



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

181

- 1 LUG. 2015

DECRETO N. DEL

OGGETTO: Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il pazienti affetti da tumore del colon e retto. DGR n. 2067 del 19 novembre 2013.

NOTE PER LA TRASPARENZA: Viene approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il pazienti affetti da tumore del colon e retto

IL DIRETTORE GENERALE

AREA SANITA' E SOCIALE

VISTO che, secondo quanto previsto dal Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016, la Giunta Regionale, con la deliberazione n. 2067 del 19 novembre 2013, ha istituito la Rete Oncologica Veneta (ROV);

CONSIDERATO che, per quanto concerne la citata Rete, il modello indicato nel PSSR, in linea a quanto proposto nel Piano Oncologico Nazionale, è quello di un network assistenziale sul modello delle reti Hub & Spoke, riconoscendo all'Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS il ruolo di centro Hub per il coordinamento, in stretta sintonia con le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona, delle attività di alta specializzazione ed eccellenza e per altre attività condotte per conto delle Aziende ULSS del territorio;

VISTO che i livelli della ROV di cui alla DGR n. 2067/2013 sono i seguenti:
1 livello - Coordinamento Regionale della Rete Oncologica del Veneto (CROV)
2 livello - Poli Oncologici di riferimento (PO)
3 livello - Dipartimenti di Oncologia Clinica
4 livello - Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM);

PREMESSO che tra gli obiettivi della ROV rientra la definizione e la condivisione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) per i vari tipi di tumore e l'attivazione di sistemi di verifica e di indicatori per il monitoraggio dell'appropriatezza di percorsi di cura e del trattamento oncologico, orientati alla qualità e alla sicurezza del paziente;

CONSIDERATO che all'interno della ROV è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per il pazienti affetti da tumore del colon e retto, che ha elaborato una proposta di PDTA, con approccio multidisciplinare, condivisa da tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini (documento agli atti della Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria);

CONSIDERATO che l'obiettivo finale del PDTA è quello 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, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo;

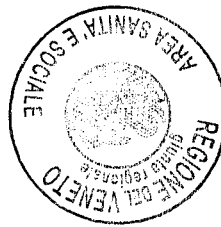
CONSIDERATO, inoltre, che la definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse;

RITENUTO, pertanto, di procedere all'approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per il pazienti affetti da tumore del colon e retto, di cui all'**Allegato A** parte integrante del presente atto;

RITENUTO, inoltre, che il PDTA, di cui all'**Allegato A**, potrà essere oggetto di aggiornamenti che si renderanno opportuni alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento

DECRETA

1. di approvare il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per il pazienti affetti da tumore del colon e retto, di cui all'**Allegato A** parte integrante del presente atto;
2. di approvare le disposizioni e i principi contenuti in premessa, non richiamati espressamente nel presente dispositivo;
3. di dare atto che il presente decreto non comporta spesa a carico del bilancio;
4. di disporre la pubblicazione del presente atto nel Bollettino Ufficiale della Regione Veneto.



F.to Dr. Domenico Mantoan



REGIONE DEL VENETO

giunta regionale

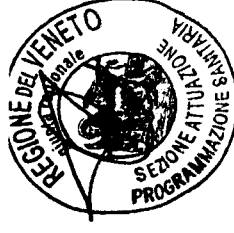
Allegato A al Decreto n.

181

del

- 1 LUG. 2015

pag. 1 / 83



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) di riferimento per pazienti affetti da tumore del colon e retto

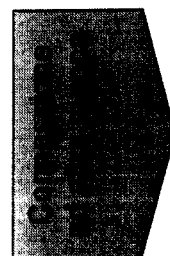
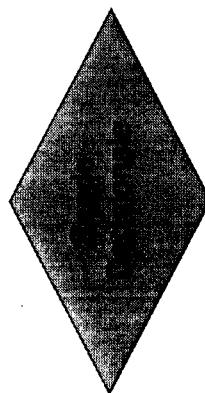
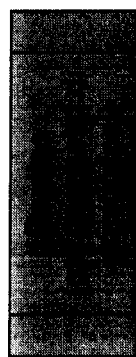


MAPPE



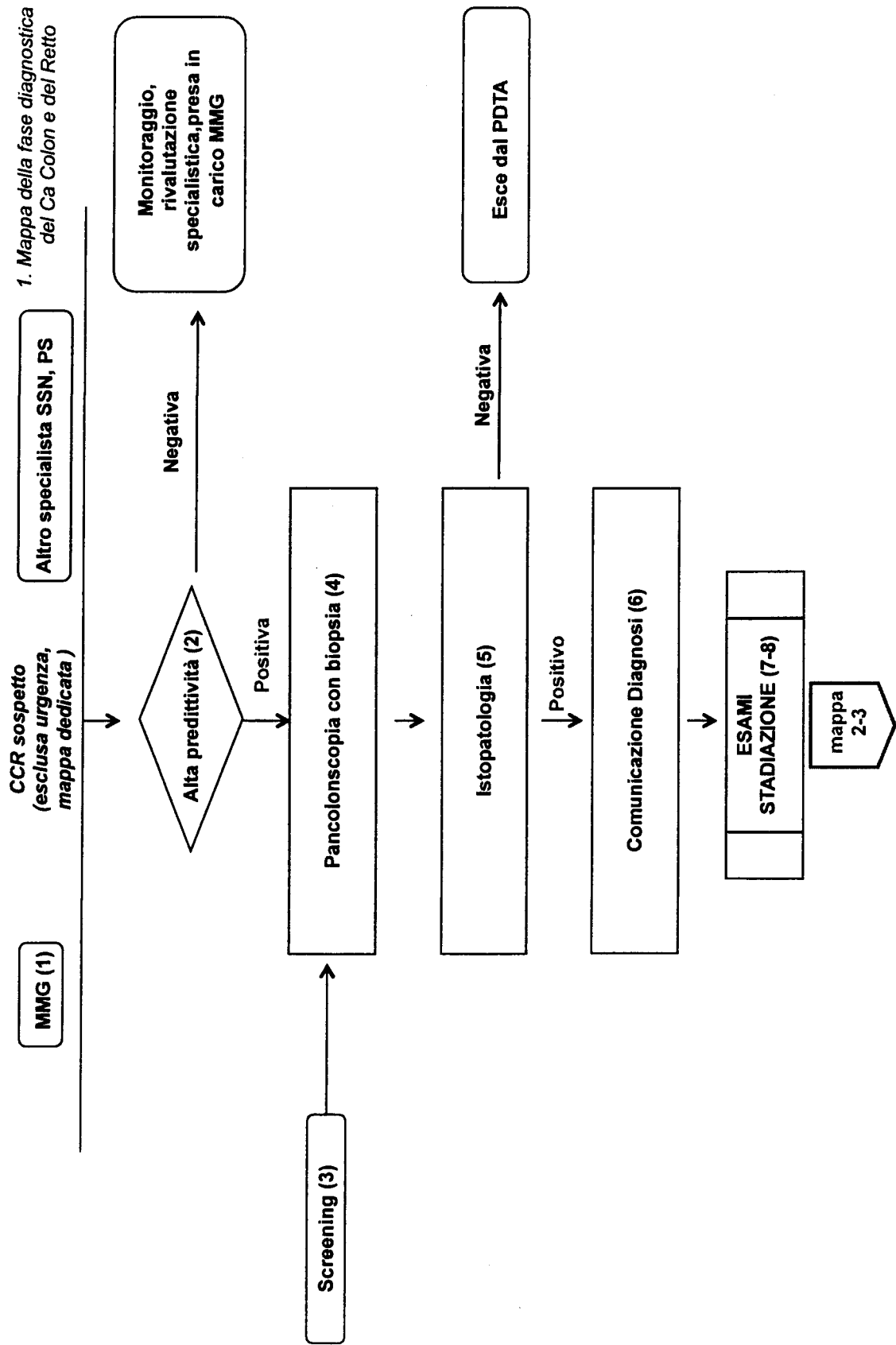
LEGENDA

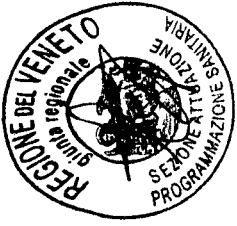
La simbologia utilizzata per identificare le varie parti è la seguente:



