neoplasia, causa dell'ostruzione, si procede con la ricanalizzazione immediata. Qualora, nel caso di neoplasia del sigma-retto, la notevole discrepanza fra i monconi da anastomizzare scongiuro l'anastomosi in un tempo, si esegue un intervento secondo Hartmann con resezione del tratto che determina l'occlusione, chiusura del moncone rettale distale e confezionamento di ano terminale sul discendente. In questo caso, la ricanalizzazione VLS, dopo stadiazione al CAS, viene programmata non prima di tre mesi. Se l'asportazione della neoplasia occludente risulta impossibile o sconsigliabile, stante le gravi condizioni del paziente, si deve prevedere una stomia sul colon o sull'ileo, a monte dell'occlusione. E' possibile, inoltre, preferibilmente nei tumori occlusivi del retto, ma anche in quelli del colon sinistro, risolvere il processo occlusivo tramite il posizionamento endoscopico di stent colico. La procedura è indicata in due situazioni: -palliazione del tumore del colon-retto inoperabile;-risoluzione dell'occlusione e, dopo stadiazione, intervento in elezione.





## **Iter diagnostico per pazienti con sospetta neoplasia colon rettale**

In caso di sospetto di neoplasia del colon o del retto (CRC) e in presenza di criteri di alta predittività, il medico di medicina generale (MMG) o lo specialista che opera all'interno della struttura ospedaliera consiglia di eseguire direttamente la colonscopia. I criteri di alta predittività sono:

1. Soggetti di età  $\geq 40$  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.
2. Soggetti di  $\geq 60$  anni con sanguinamento rettale e/o alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) persistenti da almeno 6 settimane.
3. Soggetti con una massa obiettivabile, localizzata nei quadranti addominali inferiori di destra, di sospetta pertinenza del grosso intestino indipendentemente dall'età.
4. Soggetti con una massa rettale palpabile (endoluminale e non pelvica) indipendentemente dall'età.
5. Uomini con riscontro di anemia sideropenica con valori emoglobinici  $\leq 11$  gr/100 mL, non giustificabile (es: nota microcitemia).
6. Donne in menopausa con valori emoglobinici  $\leq 10$  gr/100 mL non giustificabili in altro modo
7. Soggetto di qualunque età e sesso, con riscontro di sangue occulto fecale positivo
8. I soggetti a elevato rischio per familiarità (diagnosi di tumore del colon o retto in un parente di I grado di età  $<$  ai 50 anni, o in due familiari consanguinei di I grado), anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un ambulatorio di screening dei tumori eredo-familiari, per una valutazione del rischio e la programmazione degli accertamenti e delle misure di sorveglianza appropriati, 10 anni prima del caso indice.

Nel caso l'esame endoscopico risulti negativo per neoplasia la persona sarà indirizzata al percorso, screening o altro, più idoneo alla sua condizione clinica come previsto dalle linee guida più attuali.

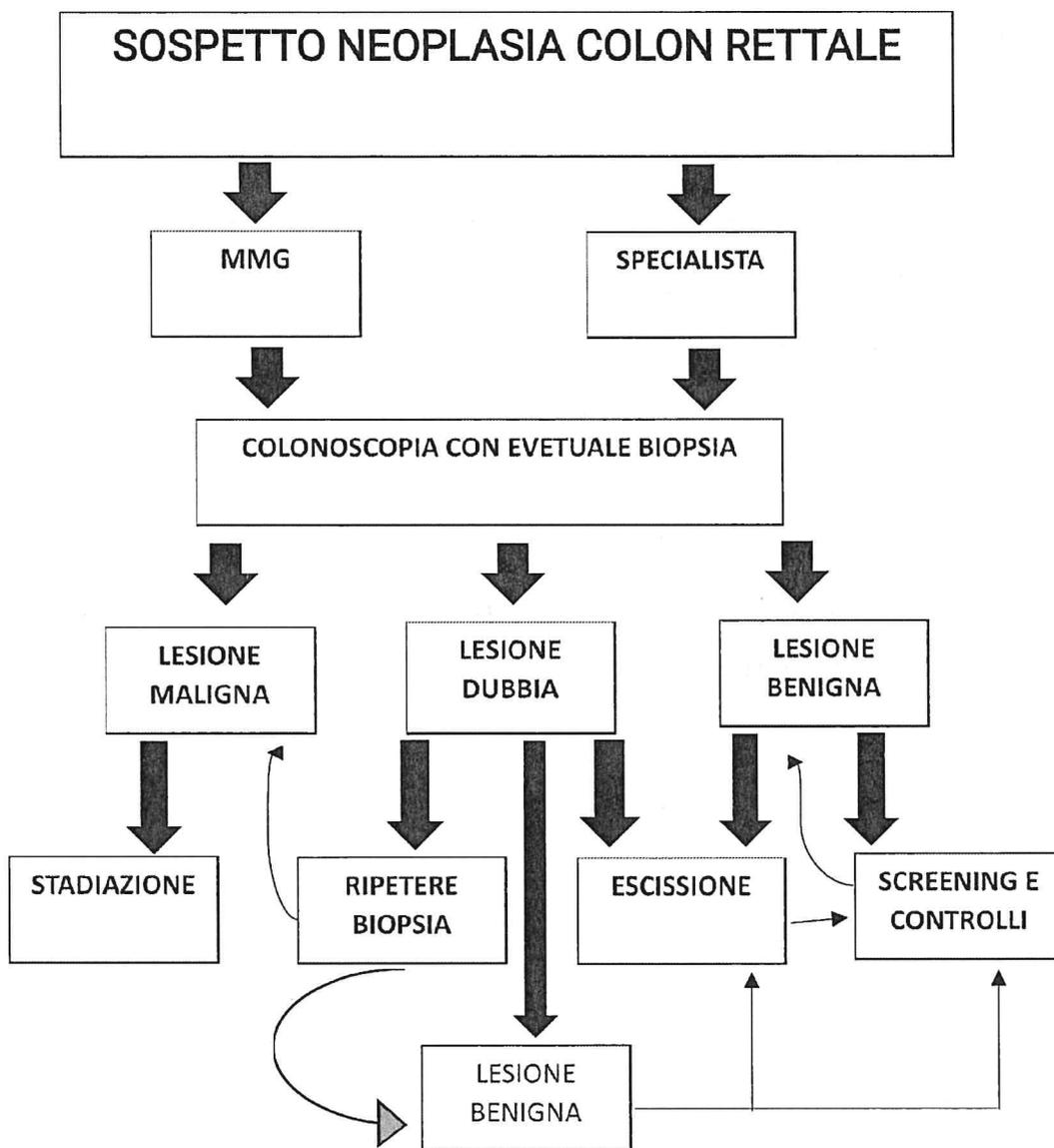
I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti (ripetizione della biopsia) che saranno ritenuti più opportuni caso per caso, se gli stessi risultino negativi per malignità il paziente sarà indirizzato a un percorso di screening o di follow-up.

Nel caso l'esame endoscopico confermi il sospetto di malignità il paziente sarà inviato all' Ambulatorio di Chirurgia/Oncologia che provvederanno a presentare il caso al GOM per gestione diagnostico-terapeutica.

L'esame istologico dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni dalla procedura endoscopica.

In caso di presenza di neoplasia colo-rettale stadio 0, laddove il trattamento endoscopico è stato curativo il paziente verrà avviato direttamente dall'endoscopista a solo Follow up endoscopico.

**Flow chart: Percorso diagnostico per pazienti con sospetta neoplasia colon-rettale**



# TEMPISTICA OTTIMALE

## *ANATOMIA PATOLOGICA*

- **Biopsia:** 5 giorni lavorativi
- **Esame istologico:** 10 “ “

## *GASTROENTEROLOGIA*

- **RCS:** 4 giorni lavorativi

## *GENETICA*

- **DPYD:** 3 giorni lavorativi
- **RAS:** 7 “ “

## *CHIRURGIA*

- **Visita chirurgica:** 1-2 giorni lavorativi
- **intervento chirurgico:** entro 7 giorni lavorativi

## *ONCOLOGIA*

- **CT:** 10 giorni lavorativi

## *RADIOLOGIA*

- **TC:** 2 giorni lavorativi
- **RMN:** 3 “ “

## *RADIOTERAPIA*

- **RT:** 7 giorni lavorativi

## *AGENDA ESCLUSIVA ‘PERCORSO COLON/RETTO’*

## Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con neoplasia colon-rettale accertata

Una volta accertata la diagnosi istologica e stabilito lo stadio clinico di malattia, avviene la programmazione terapeutica personalizzata per ogni singolo paziente nell'ambito della discussione multidisciplinare (chirurgo, oncologo medico, radioterapista, radiologo). I professionisti che compongono il PDTA definiranno il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e si faranno carico del paziente affetto da tumore colon-rettale per i propri ambiti di competenza specialistica.

Per la stadiazione la classificazione attualmente in uso è TMN-AJCC 2017.

La classificazione secondo Dukes modificata secondo Astler-Coller è ormai desueta. Si raccomanda di utilizzare la classificazione TNM-UICC 2009.

Classificazione TNM-UICC 2009

CLASSE	DESCRIZIONE
TX	Tumore primitivo non definibile
T0	Tumore primitivo non evidenziabile
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria [comprende cellule tumorali confinate all'interno della membrana basale ghiandolare (intraepiteliale) o della lamina propria (intramucosa) che non raggiungono la sottomucosa]
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 e perirettali non ricoperti da peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
T4a	Tumore che perfora il peritoneo viscerale
T4b	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture
NX	Linfonodi regionali non valutabili
N0	Non metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N1a	Metastasi in 1 linfonodo
N1b	Metastasi in 2-3 linfonodi
N1c	Depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali

CLASSE	DESCRIZIONE
N2	Metastasi in 4 o più linfonodi regionali
N2a	Metastasi in 4-6 linfonodi
N2b	Metastasi in 7 o più linfonodi
MX	Metastasi a distanza non accertabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Metastasi a distanza
M1a	Metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali)
M1b	Metastasi in più di un organo o nel peritoneo

#### Suddivisione in stadi

STADIO	DESCRIZIONE
Stadio 0	Tis N0M0
Stadio I	T1N0M0
	T2N0M0
Stadio IIa	T3N0M0
Stadio IIb	T4aN0M0
Stadio IIc	T4bN0M0
Stadio IIIa	T1-2, N1a-c, M0
	T1, N2a, M0
Stadio IIIb	T3, T4a, N1a-c, M0
	T2-3, N2a, M0
	T1-2, N2b, M0
Stadio IIIc	T4a, N2a-b, M0
	T3, N2b, M0
	T4b, N1-2, M0
Stadio IVa	Ogni T, ogni N, M1a
Stadio IVb	Ogni T, ogni N, M1b

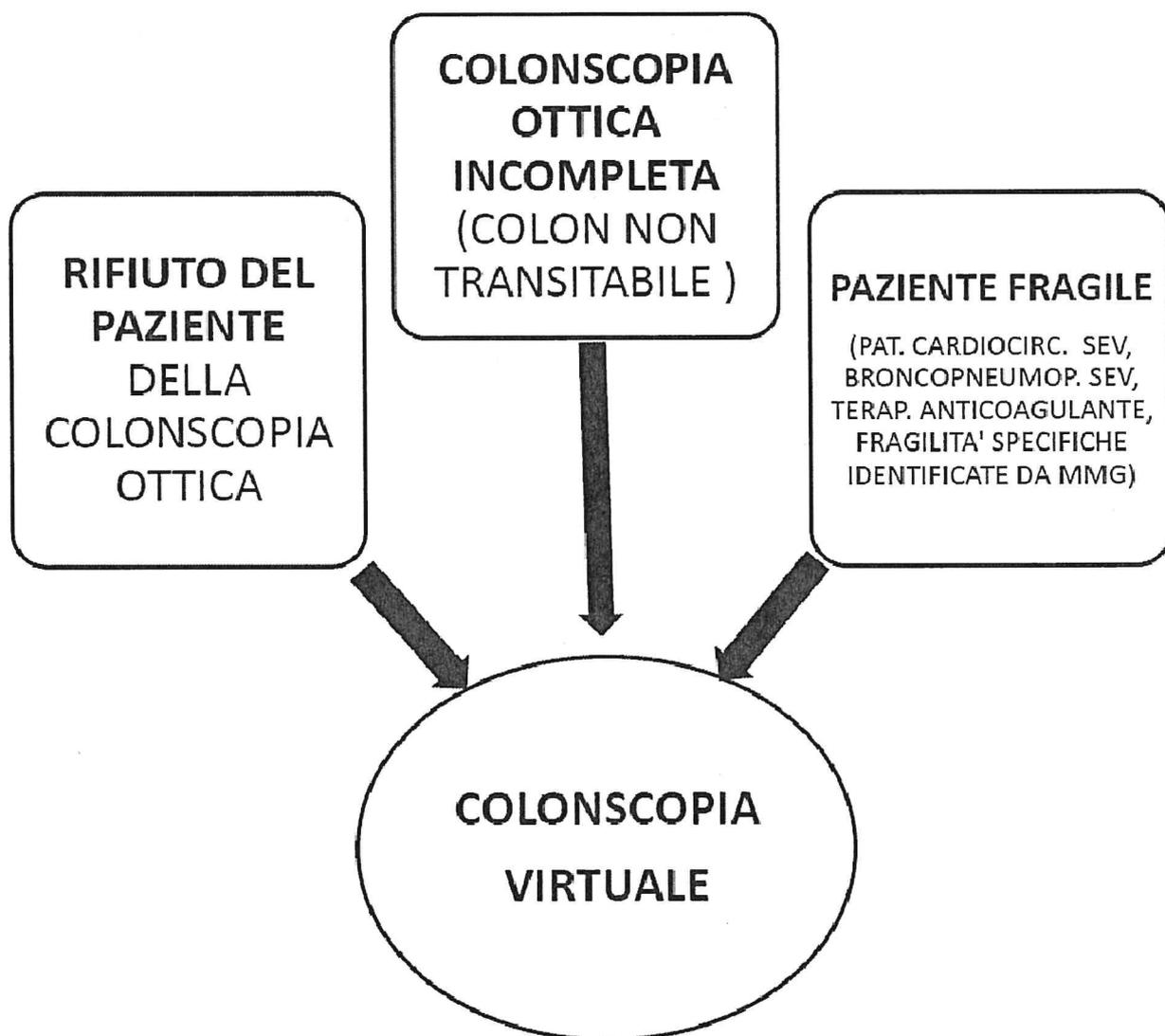
**Nel caso di diagnosi istologica di neoplasia del colon e del retto intraperitoneale il paziente sarà sottoposto ad:**

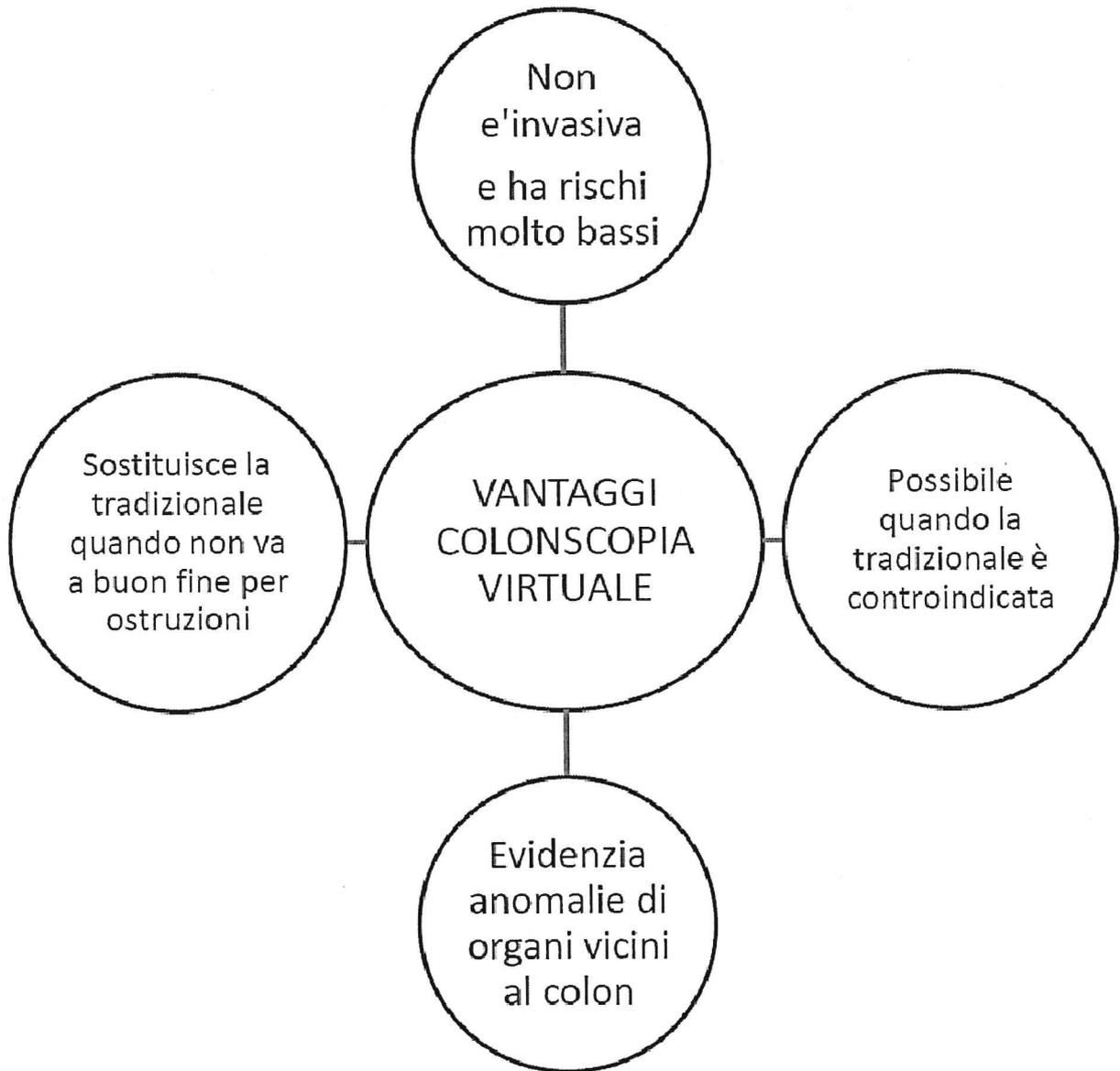
- anamnesi;
- esame obiettivo;
- esami ematochimici di routine;
- dosaggio dei marcatori tumorali sierici (CEA e Ca19.9);

## ***SCREENING RADIOLOGICO e SOSPETTO CLINICO***

TC colon (colonscopia virtuale) Valida alternativa alla colonscopia tradizionale grazie al recente miglioramento della sensibilità della TC e lo sviluppo di software dedicati all'analisi dell'immagine, la TC colon (colonscopia virtuale) trova indicazione nei casi di scarsa tollerabilità o netto rifiuto del paziente a sottoporsi a colonscopia tradizionale, colonscopia tradizionale incompleta (al fine di escludere tumori sincroni in pazienti con patologia neoplastica non transitabile dall'endoscopia), presenza di importanti comorbidità. Se eseguita da radiologi esperti, può essere accurata come la colonscopia tradizionale nell'individuazione di polipi (diametro minimo di 6 mm) e di tumori (oltre che di patologia diverticolare); anche se non consente l'asportazione del polipo né la biopsia, permette, tuttavia, una stadiazione locoregionale immediata in quanto vengono visualizzate le strutture esterne al colon. Nella nostra U.O. si impiega un apparecchio Scanner TC 64 slices con acquisizioni di immagini poi rielaborate dal radiologo attraverso navigazione endoluminale virtuale con analisi della superficie interna del colon. Previa preparazione, al paziente viene somministrato per via orale un mezzo di contrasto iodato (Gastrografin) diluito in 1 lt d'acqua al fine di marcare eventuali residui fecali. Dopo circa 3 ore dalla somministrazione, viene fatto accomodare in sala TC e distendere sul lettino con esecuzione di Buscopan, al fine di rendere meglio distensibile il colon, ed insufflazione manuale di aria attraverso una sonda endorettale di piccole dimensioni (è anche presente in commercio insufflatore automatico endorettale di CO<sub>2</sub>). Utilizzando una bassa dose radiante vengono, quindi, effettuate

scansioni a strato sottile prima in posizione prona e poi supina della durata di pochi secondi (circa 10 secondi). L'utilizzo di entrambi i decubiti consente di ottenere una migliore distensione dei diversi tratti colici con differente posizionamento dell'aria, del fluido e di eventuali residui fecali. L'esame termina con la rimozione della sonda rettale con iniziale fuoriuscita di parte dell'aria insufflata; la restante componente aerea verrà eliminata gradatamente e in modo fisiologico dal paziente nella successiva ora dopo l'esame. Inoltre, l'indagine di TC colon (colonscopia virtuale) può essere completata nella stessa seduta da TC con MdC ev quando richiesto, in particolare in caso di stadiazione di patologie del colon già diagnosticate.