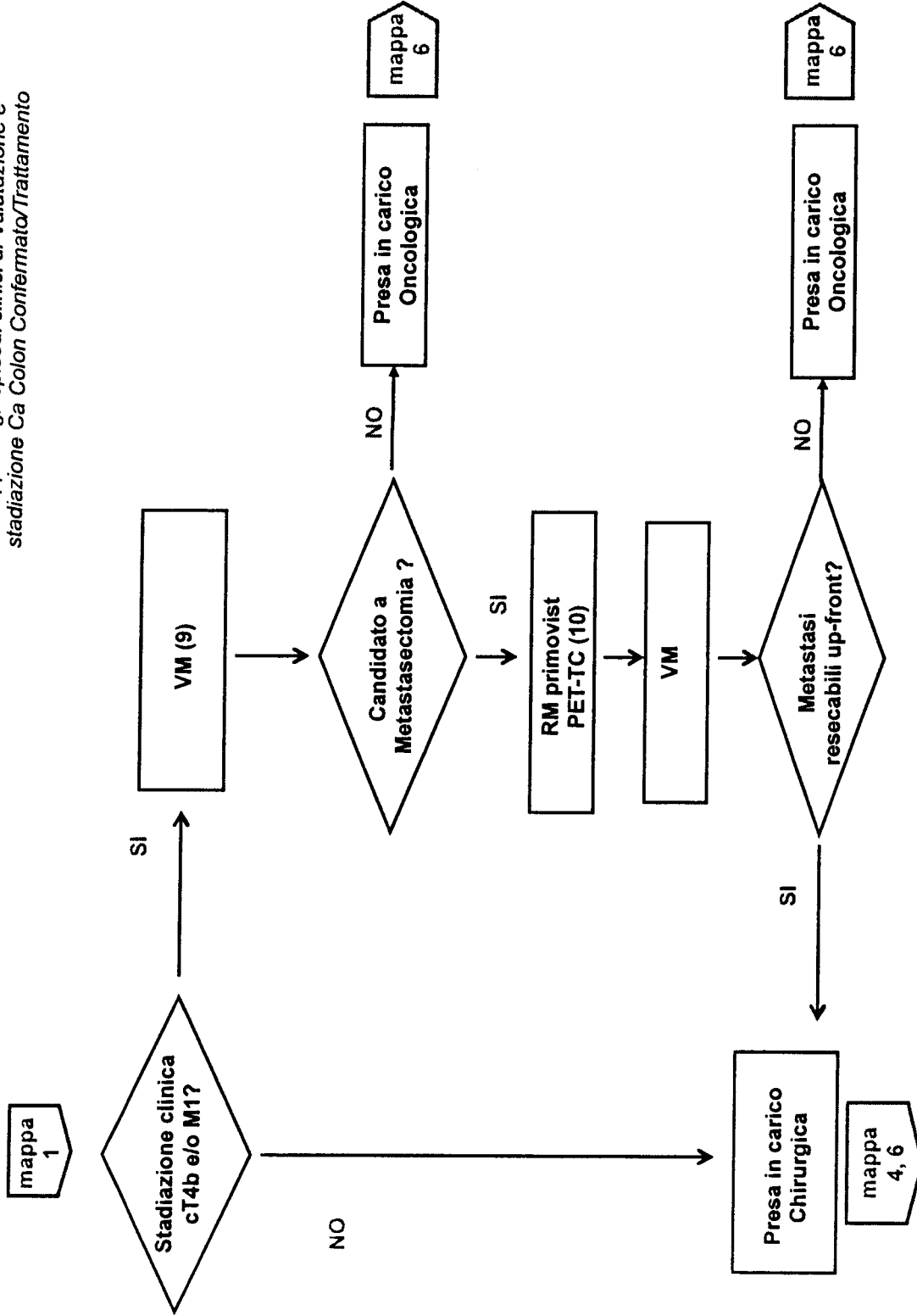


1. Mappa della fase diagnostica del Ca Colon e del Retto



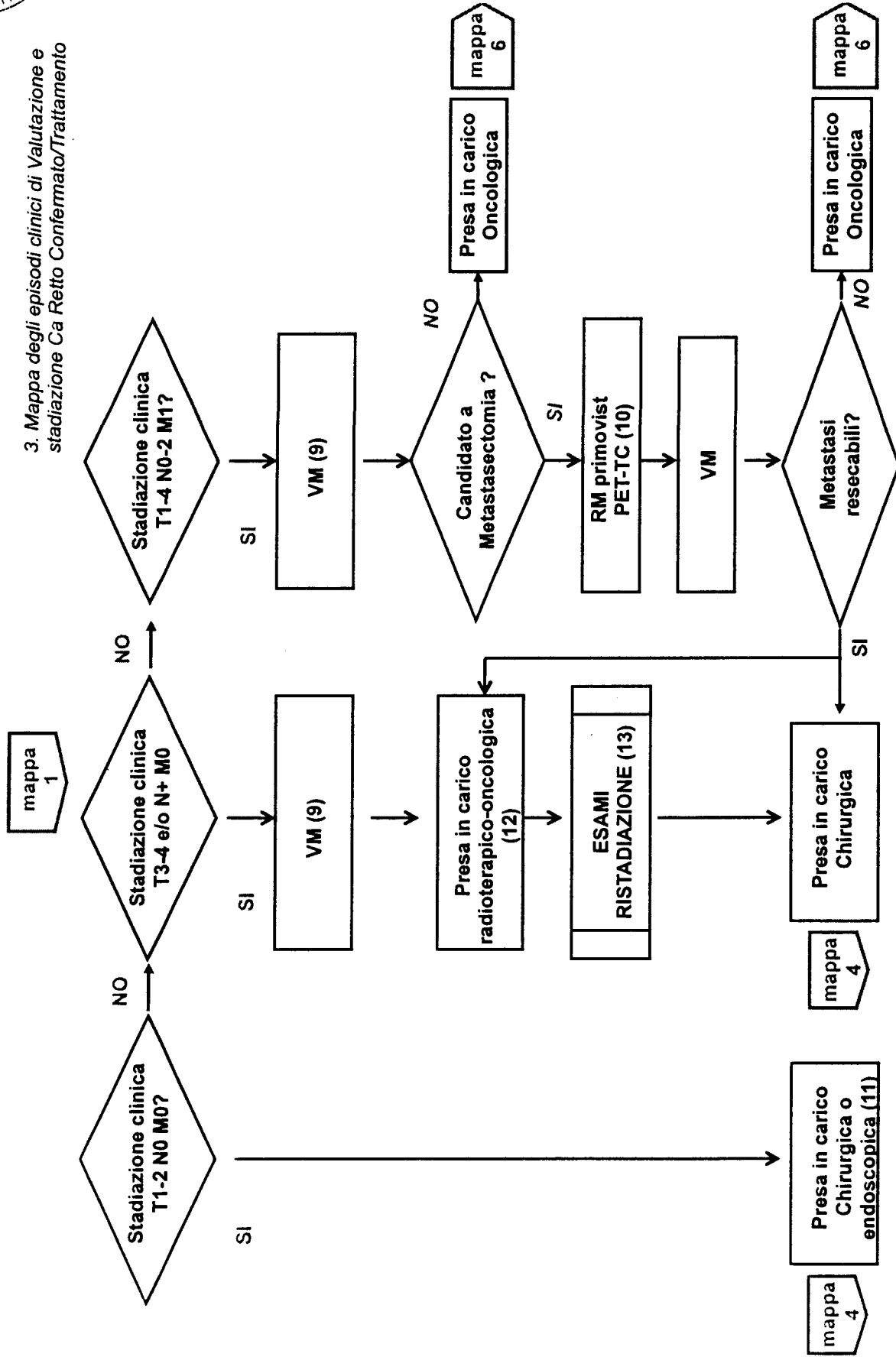


2. Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione Ca Colon Confermato/Trattamento

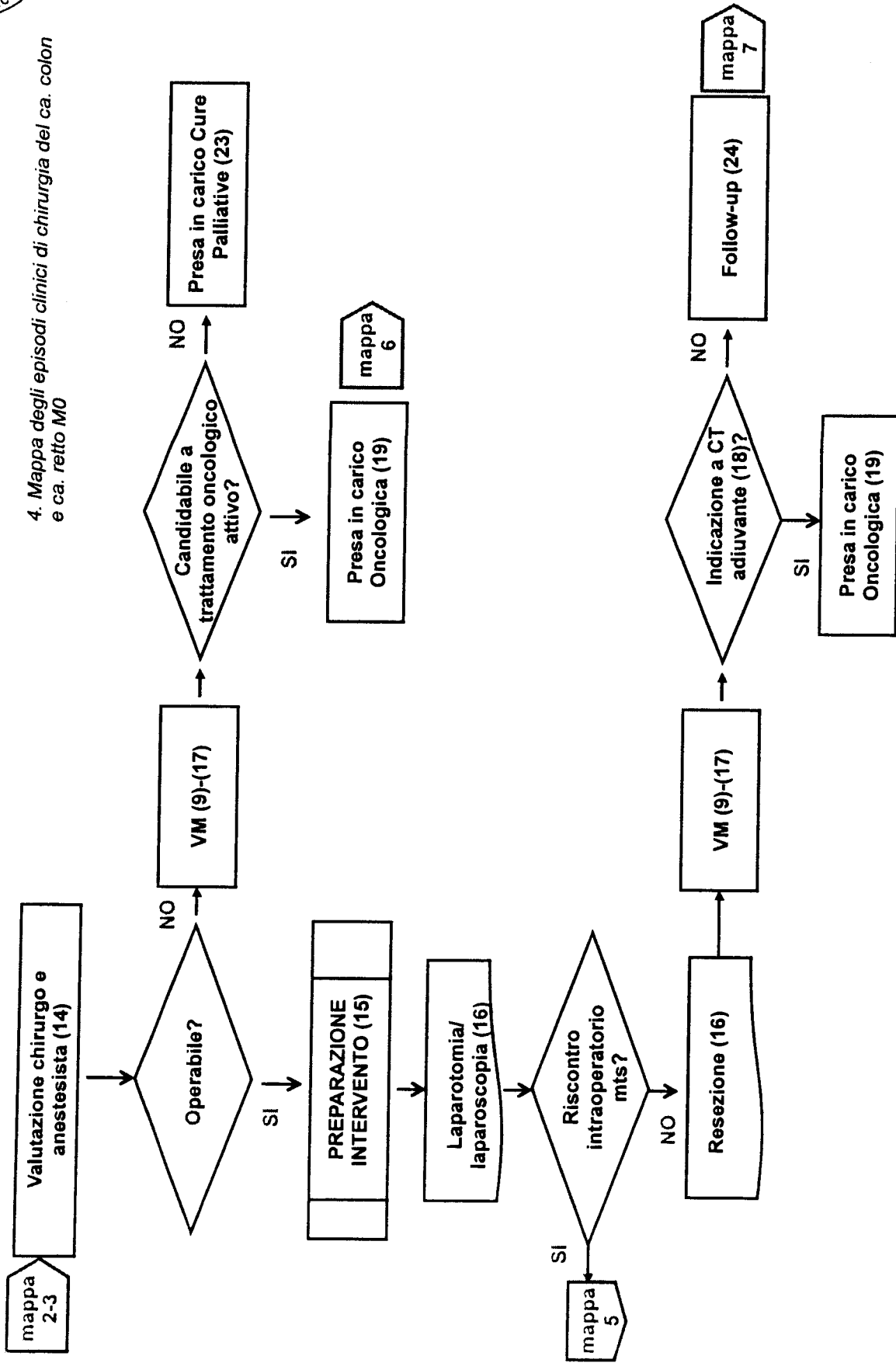




3. Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione Ca Retto Confermato/Trattamento



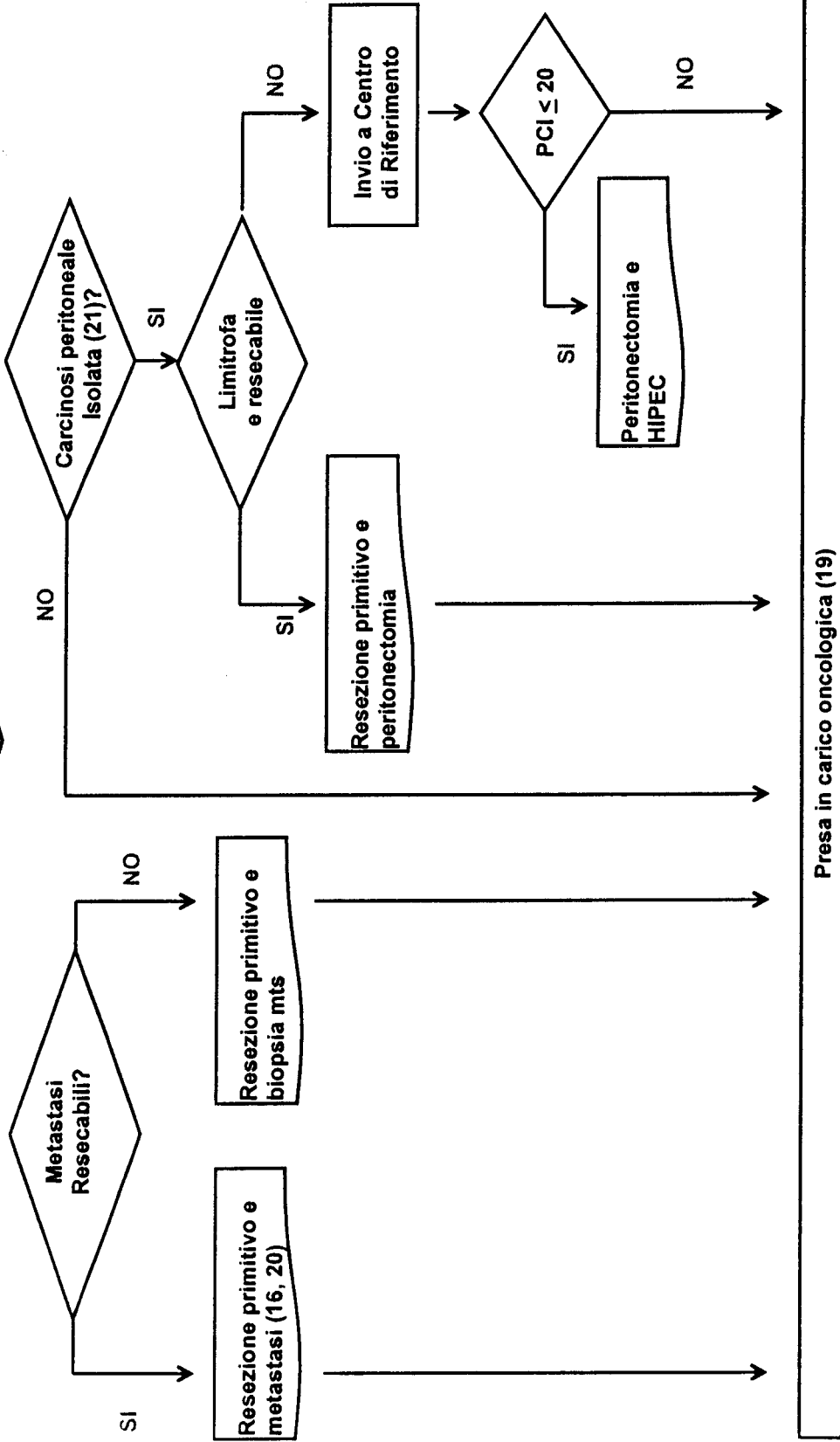
4. Mappa degli episodi clinici di chirurgia del ca. colon e ca. retto MO





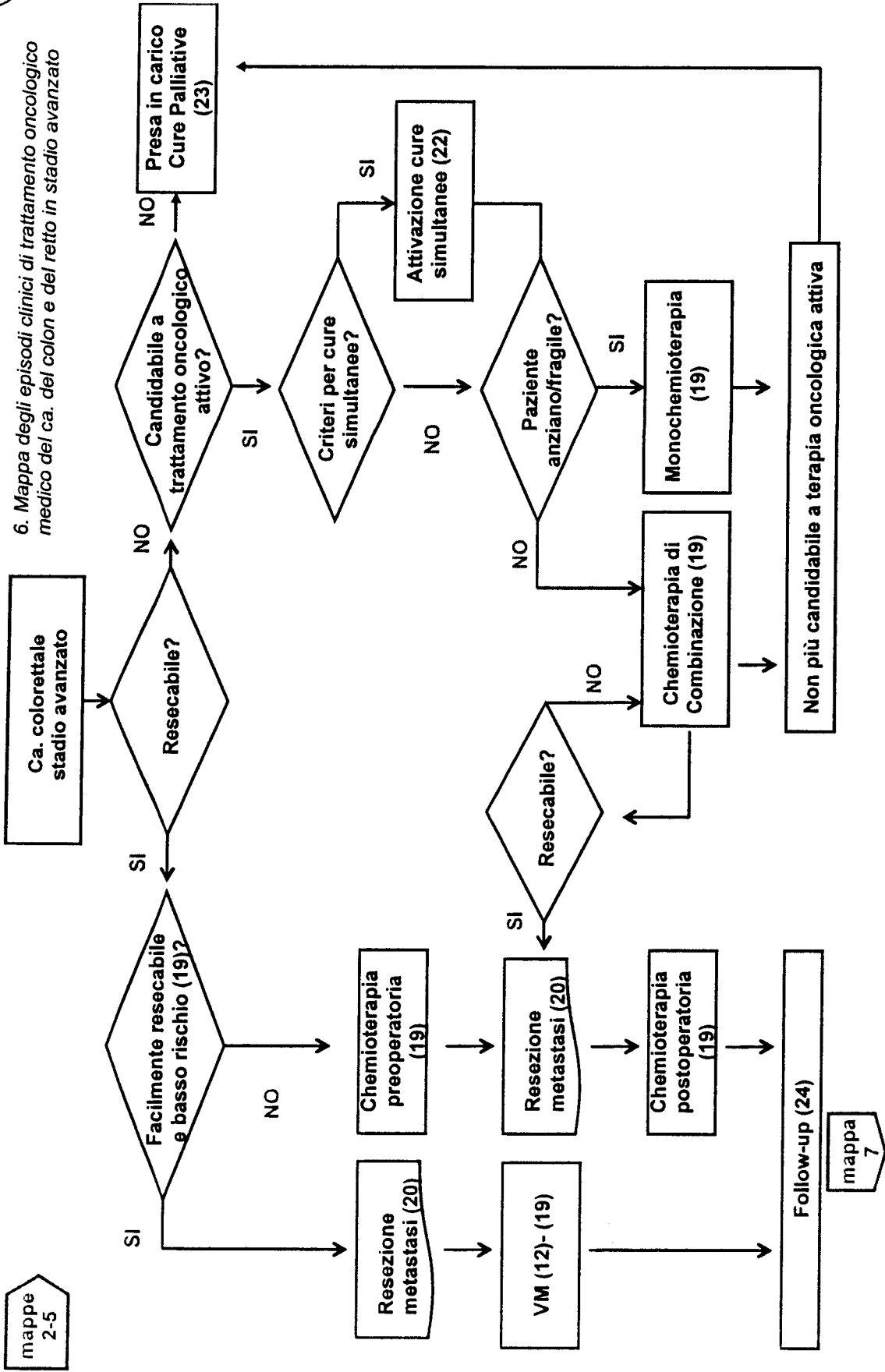
5. Mappa degli episodi clinici di riscontro intraoperatorio di metastasi da ca. del colon e del retto