## DIAGNOSI e STADIAZIONE

Carcinoma del Colon e del Retto intraperitoneale ( $\geq 10-12$  cm dalla R.A.) • TC torace-addome con MdC<sup>1</sup> (se reperti epatici dubbi, Ecografia epatica con MdC o RM epatica con MdC epatospecifico) • TC cranio con MdC<sup>2</sup> (solo se presenti sintomi o a completamento della stadiazione in caso di malattia metastatica) <sup>1,2</sup>Utile in urgenza nell'individuazione del carcinoma colon-rettale, la TC con MdC è di scelta per la stadiazione TNM ed il follow-up. Nella nostra U.O. si impiega un apparecchio Scanner TC 64 slices. Previa reperibilità di accesso venoso, il paziente viene fatto accomodare in sala TC e posizionato sul lettino. Utilizzando una bassa dose radiante vengono, quindi, effettuate scansioni in apnea inspiratoria, prima e dopo somministrazione per via endovenosa di mezzo di contrasto iodato. Il referto TC si propone di osservare la classificazione TNM.

Carcinoma del Retto extraperitoneale ( $< 10-12$  cm dalla R.A.)

TC torace-addome con MdC (se reperti epatici dubbi, Ecografia epatica con MdC o RM epatica con MdC epatospecifico)

- TC cranio con MdC (solo se presenti sintomi o a completamento della stadiazione in caso di malattia metastatica)

- RMN pelvi

Di scelta nella stadiazione T del carcinoma rettale, la RM pelvi permette di definire la sede della neoplasia, l'estensione longitudinale, la sua distanza ed i rapporti con l'apparato sfinteriale, l'eventuale coinvolgimento della fascia mesorettale (MRF+), i

rapporti con gli organi limitrofi e sede, numero dimensione e caratteristiche dei linfonodi sospetti. Nella nostra U.O. si impiega un apparecchio Scanner MRI 1,5 T. Previa preparazione (una toeletta intestinale 4 ore prima dell'esame, con clistere), il paziente viene fatto accomodare in sala RMN e posizionato sul lettino con utilizzo di bobina di superficie ad alta risoluzione. Sequenze utilizzate: T1 pre e post contrasto, T2 e DWI secondo piani multipli. Il referto RM deve includere:

sede della neoplasia: • distanza del bordo inferiore del tumore dal bordo anale (anal verge [AV] inteso come il margine più esterno del canale anale), e dalla giunzione anorettale (ano-rectal ring [ARR] intesa come la struttura muscolare alla giunzione tra canale anale e retto); • parete interessata (eventualmente utilizzando l'orologio); • estensione longitudinale della neoplasia

stadio T, specificando in particolare: • interessa/non interessa la tonaca muscolare; • estensione nel tessuto adiposo mesorettale (T3), con misura in mm dell'estensione (< 5 mm o > 5 mm); • presenza di gettoni solidi tumorali mesorettali; • eventuale coinvolgimento della riflessione peritoneale (T4a); • eventuale coinvolgimento degli organi limitrofi (T4b); • nei tumori del retto inferiore, coinvolgimento dell'elevatore dell'ano, degli sfinteri e dello spazio intersfinterico. Nello staging non appare indicata la quantificazione dei valori di ADC (DWI non risulta peraltro raccomandata da linea guida nella stadiazione). stadio N, specificando: • numero e sede dei linfonodi del mesoretto (vale il criterio dimensionale riportato dalle linee guida di diametro massimo >5 mm, inteso come asse maggiore; sono fattori più specifici per il coinvolgimento bordi irregolari e segnale disomogeneo); • eventuale presenza di

linfonodi extra-mesorettali (iliaci, otturatori, inguinali), con dimensioni e sede specificata I linfonodi di dimensioni inferiori a 3 mm non sono adeguatamente caratterizzabili con la RM e il 15% di essi può essere sede di malattia. La DWI e le sequenze GRE T1 dopo infusione di mdc, possono aiutare nella ricerca dei linfonodi, meglio visibili rispetto alle sequenze T2 pesate. fattori prognostici: • EMVI (presente/dubbia/assente): la risonanza possiede una bassa sensibilità ma un'alta specificità (94%), per l'identificazione dell'invasione vascolare extramurale di malattia. Essa correla con una prognosi peggiore (EMVI +: sopravvivenza a 3 anni: 34%); riportare la distanza minima tra il tumore (sia esso in T, N, EMVI) e la fascia mesorettale (specificandone la sede): - MRF+ se la distanza tra la fascia e il tumore è < di 1 mm, - MRF- se tale distanza è > 1 mm [17] per la definizione dei margini di resezione circonfenziale (CMR);

< di 1 mm, - MRF- se tale distanza è > 1 mm [17] per la definizione dei margini di resezione circonfenziale (CMR); infine descrivere lo Staging Radiologico: MR T... N... MRF +/- EMVI+/-

## **IL COUNSELING ONCOGENETICO PRE-TEST**

Nella fase di *counseling* oncogenetico pre-test sono previsti:

- ✓ raccolta dell'anamnesi personale e familiare oncologica
- ✓ inquadramento clinico di sindromi tumorali ereditarie, mediante criteri clinici validati;

- ✓ stima della probabilità *a priori* di mutazioni, attraverso l'impiego di modelli probabilistici;
- ✓ informazione circa i possibili risultati del test genetico, discussione delle implicazioni del risultato del test genetico sul piano clinico preventivo e/o terapeutico, discussione dei vantaggi e limiti del test genetico;
- ✓ discussione circa le diverse implicazioni del test genetico per i familiari sani.

Nel CCR, per individuare tutte le possibili sindromi di Lynch nei pazienti di nuova diagnosi è necessario:

1. In caso di test in **immunoistochimica disponibile** presso la **UOC di Anatomia Patologica**: si raccomanda la determinazione immunoistochimica dell'espressione delle proteine codificate dai geni del MisMatch Repair (MMR) su tutti carcinomi del colon-retto invasivi, come test di screening per l'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch. L'analisi prevede l'utilizzo, su sezioni di campioni tumorali fissati in formalina ed inclusi in paraffina, di un pannello composto da quattro anticorpi (anti-MLH1, anti-MSH2, anti-MSH6 e anti-PMS2) diretti contro le proteine codificate dai geni MMR. La determinazione immunoistochimica per MMR deve essere effettuata e refertata in non più di 48 ore, e comunque integrata nel referto istologico complessivo (turnaround time: 10 giorni lavorativi). Sulla base del risultato della determinazione immunoistochimica per proteine MMR si procederà all'esecuzione di ulteriori test diagnostici:
  - in caso di espressione delle proteine codificate dai geni del MMR, non sono richiesti test aggiuntivi;
  - la mancata espressione di MSH2, MSH6 o PMS2 è considerata sospetta per diagnosi di sindrome di Lynch e rende necessaria la consulenza genetica presso la UOSD di Genetica Medica e il test per l'analisi di varianti patogenetiche germinali nei geni del MMR;

- la mancata espressione di MLH1 (+/-PMS2-) può caratterizzare sia la sindrome di Lynch che i carcinomi del colon-retto sporadici e rende necessaria l'analisi presso la UOSD di Genetica Medica della ipermetilazione di MLH1 e la ricerca della mutazione V600E di BRAF; in assenza di ipermetilazione di MLH1 e della mutazione V600E di BRAF, il paziente dovrà essere avviato alla consulenza genetica pre-test presso la UOSD di Genetica Medica, che valuterà la opportunità della esecuzione del test genetico
- in caso di espressione immunoistochimica dubbia (eterogeneità di espressione, perdita focale di espressione) si raccomanda l'esecuzione presso la UOSD di Genetica Medica del test di determinazione dell'instabilità dei microsatelliti (MSI). In caso di perdita focale di espressione delle proteine codificate dai geni MMR, può essere indicata la microdissezione di tali aree per l'analisi MSI. L'analisi MSI si basa sul confronto tra tessuto sano e tessuto tumorale dello stesso paziente ed è effettuata mediante una reazione polimerasica a catena (PCR), e successiva elettroforesi capillare o microfluidica, di diversi loci contenenti ripetizioni nucleotidiche altamente instabili. Tumori con instabilità in due o più microsatelliti sono definiti ad alta instabilità (MSI-H); quelli con un solo microsatellite instabile sono classificati a bassa instabilità (MSI-L); tumori senza alterazioni sono stabili (MSI-S)