mappa 4



mappa 6

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



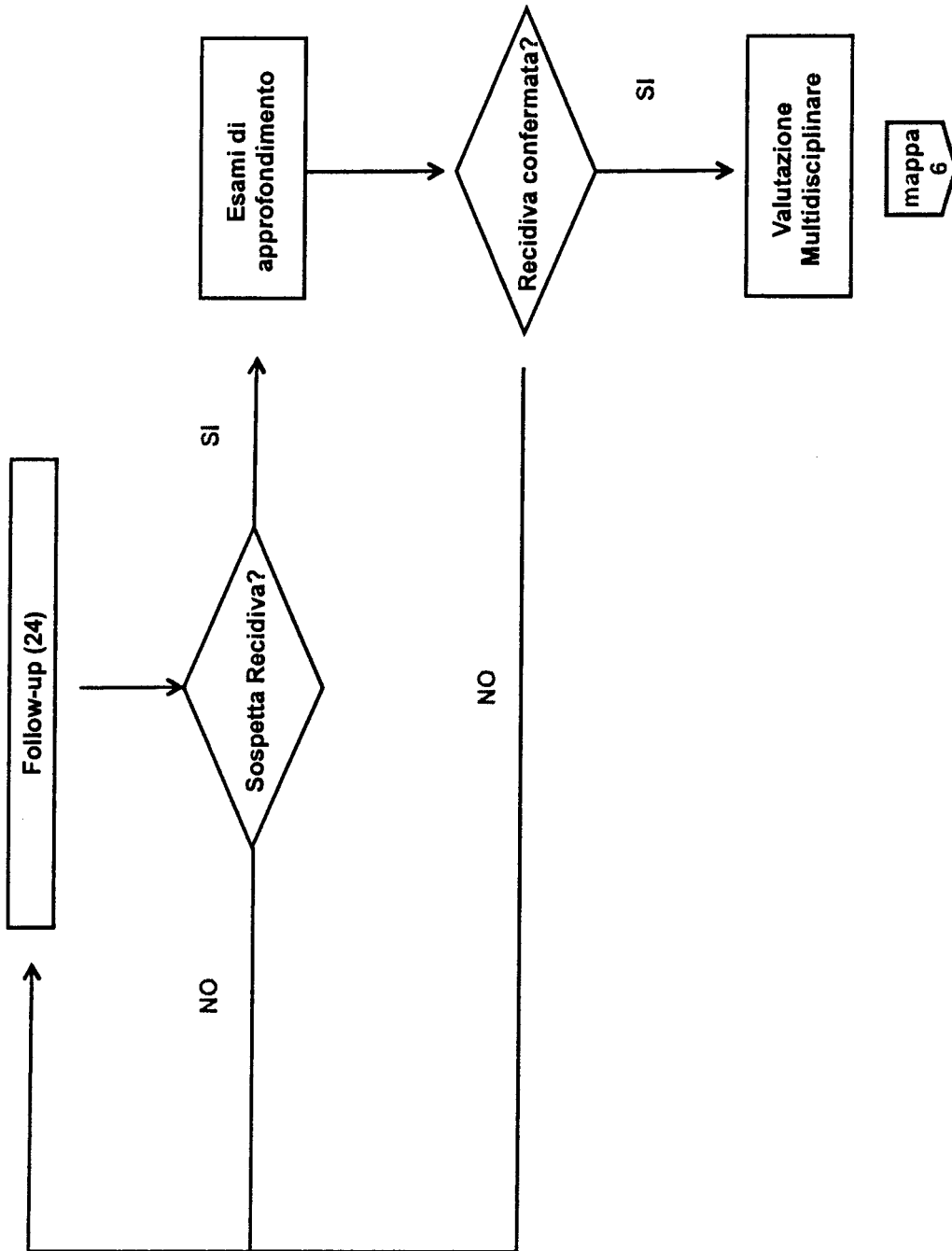
mappe 2-5

mappa 7



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

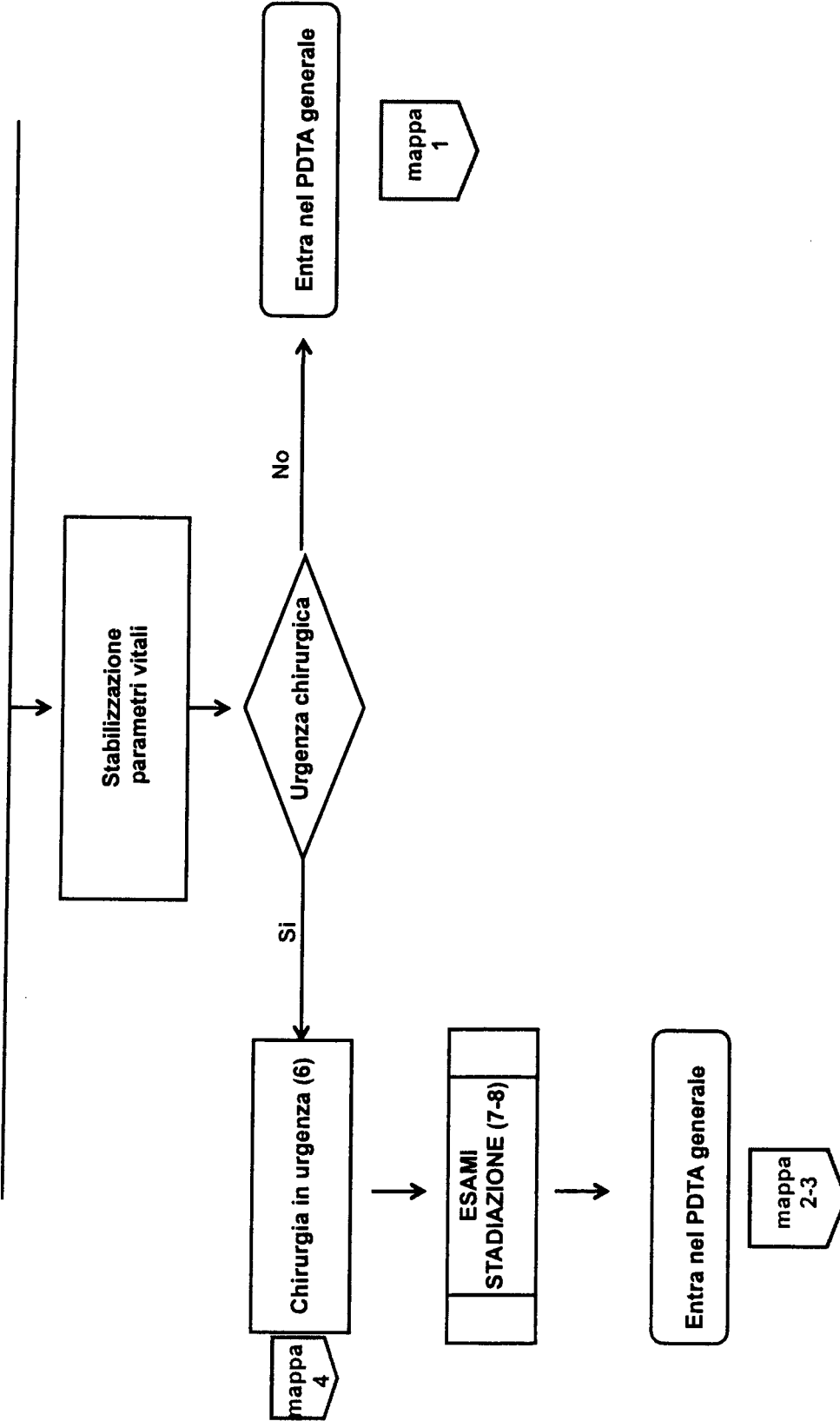
mappa
4, 6

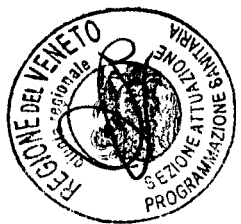




8. Mappa della presentazione in urgenza di Ca del Colon e del Retto

CCR sospetto
presentazione in urgenza





NOTE ALLE MAPPE



1. MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG)

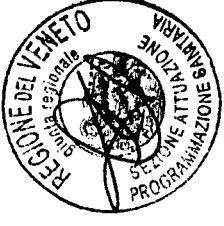
Il MMG invia il soggetto allo Specialista (Gastroenterologo o Chirurgo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del SSN.

Nel caso in cui il MMG individui autonomamente la presenza di criteri di alta predittività per sospetto di neoplasia del colon o del retto (CRC) (vedi nota 2) si consiglia di prescrivere direttamente la colonscopia. Per quanto riguarda la classe di 'priorità' prescrittiva si rimanda ai raggruppamenti di attesa omogenei (RAO) definiti nel Dgr Veneto 2854 del 28/12/2012, allegato A.

2. 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 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 sideropenica 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 fecale positivo
- h. I soggetti a elevato rischio per familiarità (diagnosi di tumore del colon o retto in un parente di I grado di età < 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.



3. SCREENING:

In Italia per lo screening del CRC sono previsti come interventi di primo livello la ricerca di sangue occulto (SOF), la rettoscopia (RS) o una combinazione dei due. Sia per il SOF che per la RS sono definiti i criteri di positività che motivano l'accesso al test di secondo livello, che è per tutti la pancolonscopia. Nella Regione Veneto il programma di screening per il CRC è attivo in tutte le 21 ULSS (20 ULSS propongono il SOF biennale ai residenti di 50-69 anni mentre soltanto in una è attualmente offerta la RS ai 60enni, con proposta del SOF ai non aderenti e ai nuovi residenti 61-69enni).

4. 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 CRC. 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 e recentemente dettagliati in un documento redatto dal gruppo di endoscopisti dello screening coloretale della Regione Veneto (consultabile sul sito <https://www.registrotumori.veneto.it/screening/gpv/home.php?p=documenti>).

Principali criteri ed Indicatori di qualità della pancolonscopia sono:

- a. Consenso informato.
- b. Utilizzo di intervalli di sorveglianza post-polipectomia, post-resezione del CCR e dopo esame negativo in soggetti "average risk".
- c. Intervalli di sorveglianza nei pazienti affetti da Malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease).
- d. Utilizzo della sedazione.
- e. Documentazione della qualità della preparazione (esempio Boston scale), dopo lavaggi ed aspirazione.
- f. Raggiungimento del cieco con documentazione fotografica (almeno nel 90% delle colonscopie).
- g. "Adenoma detection rate" documentabile mediante apposito registro (25% dei maschi 15% delle femmine, soggetti "average risk" > 50 anni).
- h. Documentazione tempo di uscita dal cieco (nei soggetti con colon normale > 6 minuti).
- i. Resezione endoscopica di tutti i polipi < 2 cm (sessili o peduncolati); 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.



- j. Tatuaggio della lesione per facilitare la localizzazione durante la chirurgia (lesioni non aggredibili endoscopicamente, es. polipi > 2 cm).
- k. Campionamento biotipico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non resecabili endoscopicamente per consentire profiling molecolare
- l. Incidenza di perforazione < 1 su 500 nelle colonscopie con polipectomia, <1 su 1000 nelle colonscopie diagnostiche o terapeutiche.
- m. Terapia non chirurgica del sanguinamento post-polipectomia superiore al 90% degli episodi di sanguinamento.

5. ISTOPATOLOGIA

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

- a) **Polipo adenomatoso del grosso intestino**, l'esame istologico deve riportare:
- forma
 - 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 muscolaris mucosae, 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
- **emboizzazione 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**
- **Massima profondità ed ampiezza di infiltrazione dell'adenocarcinoma** (in micron)
- 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

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 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 colorettale, il materiale sarà ottenuto da agobiopsia percutanea eco-guidata 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. 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 pyrosequencing. E' auspicabile pertanto, che la quantità di materiale biotipico consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive.

6. COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del 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).

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

7. ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2)

- a. **Anamnesi familiare oncologica:** viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico in presenza dei seguenti criteri:
- diagnosi di poliposi familiare (FAP) o "poliposi attenuata" (AFAP);
 - sospetto CRC 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 stenosante o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia.
- d. **Cilisma opaco/colonTC:** nel caso la colonscopia sia incompleta o di lesione non tatuata in corso di colonscopia.
- e. **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);
- f. **biochimica clinica** comprensiva di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.



g. Ecografia epatica/addominale: non è prevista di routine per la stadiazione; può essere utile, su specifica richiesta del radiologo, per discriminare ipodensità dubbie alla TC (cisti/angiomi atipici vs secondarietà).

8. ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO (Allegato 3):

a. Anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling ontogenetico in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi familiare (FAP) o "poliposi attenuata" (AFAP);
- sospetto CRC 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)

d. rettoscopia con strumento rigido, con misurazione della distanza del margine anale

e. ecografia endorettale, a giudizio clinico nei tumori in stadio iniziale o se RM non eseguibile

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

g. Clisma opaco/colonTC: in caso di lesione non visibile alla TC e non tatuata in corso di colonscopia, se previsto intervento laparoscopico.

h. 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);

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

j. Ecografia epatica/addominale: non è prevista di routine per la stadiazione; può essere utile, su specifica richiesta del radiologo, per discriminare ipodensità dubbie alla TC (cisti/angiomi atipici vs secondarietà).



9. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM):

L'incontro multidisciplinare è il momento fondamentale per la condivisione delle scelte del trattamento e di 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.**

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.

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

La figura del case manager e' stata introdotta tra i nuovi modelli organizzativi del Piano Socio-Sanitario regionale del Veneto 2012-2016.

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 occupa' della presa in carico del paziente con diagnosi di neoplasia del colon-retto che accede al 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 "core" del team multidisciplinare è costituito da:

- Chirurgo specializzato nella chirurgia del carcinoma colo-rettale



- Oncologo medico
- Radioterapista
- Radiologo
- Case manager

E' inoltre fortemente raccomandata la presenza di:

- Patologo
- Gastroenterologo
- Biologo molecolare
- Radiologo interventista
- Medico palliativista
- Chirurgo epatobiliare
- MMG

10. 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 reseccabili 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:

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

11. 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 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.

12. RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO

Viene effettuata con l'obiettivo di ridurre il tasso di recidiva locale, downstaging tumorale, aumento della % di resecabilità nelle neoplasie avanzate, preservazione dello sfintere nelle neoplasie del retto basso

Può essere effettuata secondo due modalità:

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

- capecitabina 825 mg/m² 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 protracta.

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

Indicazioni: neoplasie cT3-4 o 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.

B) Short course: 5 frazioni totali (25 Gy) seguiti da chirurgia entro 3-4 giorni dalla fine della radioterapia. Non associato a chemioterapia concomitante.

Indicazioni: se vi sono controindicazioni assolute alle chemioterapie o neoplasie rettali medio alte, cT3 senza coinvolgimento fascia mesorettale [estensione oltre la muscolare propria alla RMN inferiore a 5 mm (cT3a e cT3b) o 1-3 linfonodi clinicamente coinvolti (N1)]. 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).



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

- 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 (con margini di 2-5 cm) 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 infila 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.



- 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 multiamellari.
- 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 course: 45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy.

Short course: 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.

13. 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:

- a. **RM addome pelvi con e senza mezzo di contrasto**



- b. **ecografia endorettale**, se indicata
- 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.

14. 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).

15. 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 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 associate 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.

16. INTERVENTO CHIRURGICO

Sarà eseguito rispettando i criteri esposti nell'allegato 8



Alla resezione chirurgica segue la valutazione anatomopatologica secondo quanto esposto nell'allegato 9.

17. VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA

La valutazione postoperatoria per indicazione alla chemioterapia adiuvante deve essere accompagnata da una congiunta valutazione radioterapica nel caso di neoplasie rettali precedentemente radiochemioterattate o di neoplasie rettali non radiochemioterattate 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.

18. INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

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 salvo precedente radioterapia, presentazione con occlusione/perforazione): può essere indicata una terapia adiuvante previa discussione con il paziente in merito alla entità clinica del beneficio
- **stadio III:** indicata, al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia.
Va intrapresa dopo 4 e comunque appena possibile, sino ad un massimo di 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 circa 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 8 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 12 cicli, in particolare nei casi in cui vi siano controindicazioni alla somministrazione di una terapia orale;



- **capecitabina** in monoterapia, 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 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 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, essa andrà seguita per 6 mesi complessivi considerando anche la terapia pre-operatoria.
Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.
- I 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 pT3-4N0M0 o pT1-4pN1-2M0, in pazienti che non abbiano ricevuto una adeguata escissione del mesoretto, margini circonfenziali coinvolti o "close" (<1 mm), perforazione nell'area tumorale, valutazione di un numero limitato di linfonodi negativi (<12), possono essere candidati a radio-chemioterapia postoperatorie. 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.

19. TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV)

- **malattia resecabile radicalmente, a basso rischio (tutti i seguenti: metacrona, \leq 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 e 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.
La scelta del trattamento avviene quindi in base a:

- a. caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbidità);
- b. caratteristiche della malattia (primitivo in sede sintomatico vs asintomatico, malattia aggressiva vs 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)
- 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.

La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbidità), dall'associazione di queste con irinotecan 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.

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):

- d. **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;
- e. **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;
- f. **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;
- g. **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;
- h. **mFOLFOX6** in associazione a **cetuximab** (giorno 1, 8), ogni 14 giorni;
- i. **mFOLFOX6** in associazione a **panitumumab** (6 mg/kg giorno 1), ogni 14 giorni;
- j. **FOLFOXIRI** (oxaliplatino, irinotecan, 5FU ic 46 ore) eventualmente in associazione a **bevacizumab**, ogni 14 giorni;
- k. **capecitabina** 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 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 mal tolleranza 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:

- 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 a progressione può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (fluoropirimidina +/- 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 è recentemente reso disponibile regorafenib (tuttavia ancora non rimborsabile) oppure, qualora possibile, va valutato ed incoraggiato in questo setting l'arruolamento nell'ambito di studi clinici.

Durante la prima o le successive linee di trattamento o nel corso della terapia di mantenimento, il **follow-up** clinico e radiologico è previsto ogni 2-3 mesi, al fine di poter iniziare precocemente una nuova linea di trattamento in caso di progressione di malattia.

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 preferibilmente all'interno di studi clinici.

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): può essere utilizzata per l'ablazione di lesioni, generalmente a livello epatico, fino ad un massimo di 3 e con diametro inferiore ai 3 cm;
- chemioembolizzazione (DEBIRI): l'infusione intra-arteriosa di irinotecan, eseguita in regime di ricovero di DH, può essere utilizzata con successo in casi selezionati di pazienti pluritratati 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.

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.

20. 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 reseccabile R0 preceduta o meno da chemioradioterapia.

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

A) Metastasi epatiche

- Metastasi sincrone:

- Pazienti con malattia reseccabile: se al momento della resezione intestinale il paziente presenta una malattia metastatica epatica limitata, suscettibile di resezione "wedge" di noduli epatici o al massimo di una bisegmentectomia, è preferibile che si proceda con un intervento simultaneo. Per assicurarsi che non rimangano in sede grossi residui di malattia epatica, la valutazione dell'estensione delle metastasi dovrebbe includere una ecografia intraoperatoria e un'attenta palpazione intraoperatoria bimanuale del fegato prima della resezione. La rimozione delle metastasi epatiche può procedere solo se sono presenti le seguenti condizioni:
 - Alla resezione colica vi è stata minima contaminazione o una minima perdita di sangue
 - Le condizioni mediche del paziente permettono di unire le due procedure
 - La resezione può essere effettuata con un margine sano



- L'incisione è appropriata per resezione epatica
- Il chirurgo ha la dovuta esperienza di resezioni epatiche.
- Pazienti con malattia non resecabile ma border-line: se il primitivo è sintomatico è necessario un intervento chirurgico o endoscopico palliativo a cui seguirà il trattamento più appropriato chemioterapico o chemioradioterapico e/o chirurgico. Se il primitivo non è sintomatico il paziente sarà avviato a valutazione per trattamento chemioterapico o chemioradioterapico e successiva rivalutazione chirurgica.
- **Metastasi metacrone**:
- Pazienti con malattia resecabile: intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria, secondo rischio di recidiva (vedi nota 19).
- Pazienti con malattia non resecabile ma border-line: uso di terapie ad alta percentuale di risposta per "convertire" la malattia a resecabile

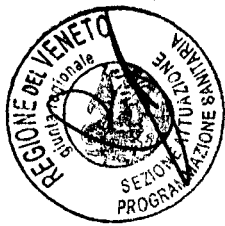
Nella malattia secondaria epatica la resecabilità non è più determinata dalla quantità di malattia da resecare bensì dalla quantità di fegato funzionante residuo dopo la resezione. Il margine di resezione anche se millimetrico è fattore prognostico favorevole. E' d'obbligo l'impiego routinario dell'ecografia epatica intra-operatoria. L'approccio laparoscopico, specie per sedi favorevoli, è fattibile. Al fine di ottenere un fegato volumetricamente e funzionalmente sufficiente sono possibili tecniche che favoriscono un'ipertrofia del fegato residuo.

Tutto ciò comporta, di necessità, che il giudizio di resecabilità del paziente con metastasi epatiche debba essere condotto da un chirurgo specialista in questo tipo di trattamento.

La chirurgia delle metastasi va intrapresa non appena possibile, sospendendo il trattamento non appena la malattia risulti resecabile poiché la sua prosecuzione espone il paziente a rischi di tossicità epatica e a rischi chirurgici ed inoltre una remissione completa strumentale crea difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

B) 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, (purché 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 (> 0 < di 36 mesi) ed il numero di metastasi (singolo verso multiplo) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti.



Indicazioni

In merito alla resecabilità si definisce quanto segue:

- a. **metastasi singola**: resecabile purchè non imponga una pneumonectomia
- b. **metastasi multiple (<10)**:
 - unilaterali: resecabili purchè non impongano una pneumonectomia
 - bilaterali: resecabili se fattibili resezioni atipiche o una lobectomia con risparmio di parenchima
- c. **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:

- a. **Metastasi polmonari sincrone**:
il primo approccio dovrebbe essere chemioterapico, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile → chirurgia
- b. **Metastasi polmonari metacrone**:
 - 1) singola: chirurgia, seguita da:
 - solo controlli se ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo
 - CT postoperatoria con FOLFOX/ELOX 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 → 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.
E' 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 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 (Videoassisted thoracoscopic surgery): l'accesso miniinvasivo 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 repere (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.



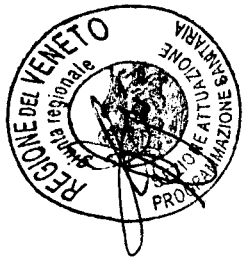
21. CARCINOSI PERITONEALE

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 ed HIPEC. 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.

22. 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
 - o Dolore
 - o Occlusione intestinale
 - o Denutrizione
 - o 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 è costituito da:

- 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
- e 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 *data base* potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, 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 successivo, compreso gli accessi al PS.

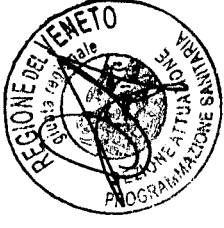
Alla valutazione possono concorrere altri professionisti in base ai bisogni del malato. Auspicato il coinvolgimento del MMG. La continuità delle cure presso il domicilio viene garantito dalla rete di cure palliative e dal MMG.

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.

23. 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.

24. FOLLOW-UP

Il follow-up dei pazienti sarà effettuato secondo indicazioni AIOM-SIMG (allegato 11)

Fanno parte integrante di un corretto follow-up le seguenti raccomandazioni:

- Mantenimento di un adeguato stile di vita (corretta alimentazione, regolare attività fisica, astensione dal fumo) poiché esso impatta positivamente sul rischio di ricaduta e sullo sviluppo di seconde neoplasie;
- Aderenza agli screening previsti per altri tipi di tumore, in particolare sorveglianza per l'insorgenza di tumori mammari, della cervice uterina, del polmone, della prostata e della cute (melanomi e non melanomi), ove indicato.



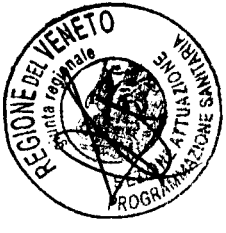
INDICATORI

Indicatori per carcinoma del colon e del retto

NOME	FASE/EPIODIO	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 2014	>90% dei pz	Marcatore di malattia
3. % di pazienti sottoposti a TC torace/addome nel mese precedente l'intervento	Stadiazione	Linee guida AIOM 2014	>90% dei pz	Adeguatezza della stadiazione
4. Tempo da referto positivo di biopsia a intervento <30 giorni	Intervento chirurgico	Letteratura	>90% dei pz	Appropriatezza tempo intervento
5. Numero di linfonodi valutati > 12*	Stadiazione/intervento	Linee guida AIOM 2014	>90% dei pz	Adeguatezza linfoadenectomia 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 2014	> 90%	Appropriatezza inizio trattamento
11. % di pz metastatici con stato mutazionale di RAS	Diagnosi/terapia	LG AIOM 2014	> 80%	Appropriatezza della diagnosi molecolare
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% dei pazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita

Indicatori specifici per carcinoma del retto

NOME	FASE/EPIODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % di pz con carcinoma localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) che hanno ricevuto terapia neoadiuvante	Trattamento	Linee guida AIOM 2014	>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



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.