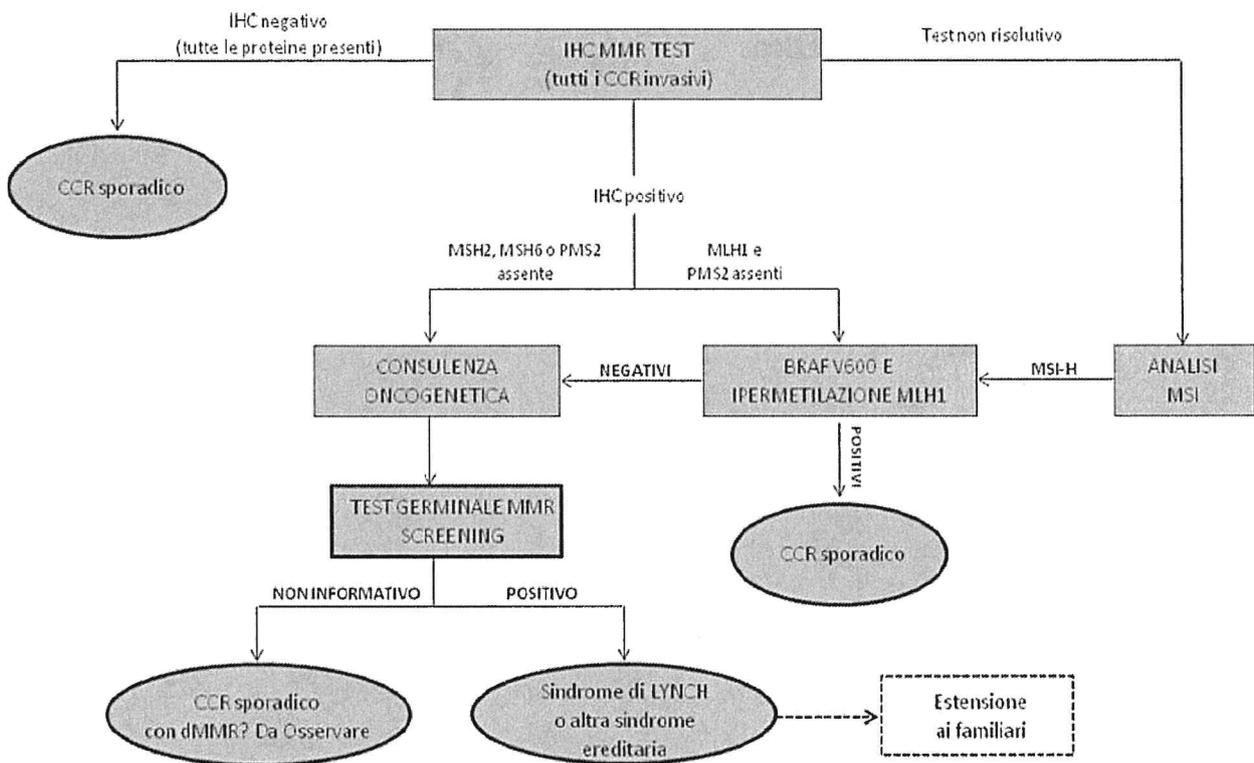
2. In assenza del dato immunoistochimico, per la consulenza genetica dovranno essere inviati alla UOSD di Genetica Medica tutti i soggetti che presentano una anamnesi familiare suggestiva di neoplasia eredo-familiare. La consulenza oncogenetica pre-test prescriverà il test genetico per i soggetti che presentino un pedigree corrispondente ai criteri di Amsterdam II (1, 9, 10):

- Almeno 3 casi di cancro coloretale o HNPCC relati - endometrio, tenue, uretere o pelvi renale- in soggetti in cui almeno uno sia parente di I grado (genitore, fratello/sorella, figlio/a) degli altri due.
- Almeno due generazioni successive devono essere affette
- Almeno un caso deve essere diagnosticato prima dei 50 anni
- I tumori devono essere istologicamente verificati
- La poliposi familiare deve essere esclusa

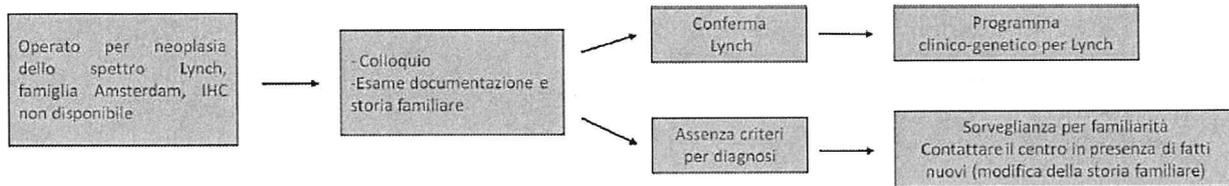
Per i casi di poliposi sarà il fenotipo nei familiari o nel paziente a orientare la richiesta di consulenza genetica.

# FLOW CHART PER ACCESSO PAZIENTI AD INDAGINE GENETICA E CONSULENZA GENETICA

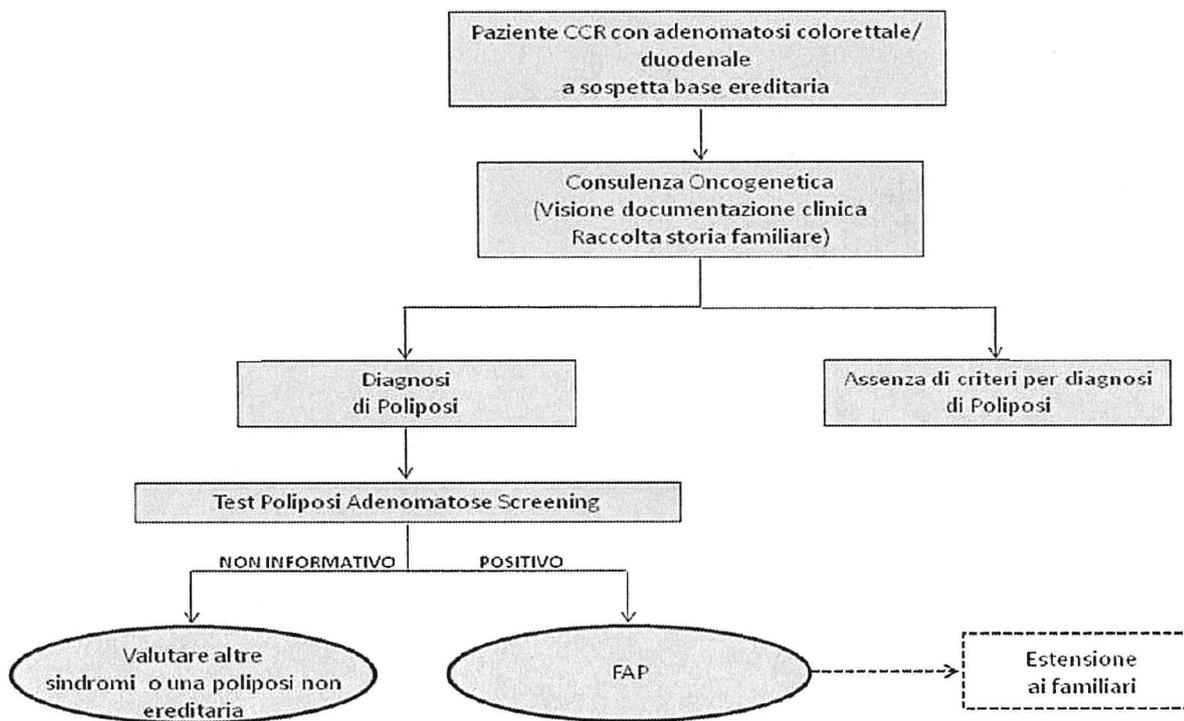
## 1) paziente con IHC disponibile



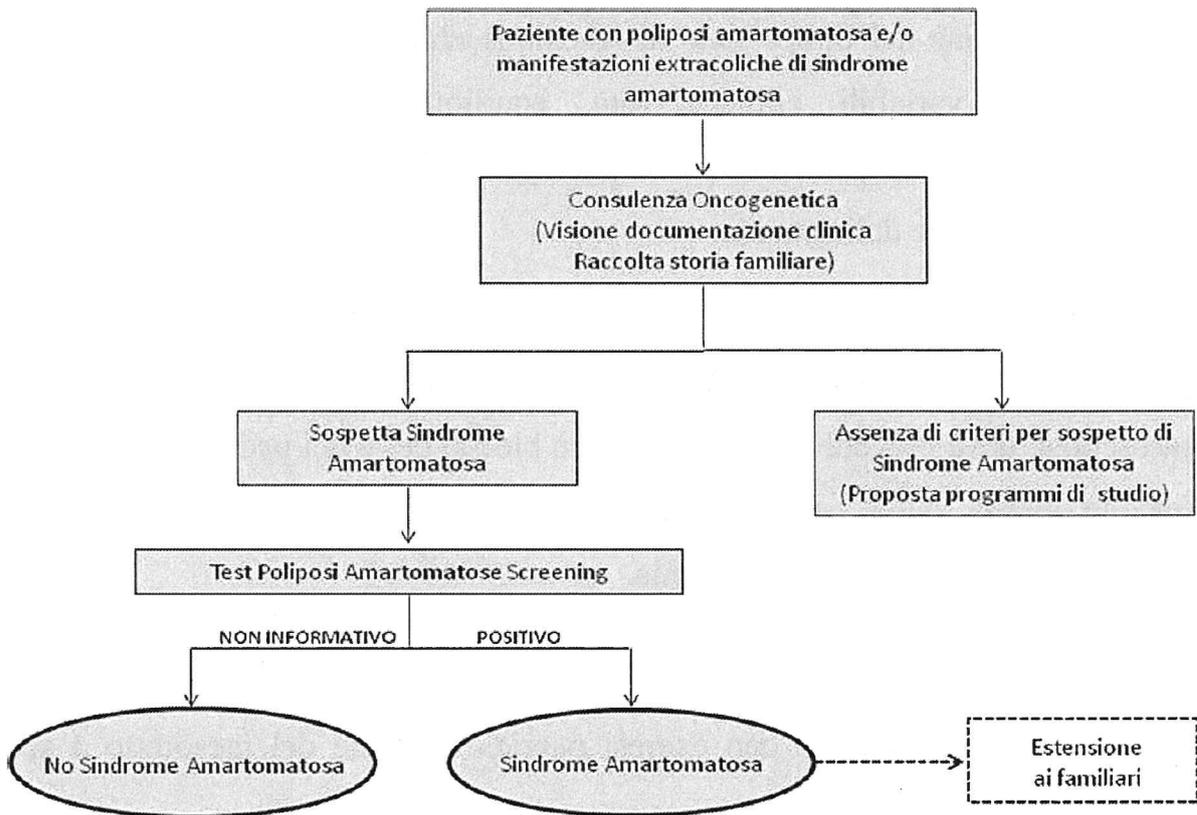
## 2) Pz IHC non disponibile



### 3) PZ CON FAP



#### 4) PZ CON AMARTOMATOSI



## CHIRURGIA

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie del colon e dovrebbe essere eseguita nel minor tempo possibile dalla diagnosi. Il ricovero deve avvenire subito prima dell'intervento chirurgico per ridurre costi ed infezioni. Il tempo di attesa tra diagnosi e ricovero non dovrebbe superare le 4 settimane.

Se il paziente è anche solo potenzialmente candidato ad una stomia deve essere informato prima dell'intervento. La scelta tra colostomia (destra) ed ileostomia rimane in funzione del tipo e sede di resezione chirurgica, durata della stomia (se cautelativa) e variabili cliniche (età, equilibrio idro-elettrolitico, eventuale trattamento adiuvante, ecc.). Nella fase postoperatoria tardiva il paziente deve essere educato alla gestione della stomia.

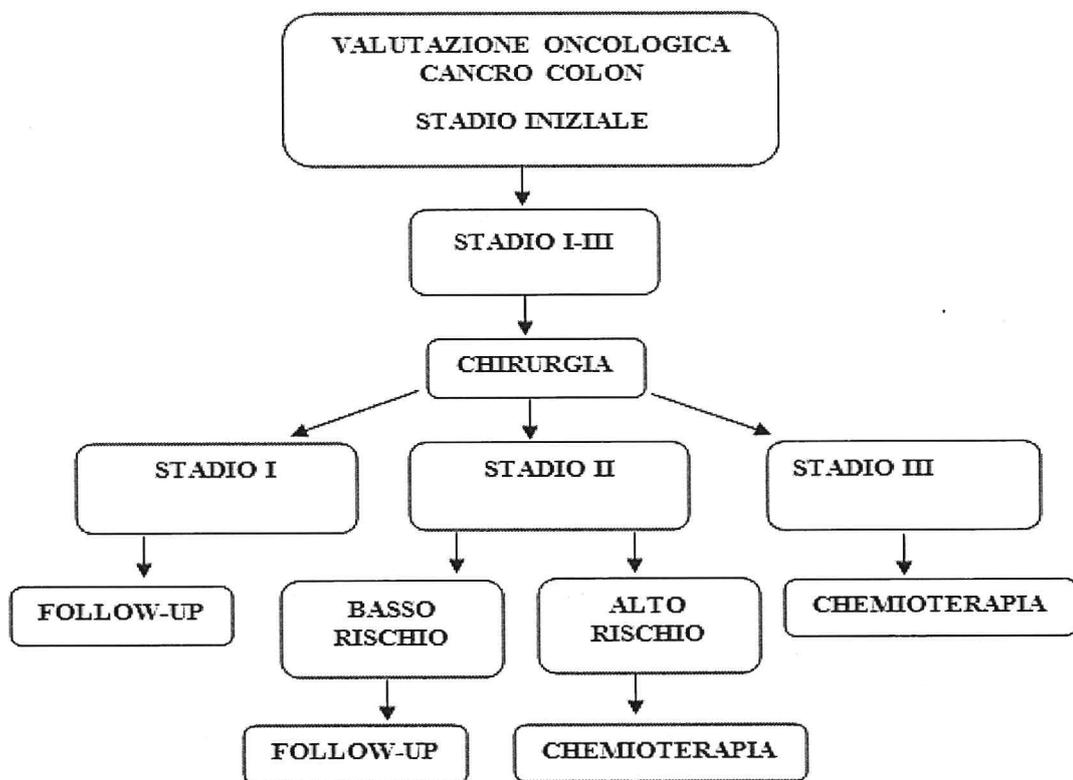
Le tecniche chirurgiche per il carcinoma del colon prevedono la colectomia segmentaria in base alla sede della neoplasia: tale procedura, da effettuare anche in laparoscopia, deve prevedere la rimozione in blocco del o dei peduncoli vascolari con resezione ampia della parte interessata di intestino assicurando l'integrità del mesocolon ed una adeguata linfectomia.

Le opzioni chirurgiche del cancro rettale includono invece:

- la resezione anteriore con exeresi parziale o totale del mesoretto a seconda della sede del tumore;
- la resezione addomino-perineale;
- la escissione locale mediante exeresi transanale tradizionale o con microchirurgia/videoassistita (in casi ben selezionati con basso rischio di metastasi linfonodali mesorettali e/o sincrone).

L'approccio laparoscopico o robotico è opzionale e deve essere utilizzato in centri ad alto volume e con provata esperienza di chirurgia mini invasiva.

Dopo la chirurgia, il paziente verrà sottoposto ad una nuova discussione collegiale per decidere il proseguo terapeutico sulla base della diagnosi istopatologica (pTNM



## Trattamento

**Nei tumori del colon in stadio I e II** di malattia senza fattori di rischio, il paziente proseguirà soltanto con visite di follow up.

Nei pazienti con tumore del colon-retto in stadio **II- MSI**, senza fattori di rischio, può essere eseguito esclusivo follow- up, considerata la miglior prognosi di questo sottogruppo.

**Nei tumori del colon in stadio II** con almeno un fattore di rischio (T4, grading G3, invasione vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, esordio clinico con occlusione/perforazione) e **nei tumori del colon in stadio III**, il paziente è candidabile a ricevere un trattamento postoperatorio precauzionale (chemioterapia adiuvante) al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia.

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

1. XELOX,
2. FOLFOX-4 (in particolare nei casi in cui vi siano condizioni cliniche che non consentano la somministrazione di una terapia orale).

Nei pazienti in cui non si ritenga indicata una terapia di associazione, in particolare nei pazienti anziani o negli stadi **II ad alto rischio** può essere intrapreso un trattamento adiuvante con l'utilizzo soltanto delle fluoropirimidine con capecitabina in monoterapia per 8 cicli o FU/FA per 12 cicli.

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

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

Per le neoplasie del retto intraperitoneale l'approccio terapeutico non si differenzia sostanzialmente da quello dei tumori del resto del colon.

Va precisato che nelle neoplasie del retto e della giunzione sigma-retto con linfonodi positivi o "marginalmente operabili" può essere valutato l'utilizzo della RT(Radioterapia) o CT(chemioterapia)-RT neoadiuvante.

Per quanto riguarda invece le neoplasie del retto extraperitoneale, negli stadi molto precoci (stadio I) o avanzati (stadio IV) le opzioni terapeutiche non si differenziano sostanzialmente da quelle del tumore del colon mentre, per quanto riguarda i tumori localmente avanzati ovvero gli stadi II e III alla stadiazione clinica, il trattamento da considerarsi standard è rappresentato dalla sola radioterapia o dal trattamento combinato chemio-radioterapico preoperatorio (neoadiuvante).

Nella terapia neoadiuvante nello stadio avanzato del retto medio-alto, se il paziente è un soggetto fragile o rifiuta chirurgia, può essere valutato un trattamento RT long course o Rt short course e rivalutazione a 6-8 settimane per eventuale chirurgia minore.

Nella terapia neoadiuvante nello stadio avanzato del retto basso, non a rischio 'Miles', le opzioni terapeutiche prevedono CRT long course e TME (Laparoscopic total mesorectal excision) oppure RT short e TME.

Nella terapia neoadiuvante nello stadio avanzato del retto basso, a rischio 'Miles', le opzioni terapeutiche prevedono CRT long course e TME oppure RT short + CT di consolidamento (CAPOX o FOLFOX4) se necessità di downsizing massimale infine RT short e chirurgia differita se controindicazioni a CT.

Precisamente la CRT LONG COURSE neoadiuvante prevede RT a frazionamento convenzionale, dose 45-50.4 Gy totali in 23-28 frazioni di 1.8 Gy/die, associata a CT concomitante con capecitabina 825 mg/mq bid per os OPPURE fluoro pirimidine (infusione continua di 5 Fluorouracile 225mg/mq/die per tutta la durata della RT)

Mentre la RT SHORT COURSE: RT ipofrazionata, dose 25 Gy, 5 Gy per 5 frazioni.

In caso di tumore primitivo sintomatico per sanguinamento o a rischio di occlusione, la radioterapia short-course può essere la scelta più appropriata.

I pazienti operati, a prescindere dallo stadio iniziale, verranno poi rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il prosieguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica (ypTNM).

Qualora fosse indicata una terapia adiuvante, essa andrà proseguita per 6 mesi complessivi, 4 mesi di terapia post-chirurgica, considerando anche l'eventuale trattamento chemioterapico pre-operatorio.

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

## **RADIOTERAPIA**

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

La radioterapia adiuvante è da considerare per i pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria, con fattori di rischio di recidiva locale: - negli stadi II e III (estensione del tumore a pieno spessore e oltre la parete del viscere/ presenza di linfonodi positivi),specie se:

- non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto
- ci sono margini circonfenziali coinvolti o con infiltrazione tumorale a 1 mm o meno dal margine circonfenziale.

NB La distanza dalla fascia va sempre specificata nel report dell'anatomo-patologo per definire un margine positivo o meno.

- tumori G3 o indifferenziati
- manovre durante l'atto chirurgico
- inadeguata radicalità chirurgica,
- asportazione di un n° non corretto di linfonodi (< a 12) –

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

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

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

**CRT LONG COURSE adiuvante:** RT a frazionamento convenzionale, dose 45-50.4 Gy totali in 23/28 frazioni di 1.8 Gy/die con CT concomitante con FU in infusione continua (5 Fu 225 mg/mq/die) o capecitabina per os (825mg/mq/bid) per tutta la durata della RT.

In alternativa, CRT con tecnica “sandwich” : 3 mesi di CT, seguiti da CRT e completamento della CT.