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).

- **forma e architettura** (Livello di evidenza 3)

Gli adenomi possono avere una configurazione polipoide (pedunculata o sessile) o non-polipoide (piatta con spessore di crescita inferiore a 2.5 mm o depressa con uno spessore inferiore alla mucosa adiacente).

- Nelle lesioni adenomatose polipoidi, la architettura distingue 3 varianti istologiche (regola del 20%) :
- 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%

Varianti del pattern villosa. a) Villi classici: lunghi, sottili, paralleli, con base estesa fino sino alla *muscularis mucosae*, con scarso stroma inter-ghiandolare e basso numero di ramificazioni secondarie; b) Villi palmati: larghi, ramificati, fogliacei, con strutture tubulari

alla base e nello stroma); c) Villi foreshortened: sottili, non-ramificati, con componente tubulare alla base. Le varianti sopra elencate non hanno valore strategico.

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)
- o secondo la classificazione di Vienna (adattata per lo screening del carcinoma del colon-retto):
- neoplasia mucosa di basso-grado (categoria 3; adenoma con displasia di basso grado);
 - neoplasia mucosa di alto-grado (categoria 4; cat. 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).

- **grado di displasia** (Livello di evidenza 3; linee guida europee 2010)

- 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 epitelii 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 colocoliti. Il pattern architetturale è complesso (ramificazioni, dilatazioni, ghiandola-in-ghiandola (i.e. aspetti cribriformi), proliferazione intra-ghiandolare (*papillary tufting*), aree solide con ghiandole strettamente addossate (*back to back*). I nuclei non sono polarizzati, sempre di dimensioni aumentate, arrotondati (perdita della contorno sigariforme) e nucleolati, con cromatina irregolare, numerose mitosi atipiche e frequenti corpi apoptotici. Il numero di *globolet cells* e la muciparità sono pressoché significativamente diminuite (pattern atipici e retro-nucleari). La displasia coinvolge gli epitelii di superficie.

Per la diagnosi di displasia di alto grado sono richieste 1-2 ghiandole con le caratteristiche cito-morfologiche e architetturali descritte. Utile l'esame seriato dei campioni istologici.

- **margini di exeresi** (Livello di evidenza 2)



I margini di exeresi della lesione adenomatosa sono valutabili solo nei casi di resezione "one piece" della lesione adenomatosa/polipoidale. 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.

Nei casi di exeresi *piecemeal*, il referto è strutturato in forma di "frammenti di adenoma..."; tale strutturazione rende implicita la impossibilità di valutazione istologica dei margini di exeresi.

- **dimensioni** (Livello di evidenza 2)

La dimensione della lesione adenomatosa è valutata (in centimetri) sul preparato istologico. In caso di lesioni frammentate, va riportata la dimensione del frammento di diametro maggiore (in questi casi, la sorveglianza endoscopica farà riferimento dimensione alla lesione valutata in sede endoscopica).

Adenocarcinoma in adenoma

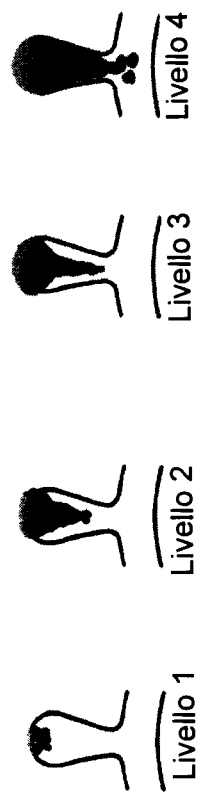
Le ghiandole "neoplastiche" delle lesioni adenomatose possono subire ulteriore de-differenziazione neoplastica e ciò realizza il quadro di adenocarcinoma insorto in lesione adenomatosa; in tali casi la displasia di alto-grado coesiste con infiltrazione neoplastica della sottomucosa (i.e. infiltrazione e superamento della *muscularis mucosae*). Questa lesione costituisce la fase iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale; TNM-pT1 ha potenziale metastatico variabile tra 8%-37%. La strategia terapeutica a valle della diagnosi di adenocarcinoma-in-adenoma si fonda sui parametri morfologici sotto elencati. La micro-stadiazione consente di stratificare il rischio di progressione neoplastica (basso *versus* alto rischio).

- **Grado di malignità della componente adenocarcinomatosa** (Livello di evidenza 3):
 - a) Basso-grado (G1-G2); b) Alto-grado (G3-G4).
- **Embolizzazione neoplastica linfatica/venosa** (Livello di evidenza 2):
 - a) Assente; b) Focale, c) Frequente (= facile da rilevare); d) Massiva. Questo "score" può essere semplificato in una refertazione dicotomica: assente *versus* presente
- **Budding tumorale** (Livello di evidenza 2): 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** (Livello di evidenza 2):
 - a) non-infiltrato b) infiltrato (epiteli neoplastici a ≤ 1 mm dal margine; compresi entro la banda di termocoagulazione o a ≤ 1 mm dalla banda).

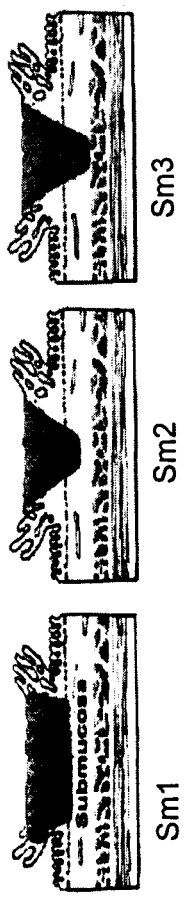
Si assume che sia definito a **alto rischio di progressione** un adenocarcinoma-in-adenoma caratterizzato da almeno uno dei parametri "sfavorevoli" sopra elencati.

Micro-stadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata (Livello di evidenza 2)

- Rapporto percentuale Tessuto adenomatoso/adenocarcinoma infiltrante
- Misurazione (cm o micron) della massima profondità e del diametro massimo dell'adenocarcinoma
- 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)



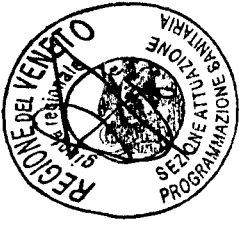
- Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo Kikuchi :



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 1/2 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 goblet cell/s; iii) povero di mucine (le specifiche concernenti le varianti non sono strategiche).

La maggioranza dei polipi iperplastici è di dimensioni \leq 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 K67 per evidenziare la topografia della 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).

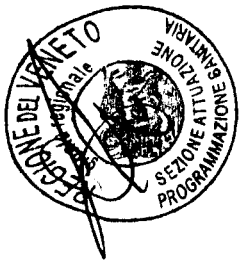
Refertazione adenomi convenzionali

Sede e numero	
Dimensioni del polipo	
Aspetto macroscopico	
Aspetto microscopico (architetturale)	
Grado di displasia	
Valutazione dei margini (quando possibile)	



Refertazione adenoma cancerizzato

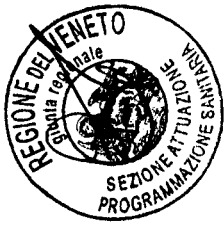
		LEGENDA
Grado istologico di malignità	@	Basso grado (G1/G2)/Alto grado (G3/G4)
Invasione vascolare/linfatica	@	Assente / Presente
Budding tumorale	@	Assente / Basso grado / Alto grado
Margine di exeresi (profondo/laterale)	@	cm o micron
Profondità massima infiltrazione	@	Cm
Ampiezza del fronte di infiltrazione	@	Cm
Rapporto adenoma/carcinoma	@	%adenoma versus %adenocarcinoma
Livello di infiltrazione del peduncolo	@	Criteri di Haggitt
Livello di infiltrazione della sottomucosa	@	Criteri di Kikuchi
RISCHIO DI PROGRESSIONE NEOPLASTICA	@	Basso versus Alto rischio di progressione



ALLEGATO 2: Esami clinici e strumentali per pazienti affetti da carcinoma del colon

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 primovist	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. selezionati

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



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	-	-	-	-
Rettoscopia rigida	-	SI	SI	-	SI (flessibile)
RM pelvi*	-	SI	SI	-	-
Ecografia endorettale	-	SI	se indicata	SI	SI
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Cilisma opaco	-	casi 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 primovist	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. selezionati

* 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 sinfisi pubica.

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):
- Distanza di T da giunzione retto- anale (mm):
- Margine circonfrenziale (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.....



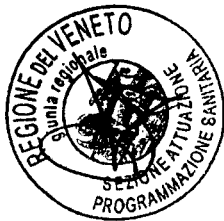
ALLEGATO 4: Format da utilizzare per discussione casi clinici nelle riunioni multidisciplinari e nell'ambulatorio di cure simultanee

#	Data	Cognome	Nome	Data nascita	Sintesi clinica	Medico Referente	Decisioni
1							
2							
3							
4							



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)
	5-fluorouracile 225 mg/m ² /die ic protratta per tutta la durata della RT (6 settimane circa)
A seguire chirurgia dopo 6-8 settimane	
RT concomitante 45-50.4 Gy in 25/28 frazioni	



ALLEGATO 6: Valutazione anestesiologicala

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.
- 1.2 La valutazione anestesiologicala è un atto medico, compiuto da specialisti e comprenda la pianificazione di eventuali indagini diagnostiche e/o provvedimenti terapeutici, la definizione della condotta anestesiologicala, la previsione di eventuale terapia analgica e la programmazione della gestione perioperatoria. Parte integrante della valutazione anestesiologicala è un'adeguata informazione del paziente con l'acquisizione del relativo consenso.
- 1.3 La valutazione anestesiologicala coordina e conclude un più articolato processo di "valutazione multidisciplinare".

2. Valutazione clinica basale

- 2.1 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.
- 2.2 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.
- 2.3 Un'accurata valutazione anestesiologicala è raccomandata prima di ogni procedura diagnostico-terapeutica per la cui esecuzione è richiesta una prestazione anestesiologicala.
- 2.4 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 analgica, 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.
- 2.5 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.
- 2.6 Si auspica lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano l'effettuazione dell'intera valutazione multidisciplinare in regime ambulatoriale (procedure di pericovero), 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.



2.7 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.