## **Radioterapia postoperatoria dopo sola escissione locale**

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

- nei pT1 in presenza di fattori di rischio (dimensioni >3 cm, G3, invasione linfovascolare o perineurale o margini positivi, in alternativa ad una radicalizzazione chirurgica
- nei pT2, se escluso intervento di radicalizzazione, sempre). Valutare eventuale associazione con 5FU/capecitabina E' sempre indispensabile prima di dare indicazione a una escissione locale sottoporre il paziente a una RMN pelvica .

## **Radioterapia intraoperatoria (IORT)**

La IORT trova il suo spazio nel trattamento multimodale del carcinoma del retto sia nelle forme localmente avanzate come sovradosaggio su residui macro o microscopici, sia nelle recidive preirradiate o meno, come terapia di consolidamento nei casi favorevoli (asportabili) o come puro trattamento palliativo. La IORT nella patologia rettale viene utilizzata nel 90% dei casi come sovradosaggio sul letto tumorale, con una dose compresa tra i 10 e i 20 Gy, in dipendenza dell'eventuale residuo patologico e, solo nel 10%, come trattamento esclusivo, con dosi anche superiori ai 20 Gy. Negli stadi II e III delle neoplasie rettali, con elevato rischio di residuo di malattia, le evidenze degli studi condotti confermano che la IORT può favorire il controllo locale della malattia (nel 60%-90% dei pazienti). Viene pertanto prescritta, come boost, in combinazione con la radioterapia a fasci esterni, associata o meno alla chemioterapia. I dati clinici disponibili sembrano quindi dimostrare che la IORT è in grado di ridurre i tassi di recidiva locale, senza provocare una importante tossicità aggiuntiva.

## **Radioterapia palliativa**

La radioterapia palliativa è da considerare nei pazienti inoperabili, nella malattia macrometastatica e nelle recidive pelviche. Obiettivi: o riduzione del dolore loco-regionale (da compressione e/o infiltrazione)/riduzione del sanguinamento, si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 20-24 Gy/die in 5-6 frazioni (4 Gy/fr) o riduzione della massa neoplastica : 45 Gy (1.8 Gy/die in 25 sedute) +/- CT. E' sempre opportuna una rivalutazione della risposta entro 3 settimane dal termine della RT perchè in taluni casi per la radioterapia del carcinoma del colon-retto la RP è tale da rendere possibile o una resezione chirurgica nel pz senza mts (v. RT preoperatoria), oppure la prosecuzione della RT con un sovradosaggio (boost di 10-20 Gy). o trattamento delle metastasi sintomatiche (osse, polmonari, encefaliche) si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 20 Gy (4 Gy a fr) o flash antalgico di 8 Gy in seduta unica. Valutare sempre la possibilità di RT stereotassica delle mts cerebrali/polmonari in alternativa alla chirurgia.

## **Tossicità farmacogenetica**

Le fluoropirimidine (5-fluorouracile e il suo profarmaco capecitabina) sono molto utilizzate, da sole o in associazione con altri chemioterapici, in oncologia nel trattamento di molti tumori solidi, come il tumore del colon-retto, della mammella e dell'area testa-collo come terapia adiuvante o della malattia metastatica. L'utilizzo di questi farmaci, tuttavia, può essere associato a grave tossicità gastrointestinale ed ematologica. All'interno dell'organismo circa l'80% del 5-fluorouracile viene inattivato a 5-fluoro-diidrouracile (5-FDHU) a opera della diidropirimidina deidrogenasi (DPYD), principale enzima del metabolismo delle fluoropirimidine.

Una carenza nell'attività enzimatica della DPYD e' presente costituzionalmente in un esiguo numero di soggetti portatori di polimorfismi nella regione codificante del

gene; cio' può risultare nello sviluppo di gravi tossicità di grado 3-4 in seguito al trattamento con dosi standard del farmaco. I dati della letteratura scientifica suggeriscono che la genotipizzazione e' un metodo affidabile per identificare i pazienti oncologici a rischio di sviluppare gravi reazioni avverse.

Le analisi vengono eseguite presso la UO di Genetica e la consegna dei risultati avviene di norma entro 8 giorni.

### **Malattia avanzata (stadio IV)**

E' soprattutto in questo stadio che la valutazione multidisciplinare è fondamentale nel definire una strategia comune, attraverso la condivisione della sequenza dei trattamenti e la tempistica degli stessi, più idonea per il singolo paziente. In caso di tumore primitivo colon-rettale poco o per nulla sintomatico, l'approccio in prima istanza è solitamente oncologico con rivalutazione per resezione chirurgica, sia del primitivo che delle metastasi, in base alla risposta evidenziata alla rivalutazione strumentale. In caso invece di tumore primitivo sintomatico (ad esempio per sanguinamento od occlusione), la scelta più appropriata può essere la resezione del tumore intestinale in prima istanza seguita dal trattamento chemioterapico, figura 4. Nei casi di neoplasia in stadio avanzato, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib) ha progressivamente migliorato la sopravvivenza portandone la mediana ad oltre 24 mesi e consentendo in alcuni casi un down staging efficace e tale da rendere operabile la malattia metastatica. Nei casi in cui non sia fattibile un trattamento con intento radicale, l'obiettivo del trattamento sistemico sarà quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza

## MUTAZIONI KRAS E NRAS

La superficie delle cellule riceve continui segnali dall'ambiente circostante. Tali segnali sono ri-trasmessi (trasduzione) all'interno della cellula da appositi recettori, - molecole presenti sulla membrana cellulare - che reagiscono con altre molecole specifiche presenti all'interno della cellula. Il fattore di crescita epidermico (EGF) è uno di questi segnali e l'EGFR, il recettore per l'EGF, è uno di questi recettori. La proteina K-ras che appartiene alla superfamiglia delle GTPasi, svolge, invece, un ruolo nella trasduzione degli stimoli provenienti dai recettori dei fattori di crescita della superficie cellulare. Nelle cellule tumorali, la proteina KRAS è un mediatore indispensabile alla trasmissione degli stimoli che favoriscono lo sviluppo del tumore, contribuendo ad attivare la proliferazione cellulare, a promuovere la crescita di vasi sanguigni che "alimentano" il tumore (angiogenesi) e a ridurre la morte cellulare programmata della cellula tumorale (apoptosi).

Il **Cetuximab** ed il **Panitumumab** sono degli anticorpi monoclonali diretti contro il recettore del fattore di crescita epidermico (EGFR). In presenza di questo farmaco, il segnale di trasduzione scatenato dall'EGFR non si attiva, con conseguente riduzione dello stimolo proliferativo neoplastico. La presenza di mutazioni in punti specifici del gene KRAS ed NRAS sono un fattore predittivo, ormai consolidato, della mancanza di risposta agli anticorpi monoclonali anti-EGFR. Questa informazione svolge un ruolo essenziale nel percorso verso una medicina sempre più personalizzata in base al profilo genetico dei pazienti. Questi farmaci sono oggi, infatti, raccomandati solo per i pazienti con tumore al colon retto metastatico che esprimano l'EGFR e che abbiano il gene KRAS ed NRAS 'wild type', cioè non mutati

La percentuale dei tumori del colon retto che presentano delle mutazioni nei proto-oncogene KRAS e NRAS sono pari a circa il 30-35%. Tali mutazioni coinvolgono, nel

90% dei casi, gli esoni 2, 3 e 4 dei rispettivi geni e comportano l'attivazione costitutiva delle proteine K-ras ed N-ras indipendentemente dai segnali dell'EGFR.

Ne deriva che

- se il gene KRAS e NRAS sono normali (wild-type), la corrispondente proteina oncogenica non è costitutivamente attiva ed il tumore è **sensibile** ai farmaci anti-EGFR
- se il gene KRAS e NRAS sono mutati, la corrispondente proteina oncogenica è costitutivamente attivata ed il tumore è **insensibile** ai farmaci anti-EGFR.

Per tale ragione, nei pazienti con carcinoma metastatico del colon-retto, si raccomanda di effettuare la ricerca dello stato mutazionale del gene KRAS e NRAS, sul tessuto tumorale, prima di decidere il trattamento con anti-EGFR. Presso la Unità Operativa di Genetica Medica è possibile eseguire il test molecolare sul tessuto tumorale conservato in paraffina. Per la esecuzione dell'esame è necessaria impegnativa del SSR da parte dell'oncologo clinico con la dicitura:

- 91.36.5 Estrazione DNA
- 91.10.3 x 7 volte analisi di sequenza del DNA

La scelta del trattamento avverrà quindi in base a:

- caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbilità);
- caratteristiche della malattia (malattia aggressiva vs malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);
- analisi mutazionali (geni KRAS/NRAS e BRAF).
- sede del tumore primitivo

La valutazione iniziale prevede:

- esame clinico
- esami di laboratorio, in particolare crasi ematica, parametri di funzionalità renale ed epatica e markers tumorali (CEA-Ca19.9)
- TC torace/addome con mdc o in alternativa RM

Le condizioni generali e il Performance Status del paziente sono fattori fortemente prognostici e predittivi per l'efficacia della chemioterapia. Sulla base di tali fattori i pazienti vengono classificati in "fit" o "unfit" a seconda della candidabilità a regimi di terapia di combinazione (doppietta o tripletta di farmaci citotossici più eventuale farmaco biologico) o approcci terapeutici meno intensivi.

In funzione del quadro di malattia la modalità di somministrazione dei trattamenti, anche per una più facile gestione in caso di supporto endovenoso domiciliare, viene proposta ai pazienti con malattia avanzata con il posizionamento di un accesso venoso centrale tipo port-a-cath (dispositivo per accesso venoso centrale tramite catetere) o p.i.c.c. (peripherally inserted central catheter).

Si pone indicazione, prima di ogni trattamento sistemico ad una valutazione cardio-oncologica al baseline.

Nei casi di neoplasia in stadio avanzato, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib, trifluridina/tipiracile) ha progressivamente migliorato la sopravvivenza portandone la mediana ad oltre 24 mesi e consentendo in alcuni casi un downstaging efficace e tale da rendere operabile la malattia metastatica.