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

- 3.1 Elettrocardiogramma (ECG) - La letteratura non è in grado di dimostrare alcuna associazione tra l'esecuzione dell'ECG e prevalenza di complicanze anestesiolgiche (evidenza: inconcludente).
- 3.2 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 anestesiolgiche o richieste perioperatorie di strutture o servizi supplementari non pianificati (evidenza: inconcludente).
- 3.3 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).
- 3.4 Valutazione pneumologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita pneumologica a test non-invasivi o invasivi, passivi o da sforzo, quali polsoossimetria, 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).
- 3.5 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).
- 3.6 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.*

4. Informazione e consenso del paziente

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

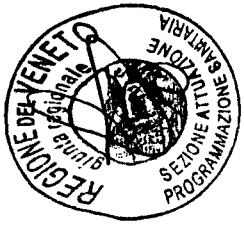
Conclusioni La valutazione anestesologica si conclude con il giudizio di fattibilità della procedura, l'assegnazione del paziente ad una classe di rischio operatorio, quale la classificazione dell'ASA, i suggerimenti per la preparazione alla procedura proposta, la predisposizione di un programma sanguigno, 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 analgesica 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: normalhealth, mild, severe, and incapacitingsystemicdisease (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 da un utile indice predittivo del rischio operatorio globale.



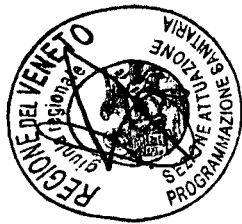
ALLEGATO 7: Checklist per la valutazione operatoria del CRC

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"/>
E' 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"/>
E' stata riportata familiarità/ereditarietà neoplastica	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' stata eseguita una valutazione completa del colon	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' 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"/>
E' stata tatuata la lesione (se laparoscopia)	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' stata valutata/documentata lo stato della continenza fecale e della funzione intestinale	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' stata valutata/documentata la funzionalità sessuale	-	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' 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"/>
E' stata eseguita la stadiazione per metastasi a distanza	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' 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		
E' stata eseguita un'esplorazione completa dell'addome	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>	Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>
E' 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"/>
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 constomia 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"/>



ALLEGATO 8: Linee guida per l'intervento chirurgico

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 linfoaderectomia più ampia, non comporta un aumento della sopravvivenza.

2. Cancro del colon sincrono:

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 complicità 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.

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:

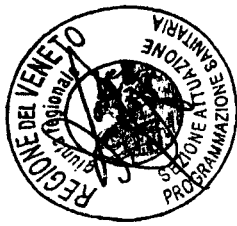
La resezione laparoscopica può essere eseguita con gli stessi outcomes oncologici della tecnica open quando è eseguita da chirurghi esperti.

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 CLASSIC 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.

Pur in assenza di evidenze cliniche è raccomandabile evitare l'approccio laparoscopico per i tumori che, alla stadiazione preoperatoria, siano giudicati T4.



ALLEGATO 9: Diagnosi anatomo-patologica

1. Premessa

Questo documento è dedicato alla diagnosi anatomo-patologica delle neoplasie primitive epiteliali maligne (adenocarcinomi) del colon-retto (il documento non considera i tumori primitivi neuro-endocrini e quelli della appendice ciecale).

Nel CCR la diagnosi anatomo-patologica fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche, biologiche e genetiche della neoplasia. Tali informazioni sono strategiche nelle scelte terapeutiche, nel giudizio prognostico e nel monitoraggio delle terapie.

La diagnosi anatomo-patologica costituisce informazione epidemiologica irrinunciabile per i Registri dei Tumori (Regionali e Nazionali) e per la programmazione degli interventi di prevenzione primaria e secondaria del CCR.

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.

Nel contesto del PDTA-CCR, questo documento individua le caratteristiche irrinunciabili della diagnosi anatomo-patologica suddivisa in 3 segmenti diagnostici: a) diagnosi macroscopica; b) diagnosi istologica; c) profiling molecolare.

2. Reperti macroscopici

2.1 - Invio del campione operatorio chirurgico (COC)

L'invio del COC al laboratorio di Anatomia Patologica (AP) deve essere tempestivo. L'invio può avvenire: a) in assenza di liquido fissativo (sotto vuoto e a bassa temperatura entro 12 ore; a fresco entro 3 ore); b) immerso in soluzione al 10% di formalina tamponata. I brevi tempi di ischemia preservano le caratteristiche morfologiche e molecolari della neoplasia.

L'orientamento del COC e la identificazione di aree di particolare interesse sono facilitati da repere/marcatori (i protocolli di marcatura sono da condividere in sede locale).

Il COC è accompagnato da richiesta esame istologico (digitale o cartacea). La richiesta deve includere: a) dati anagrafici; b) informazioni cliniche di interesse oncologico (familiarità, terapie neoadiuvanti, metastasi a distanza); c) identificazione di ciascuno dei campioni inviati; d) sede anatomica della neoplasia (sub-siti anatomici come da SNOMED; allegato 1-Codici SNOMED); e) procedura chirurgica attuata (vedi elencazione sotto riportata).

- Polipectomia



- Resezione mucosa endoscopica (EMR)
- Dissezione sottomucosa endoscopica (ESD)
- Escissione transanale endoscopica (TEMS)
- Emicolectomia destra
- Colectomia segmentaria del colon trasverso
- Colectomia segmentaria sinistra alta
- Emicolectomia 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

2.2 – Esame macroscopico e campionamento del campione operatorio chirurgico (COC)

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) del COC 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.

Il campione è aperto longitudinalmente (versante opposto al tumore) evitando (se possibile) l'inadeguato sezionamento della neoplasia. È consigliata fissazione in formalina tamponata per 24-48 ore.

Sono riportate nella sezione macroscopica della diagnosi anatomo-patologica:

- Modalità di invio del campione (a fresco, sotto vuoto, fissato; campione giunto sezionato o non-sezionato).
- Procedura chirurgica adottata.
- Identificazione dei subsiti anatomici presenti.
- Misurazione del campione.
- Descrizione e misurazione delle lesioni macroscopicamente visibili.
- Valutazione della superficie sierosa.
- Dilatazione o ostruzione del lume
- Perforazione parietale (in sede neoplastica).

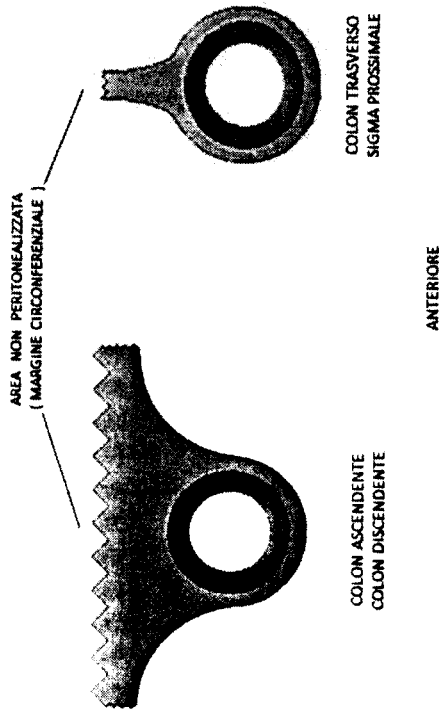
Nella fase di analisi macroscopica del COC, è utile la marcatura (inchiostro) dei margini di resezione, della superficie sierosa adiacente alla neoplasia, delle parti di intestino non rivestite da peritoneo. Nei carcinomi rettali va considerato il margine radiale del campione.

2.2.1 – Tumori del colon: esame macroscopico e campionamento

L'esame macroscopico dei carcinomi del colon comprende valutazione di sede, aspetto/dimensioni (in cm) della neoplasia, stato dei margini di resezione e della superficie sierosa:

- Sede: con annotazione della distanza da punti di repere anatomici.
- Aspetto: vegetante (polipoidi o sessile), ulcerato, a placca, a anello/manicotto, stenotico, tipo linit plastica.
- Dimensione: diametro maggiore valutato sul versante luminale, profondità di infiltrazione parietale, rapporti con il piano sieroso e con altri organi e/o segmenti intestinali asportati.
- Margini di resezione: prossimale, distale, radiale, mesenteriale. È ritenuto sufficiente indicare la distanza della neoplasia dal margine di resezione (prossimale o distale) più prossimo alla neoplasia. Per i tratti colici non (completamente) peritonealizzati (cieco e colon ascendente) va valutata/misurata la distanza neoplasia->margine privo di rivestimento sieroso. La definizione di margine circumferenziale fa riferimento ai margini non-peritonealizzati (non alla circonferenza del campione colico).

NB: Il margine posteriore del colon ascendente e discendente non è rivestito da peritoneo e appare ampio/frastagliato; il margine posteriore del colon trasverso e sigmoideo ha margine posteriore non-peritonealizzato sottile (vedi figura). Il rivestimento peritoneale del cieco è variabile e deve essere valutato da caso a caso.



- Perforazione della parete (in corrispondenza della neoplasia)

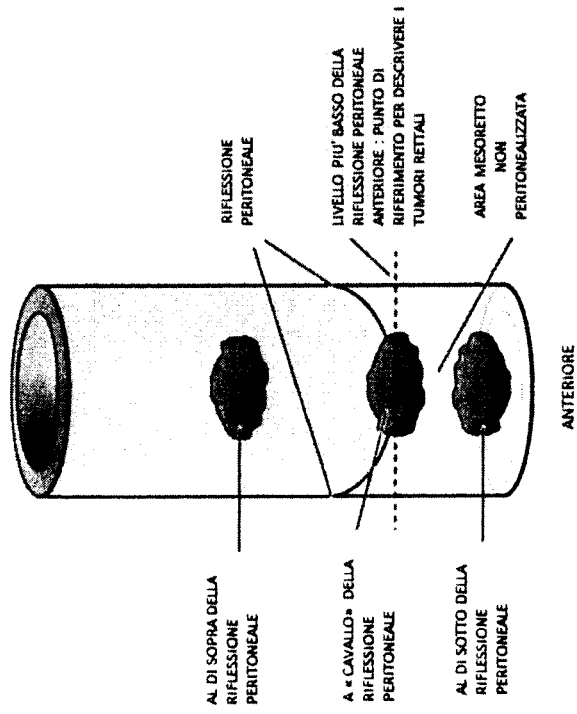
- Linfonodi regionali: Tutte le strutture linfonodali comprese nel COC vanno campionate per esame istologico. Il metodo di campionamento è diverso nelle varie realtà operative. Il metodo di acquisizione dei linfonodi va esplicitato nel referto e deve essere coerente con l'obiettivo di esame istologico di tutti i linfonodi asportati.

L'esame macroscopico include la descrizione del tratto colico non-neoplastico (lesioni infiammatorie, diverticoli, eventuali neoformazioni polipoidi) e ogni altro materiale inviato alla UO di Anatomia Patologica (esempio: resezione di metastasi epatiche).