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

## **Malattia avanzata (stadio IV)**

E' soprattutto in questo stadio che la valutazione multidisciplinare è fondamentale nel definire una strategia comune, attraverso la condivisione della sequenza dei trattamenti e la tempistica degli stessi, più idonea per il singolo paziente. In caso di tumore primitivo colon-rettale poco o per nulla sintomatico, l'approccio in prima istanza è solitamente oncologico con rivalutazione per resezione chirurgica, sia del primitivo che delle metastasi, in base alla risposta evidenziata alla rivalutazione strumentale. In caso invece di tumore primitivo sintomatico (ad esempio per sanguinamento od occlusione), la scelta più appropriata può essere la resezione del tumore intestinale in prima istanza seguita dal trattamento chemioterapico, figura 4. Nei casi di neoplasia in stadio avanzato, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib) ha progressivamente migliorato la sopravvivenza portandone la mediana ad oltre 24 mesi e consentendo in alcuni casi un down staging efficace e tale da rendere operabile la malattia metastatica. Nei casi in cui non sia fattibile un trattamento con intento radicale, l'obiettivo del trattamento sistemico sarà quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza

La scelta del trattamento avverrà quindi in base a:

- caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbilità);
- caratteristiche della malattia (malattia aggressiva vs malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);
- analisi mutazionali (gene RAS e BRAF).
- sede del tumore primitivo

La valutazione iniziale prevede:

- esame clinico
- esami di laboratorio, in particolare crasi ematica, parametri di funzionalità renale ed epatica e markers tumorali (CEA-Ca19.9)
- TC torace/addome con mdc o in alternativa RM

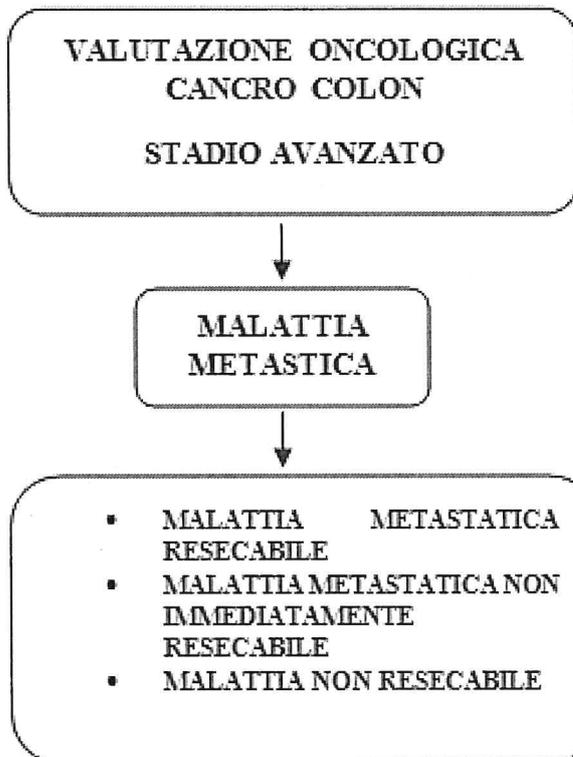
Le condizioni generali e il Performance Status del paziente sono fattori fortemente prognostici e predittivi per l'efficacia della chemioterapia. Sulla base di tali fattori i pazienti vengono classificati in "fit" o "unfit" a seconda della candidabilità a regimi di terapia di combinazione (doppietta o tripletta di farmaci citotossici più eventuale farmaco biologico) o approcci terapeutici meno intensivi.

In funzione del quadro di malattia la modalità di somministrazione dei trattamenti, anche per una più facile gestione in caso di supporto endovenoso domiciliare, viene proposta ai pazienti con malattia avanzata con il posizionamento di un accesso venoso centrale tipo port-a-cath (dispositivo per accesso venoso centrale tramite catetere) o p.i.c.c. (peripherally inserted central catheter).

Si pone indicazione, prima di ogni trattamento sistemico ad una valutazione cardio-oncologica al baseline.

Nei casi di neoplasia in stadio avanzato, l'introduzione nella pratica clinica di nuovi farmaci (oxaliplatino, irinotecan, bevacizumab, cetuximab, panitumumab, regorafenib, trifluridina/tipiracile) ha progressivamente migliorato la sopravvivenza portandone la mediana ad oltre 24 mesi e consentendo in alcuni casi un downstaging efficace e tale da rendere operabile la malattia metastatica.

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



## **Trattamento del tumore primitivo nella malattia metastatica**

Nel caso di carcinoma del colon-retto metastatico all'esordio il trattamento del tumore primitivo in sede va valutato in relazione alla presenza e all'entità dei sintomi associati (sanguinamento/ostruzione):

- inizio della terapia sistemica (primitivo sintomatico)
- resezione chirurgica (sanguinamento o ostruzione)
- colostomia definitiva (ostruzione)
- posizionamento di stent metallici - SEMS (ostruzione)

In caso di tumore primitivo colon-rettale poco o per nulla sintomatico, l'approccio in prima istanza è solitamente sistemico -oncologico con rivalutazione per resezione chirurgica sia del primitivo sia delle metastasi in base alla risposta evidenziata alla rivalutazione strumentale.

In presenza di tumore primitivo stenosante sintomatico va discussa in ambito multidisciplinare la scelta del tipo di approccio sul tumore primitivo, anche in relazione al tipo di terapia sistemica prevista, in particolare all'utilizzo di farmaci antiangiogenetici.

La chirurgia d'urgenza è gravata da significativi tassi di mortalità e morbidità, infatti fino al 40% dei pazienti richiede una colostomia permanente con implicazioni rilevanti sulla qualità di vita e la tolleranza alle terapie sistemiche.

Studi recenti hanno dimostrato che il posizionamento di endoprotesi colo-rettali rispetto alla resezione chirurgica si associa a minore mortalità a 30 giorni, minore tempo di degenza e permanenza in terapia intensiva, minore intervallo per l'inizio della chemioterapia rispetto alla chirurgia.

- **malattia resecabile radicalmente, a basso rischio (tutti i seguenti: metacrona, < 2 segmenti, CEA 200 ng/ml, primitivo pN0):** è possibile soprassedere alla somministrazione di chemioterapia ed effettuare una resezione chirurgica in prima battuta secondo giudizio clinico o discussione multidisciplinare
- **malattia resecabile radicalmente, a alto rischio (almeno uno dei seguenti: sincrona, 3-4 segmenti, CEA >200 ng/ml, primitivo pN+):** può essere proposta una chemioterapia perioperatoria con mFOLFOX6 per 3 mesi prima e 3 mesi dopo l'intervento chirurgico oppure una chemioterapia adiuvante con mFOLFOX6 per 6 mesi dopo l'intervento, secondo giudizio clinico e discussione multidisciplinare.
- **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.

L'obiettivo principale per i pazienti con malattia metastatica potenzialmente resecabile R0 (margini liberi da tumore) è la guarigione.

Nei pazienti con criteri oncologici favorevoli che forniscono informazioni prognostiche sulla DFS e la percentuale di guarigione (es numero di lesioni, presenza o sospetto di malattia extraepatica, metastasi metacrone con lungo intervallo libero da recidiva) e criteri chirurgici favorevoli (resezione R0) la chirurgia upfront e la chemioterapia perioperatoria sono opzioni ugualmente perseguibili con risultati sovrapponibili.

Nei pazienti tecnicamente resecabili con facilità ma con criteri oncologici prognostici più dubbi, la chemioterapia perioperatoria dovrebbe essere il trattamento di scelta (FOLFOX/XELOX per 3 mesi ---> intervento --> FOLFOX/XELOX per 3 mesi, come riportato nello studio EPOC).

I farmaci biologici (anti EGFR o Bevacizumab) non andrebbero utilizzati in questo setting, sulla scorta dei risultati dello studio New EPOC e del consenso del Panel di esperti ESMO.

Nei pazienti con malattia tecnicamente resecabile ma con uno o più fattori prognostici sfavorevoli, con conseguente bassa probabilità di guarigione, vi è incertezza sulla migliore strategia di trattamento e sono proponibili sia:

1. FOLFOX da solo che regimi di combinazione più attivi come doppiette + farmaco biologico;
2. FOLFOXIRI + Bevacizumab.

Nei pazienti radicalmente operati sulle metastasi con fattori prognostici oncologici favorevoli che non hanno ricevuto terapia perioperatoria non c'è forte evidenza dell'utilità di un trattamento adiuvante.

I pazienti affetti da metastasi epatiche e/o polmonari dovrebbero essere considerati candidati a potenziale resezione dopo trattamento sistemico ("terapia di conversione"), anche se ad oggi non esistono criteri consolidati che consentano di distinguere i pazienti per i quali il trattamento avrà valenza palliativa piuttosto che potenzialmente curativa.

Nei pazienti con malattia metastatica potenzialmente resecabile è raccomandato un regime chemioterapico di combinazione correlato ad elevato tasso di risposta e riduzione del volume tumorale ("tumor shrinkage").

La prima rivalutazione strumentale andrebbe effettuata dopo 2 mesi e ripetuta dopo altri 2 mesi.

La rivalutazione dev'essere effettuata regolarmente per impedire il sovratrattamento di pazienti resecabili poichè la massima risposta si ottiene nella maggior parte dei casi dopo 12-16 settimane di trattamento.

Non vi è ad oggi consenso unanime sulla migliore combinazione di trattamento da utilizzare e ad oggi solo pochi studi clinici randomizzati sono disponibili in questo specifico setting.

Gli schemi di scelta nella prima linea prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base al profilo mutazionale e alla sede del tumore primitivo.

- Nei pazienti con tumore RAS wild-type: doppietta di farmaci citotossici (FOLFOX/XELOX/FOLFIRI + Bevacizumab o anti-EGFR, tripletta di farmaci citotossici (FOLFOXIRI + Bevacizumab).
- Nel paziente con tumore del colon destro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di Bevacizumab , rispetto ad anti-EGFR, in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica.
- Nel paziente con tumore del colon sinistro mts RAS wt il trattamento di I linea può prevedere l'impiego di anti-EGFR rispetto a Bevacizumab in associazione a doppietta come prima opzione terapeutica.
- Nei pazienti con tumore RAS mutato è indicata tripletta + Bevacizumab o doppietta + Bevacizumab.

Per i pazienti con Malattia metastatica non resecabile gli obiettivi del trattamento sono rispettivamente:

- citoriduzione
- controllo della malattia e quindi prolungamento della sopravvivenza

I pazienti con malattia metastatica non resecabile, con malattia biologicamente aggressiva o significativamente sintomatica, beneficiano di un trattamento di prima linea associato ad elevata risposta. Le opzioni di trattamento sono:

- Tumori RAS wild type: una doppietta + anti EGFR è preferibile, ma una doppietta + Bevacizumab rappresenta una valida alternativa. Una tripletta +/- Bevacizumab può essere un'alternativa in pazienti selezionati, molto motivati
- Tumori RAS mutato: doppietta + o - Bevacizumab o, in pazienti selezionati e molto motivati, tripletta + o - Bevacizumab

I pazienti vengono sottoposti a rivalutazione ogni 2-3 mesi con biochimica completa, marcatori tumorali e una rivalutazione strumentale con la medesima metodica utilizzata al basale (preferibilmente TC torace-addome con mdc).

Nei pazienti con malattia metastatica non resecabile, con malattia asintomatica, oppure con comorbidità che controindicano regimi di terapia intensiva, l'obiettivo principale del trattamento è il mantenimento del controllo di malattia evitando tossicità sintomatiche.

Dopo terapia di induzione, in caso di buon controllo di malattia e buona tolleranza al trattamento, può essere preso in considerazione di proseguire il trattamento con terapia depotenziata di mantenimento; Fluorouracile + Bevacizumab è la terapia di scelta nei pazienti già in terapia con Bevacizumab.

La durata della terapia di induzione è generalmente di 8-12 cicli in caso di FOLFOX e 6-8 cicli in caso di XELOX.

I pazienti sottoposti a terapia con FOLFIRI possono proseguire con terapia di induzione fino a che si osserva risposta ("tumor shrinkage") e il trattamento è ben tollerato.

Nel caso di trattamento di combinazione con anti-EGFR il ruolo del mantenimento non è ancora ben stabilito, ma la chemioterapia può essere comunque sospesa nel caso di mal tolleranza oggettiva e soggettiva, mantenendo l'anticorpo fino a progressione come da scheda tecnica.

Nel caso di progressione di malattia nel corso della terapia di prima linea o scarsa tolleranza al trattamento, è indicata una terapia di seconda linea.

Nel caso di progressione di malattia durante la terapia di mantenimento, sulla base della risposta precedentemente ottenuta, della sua durata e in assenza di controindicazioni andrebbe attuata una reinduzione con il regime che aveva precedentemente ottenuto un beneficio.

Il fallimento della strategia di prima linea in tal caso è costituito dalla progressione durante il regime di combinazione oppure dall'impossibilità di reindurre a causa di tossicità persistenti.

### **Pazienti "unfit"**

I pazienti "unfit" per qualunque trattamento vengono indirizzati alle cure palliative (BSC).

I pazienti "unfit" per trattamenti intensivi: le opzioni di trattamento comprendono Fluorouracile/capecitabina + Bevacizumab, doppietta a posologia personalizzata; nei pazienti RAS wild-type può essere considerata una terapia con anti-EGFR nel caso in cui si tema che si tratti nell'unica linea di terapia.

### **Pazienti anziani**

Pazienti anziani o con comorbidità che ne condizionano pesantemente le capacità motorie o l'autonomia, hanno una minore probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggiore probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita.

I pazienti anziani "fit" possono trarre da una doppietta + farmaco biologico gli stessi risultati dei pazienti più giovani.

I pazienti anziani unfit per terapie standard di combinazione (con o senza farmaci biologici) possono beneficiare di terapie meno intensive come capecitabina + Bevacizumab o doppiette a posologia personalizzata con dose ridotta di Fluorouracile.

## **Trattamento di seconda linea**

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:

- comorbidità 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 può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (fluoropirimidine +/- irinotecano o oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito) eventualmente in associazione ad un anticorpo monoclonale.

I pazienti naive da Bevacizumab possono essere valutati per trattamento di seconda linea con doppietta + antiangiogenetico.

L'uso di Aflibercept è limitato alla combinazione con FOLFIRI nei pazienti in progressione da regimi a base di Oxaliplatino.

I pazienti che hanno ricevuto Bevacizumab in prima linea possono essere valutati per:

- Bevacizumab "beyond progression", in associazione con doppietta di chemioterapia (a seconda dei farmaci citotossici utilizzati in prima linea).
- Aflibercept in associazione a FOLFIRI per i pazienti che hanno ricevuto oxaliplatino in prima linea.
- Anticorpi anti-EGFR in combinazione con FOLFIRI/irinotecan per pazienti RAS e BRAF wild-type (il beneficio relativo degli anticorpi anti-EGFR nelle linee successive è simile a quello ottenuto in seconda linea).

## Trattamento di terza linea

I pazienti in condizioni generali permissive per ulteriori trattamenti possono essere valutati per terapia di terza linea.

- I pazienti con tumori RAS e BRAF wild-type non precedentemente trattati con anti-EGFR possono essere trattati con Cetuxumab o Panitumumab;
- Cetuximab e Panitumumab sono farmaci egualmente attivi;
- La combinazione di Cetuximab e Irinotecan è più attiva del Cetuximab in monoterapia nei pazienti refrattari ad irinotecan;
- Non c'è evidenza di efficacia dell'utilizzo dell'anticorpo anti-EGFR alternativo in pazienti refrattari ad anti-EGFR;
- Il Regorafenib è raccomandato nei pazienti pretrattati con Fluoropirimidine, Oxaliplatino, Irinotecan, Bevacizumab e, nei pazienti RAS wild-type, anticorpi anti-EGFR;
- Recentemente un agente orale che costituisce la combinazione di trifluridina e tipiracil cloridrato (TAS 102) ha dimostrato di essere efficace ed è stato approvato per l'utilizzo in pazienti affetti da carcinoma del colon-retto refrattario, con beneficio in termini di più sopravvivenza sovrapponibile al Regorafenib, benchè con profilo di tossicità differente;
- Va incoraggiato in questo setting l'arruolamento in ambito di studi clinici.

**VALUTAZIONE ONCOLOGICA  
CANCRO COLON  
STADIO AVANZATO**



**MALATTIA  
METASTICA**



- **MALATTIA METASTATICA RESECABILE**
- **MALATTIA METASTATICA NON IMMEDIATAMENTE RESECABILE**
- **MALATTIA NON RESECABILE**

## **Follow-up per pazienti con pregressa neoplasia colon-rettale**

Nei pazienti con neoplasia colon-rettale sottoposti a trattamento curativo con chirurgia o ad approccio multimodale (radioterapia e/o chemioterapia, chirurgia), è indicato un follow-up oncologico.

Poiché circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni, la durata complessiva del programma di follow up dovrà essere di 5 anni e le tempistiche dei controlli dovranno essere ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi nei due anni successivi.

In particolare nei pazienti con **stadio I** in considerazione del rischio di ricaduta estremamente limitato (oltre il 95% dei casi è destinato alla guarigione con la sola chirurgia), è ragionevole attuare una sorveglianza con soli esami endoscopici ogni 2-3 anni in caso di prima colonscopia negativa, al massimo in casi particolari una TAC torace e addome con mezzo di contrasto, annuale nei primi tre anni.

Nei pazienti con **stadio II e III** dovrebbe essere eseguita una TAC torace e addome con mezzo di contrasto, con l'aggiunta di una RMN pelvi nei tumori del retto, la valutazione del CEA ogni 4-6 mesi nei primi tre anni e ogni 6-12 mesi nei due anni successivi in funzione dell'entità del rischio di ricaduta.

Nei pazienti **sottoposti a metastasectomia** il follow up dovrebbe essere eseguito con una TAC torace e addome con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno (esame PET/TAC solo in casi selezionati).

**L'esame endoscopico** del colon-retto dovrebbe essere eseguito entro 6-8 mesi dall'intervento nei pazienti senza uno studio preoperatorio, altrimenti dopo 1 anno dall'intervento. In caso di intestino indenne da lesioni successivamente dovrebbe essere eseguito dopo 3 anni e se confermata l'assenza di lesioni dopo 5 anni.

I pazienti che abbiano subito **un intervento di resezione anteriore bassa per tumore del retto** in assenza di radioterapia dovrebbero essere controllati con un

programma di sorveglianza più stretto che preveda almeno per i primi due anni un esame endoscopico ogni sei mesi.

Infine è bene sottolineare la necessità di non trascurare i consueti programmi di screening nella popolazione con una pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto.

## **Valutazione delle cure palliative**

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari, sono:

- **Terapeutico:** esaurimento/assenza o inutilità 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

## **Fasi dell'assistenza**

Il paziente (ed i parenti se formalmente autorizzati dal paziente stesso) deve ottenere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e un giudizio ponderato sull'aspettativa di vita legata alla malattia e sulle possibili implicazioni sulla qualità di vita.

Il paziente deve disporre di tempo sufficiente per riflettere sulle informazioni fornite, e se è possibile deve essergli fornita la possibilità di un supporto psicologico che è in grado di migliorare la qualità della vita.

Ogni paziente deve fornire il proprio consenso informato.

Devono essere fornite informazioni su diagnosi, aspetti tecnici riguardanti manovre e terapie proposte, effetti collaterali previsti e possibili complicanze e sequele a breve e lungo termine. Quando sono in gioco più opzioni terapeutiche il paziente deve essere attivamente coinvolto nella scelta. La comunicazione deve avvenire in ogni momento del percorso, della preparazione alla terapia e all'avvio delle cure palliative.

### **Note bibliografiche:**

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali AIOM e AIRO, internazionali ESMO, NCCN