Le neoplasie multiple devono essere descritte singolarmente.

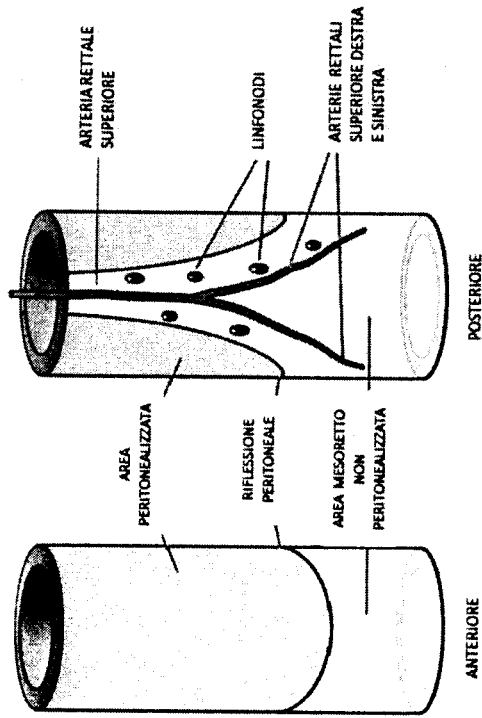
2.2.2 – Tumori del retto: esame macroscopico e campionamento

L'esame macroscopico dei COC del retto, include la valutazione della localizzazione del tumore rispetto alla riflessione del peritoneo. La valutazione macroscopica fa riferimento ai criteri topografici illustrati nella figura seguente.



Nei carcinomi del retto deve essere indicata la distanza dal margine di resezione circumferenziale. La situazione è diversa a seconda della localizzazione (anteriore o posteriore) della neoplasia. Il riferimento anatomico è costituito dalla riflessione del peritoneo: la

membrana mesoretale è più ampia nel versante anteriore; il versante posteriore è caratterizzato da più ampia area non-peritonealizzata (figura sotto).

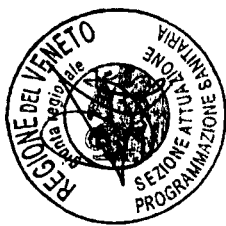


Il reperto macroscopico include espressa valutazione della continuità della membrana mesoretale. Essa va refertata come segue:

- Incompleta: difetti/soluzioni di continuo del mesoretto con esposizione di muscolatura propria.
- Quasi completa: irregolarità della superficie mesoretale, con soluzioni di continuo <5 mm.; non si evidenzia "esposizione" della tonaca muscolare propria.
- Completa: membrana mesoretale integra/liscia. Sono compatibili con resezione adeguata piccole irregolarità (≤ 5 cm), con margine circumferenziale liscio.

2.2.3 – Il campionamento del pezzo operatorio

- Neoplasia: sono richiesti almeno 3 campioni di neoplasia, che includono la parte più profonda dell'infiltrazione parietale, la zona di congiunzione neoplasia<->mucosa non-neoplastica, il piano sieroso adiacente alla neoplasia.
- Margini: è consigliato campionare i margini di resezione (prossimale e distale) solo quando: i) i margini distano <3 cm dalla neoplasia (con un prelievo longitudinale se la neoplasia è prossima al margine e tangenziale negli altri casi; ii) la neoplasia infiltrava estesamente la parete; iii) è presente invasione vascolare macroscopicamente evidente; iv) l'istotipo della neoplasia è indifferenziato (a piccole cellule, o a cellule ad anello con castone).



- Margine radiale/circumferenziale: nei tumori rettali.
- Linfonodi regionali: Tutti i linfonodi isolabili dal campione operatorio devo essere istologicamente esaminati.
- Altre lesioni focali: polipi, ulcere, diverticoli, lesioni infiammatorie.
- Mucosa non-neoplastica.

3. Diagnosi istologica

Deve riferire: a) caratteristiche morfologiche della neoplasia; b) stato dei margini di resezione; c) status dei linfonodi regionali; d) presenza di patologie associate.

Per ciascuna delle variabili istologiche sotto elencate è annotato il livello di evidenza che ne giustifica la inclusione nella diagnosi.

3.1 Istotipo del CCR (livello di evidenza 2)

L'istotipo neoplastico va diagnosticato secondo la classificazione WHO 2010.

- Adenocarcinoma non altrimenti specificato (NOS)
- Adenocarcinoma mucinoso o colloide (con componente mucinosa >50% della neoplasia)
- Adenocarcinoma a cellule ad anello con castone (con componente a cellule ad anello con castone >50% della neoplasia)
- Adenocarcinoma serrato
- Adenocarcinoma micro-papillare
- Adenocarcinoma cribriforme-comedonico
- Carcinoma midollare
- Carcinoma squamoso
- Carcinoma adenosquamoso
- Carcinoma a cellule fusate
- Carcinoma indifferenziato
- Tumore neuroendocrino (NET G1/G2)
- Carcinoma neuroendocrino (NEC piccole/grandi cellule)
- Carcinoma misto adeno-neuroendocrino (MANEC)

3.2 Grado di differenziazione (livello di evidenza 2)

Il grado di differenziazione (grading) del CCR è distinto (WHO 2010) in 2 categorie:



- Basso grado di malignità (adenocarcinomi bene/moderatamente differenziati)
- Alto grado di malignità (adenocarcinomi poco differenziati/indifferenziati)

Il grading di carcinomi fenotipicamente eterogenei è quello della componente meno differenziata.

3.3 Profondità di infiltrazione della parete colica (livello di evidenza 3)

Deve essere determinata secondo le indicazioni TNM (VII edizione, 2009)

- pTis intraepiteliale o intramucoso
- pT1 infiltrazione della tonaca sottomucosa
- pT2 infiltrazione della tonaca muscolare propria
- pT3 infiltrazione a tutto spessore della parete colica fino alla sottosierosa o al tessuto adiposo pericolico o perirettale non rivestito da sierosa
- pT4a infiltrazione della sierosa
- pT4b invasione diretta di altri organi e strutture

3.4 - Margini della exeresi chirurgica: prossimale, distale e radiale (livello di evidenza 3)

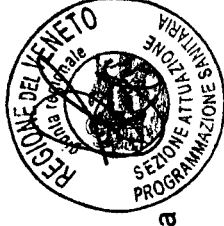
La valutazione istologica è facilitata dall'inchiostratura delle superficie non peritonealizzate.

Margine radiale: corrisponde al margine periferico costituito dai tessuti molli del tratto intestinale non rivestito da peritoneo (cieco, colon ascendente, colon discendente, retto). Per il colon trasverso corrisponde al margine di resezione del mesocolon.

Margine radiale/circumferenziale: 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). Il margine è considerato infiltrato se cellule tumorali (per diretta estensione del CCR, per invasione linfatica/venosa, per metastasi linfonodali, o per depositi tumorali) sono presenti a distanza ≤ 1 mm dalla superficie non-peritonealizzata.

3.5 - Linfonodi regionali (livello di evidenza 3)

Il numero dei linfonodi regionali isolati dal campione operatorio ha rilevanza clinico/prognostica e consente valutazioni delle performances chirurgica e diagnostica anatomo-patologica. È ritenuto soddisfacente l'esame istologico di almeno 12 linfonodi.



Numerosi fattori influenzano il numero dei linfonodi esaminati (procedura chirurgica, esame patologico, fattori legati al paziente, o alla neoplasia, terapia neoadiuvante).

Devono essere isolati/esaminati tutti i linfonodi presenti nel COC. Il referto deve espressamente riferire il numero dei linfonodi esaminati, il range di diametro e dei linfonodi metastatici e non-metastatici. I linfonodi di dimensioni <cm. 0,4 vanno processati in toto per esame istologico; quelli >cm. 0,4 vanno sezionati e inclusi in toto (la procedura di inclusione deve evitare il conteggio doppio di una singola stazione linfonodale). Il TNM richiede valutazione istologica di almeno 12 linfonodi. Se i linfonodi non sono metastatici, ma il numero di linfonodi isolati è <12, la neoplasia va stadiata (TNM; VII edizione 2009) come pN0 (va annotato che il numero di linfonodi esaminati è <12).

Le micrometastasi (pN1mic) sono impianti metastatici linfonodali di dimensioni comprese tra mm. 0.2 e mm. 2. Aggregati di epitelii neoplastici di diametro <mm 0.2 sono diagnosticati come "cellule tumorali isolate" (ITC); il linfonodo è considerato pN0.

3.6 Depositi tumorali satelliti (livello di evidenza 2)

Sono aggregati cellulari o noduli neoplastici (visibili a occhio nudo o microscopicamente) localizzati nel fibroadiposo peri-colorettale, senza evidenza istologica di tessuto linfonodale residuo. Possono rappresentare: a) diffusione tumorale discontinua; b) invasione venosa con diffusione extra-vascolare (V1/2 sec TNM); iii) metastasi linfonodale "sostitutiva" (N1/2). Il TNM (VII edizione) considera come linfonodi metastatici (= pN1ci) i depositi tumorali satelliti a contorno liscio/rotondo localizzati nel fibroadiposo peri-colico/perirettale (anche in assenza di evidenza istologica di linfonodo residuo). I CCR pT1, pT2, pT3, pT4 privi di linfonodi metastatici, ma con depositi tumorali satelliti sono classificati pN1c.

Nelle neoplasie rettali trattate con terapia neoadiuvante, i depositi tumorali satelliti sono considerati equivalenti a linfonodi metastatici.

3.7 Angioinvasione (livello di evidenza 2)

È valutata nei vasi (linfatici o venosi) adiacenti alla neoplasia. La presenza di infiltrazione peri-neurale è assimilata a invasione linfatica.

3.8 Risposta a terapia neoadiuvante (livello di evidenza 2)

La valutazione degli effetti della terapia neoadiuvante (casi identificati da TNM con suffisso "y") richiede esteso campionamento della area neoplastica (NB: epitelii neoplastici isolati possono essere compresi in fibrosi, necrosi/flogosi, emorragie, laghi di muco). Immunocolorazioni con citocheratine (ampio spettro) facilitano la individuazione di epitelii neoplastici isolati (anche compresi in laghi di



muco [vedi sotto]). Laghi di muco non-popolati da epiteli (neoplastici) non sono considerati infiltrazione neoplastica. La regressione tumorale completa è classificata ypT0.

I metodi di score istologico degli effetti della terapia neoadiuvante sono numerosi. La diagnosi deve menzionare il metodo adottato. I metodi più usati sono:

- Royal College of Pathologist

- Regressione completa: Assenza di cellule tumorali residue.
- Regressione parziale: Singole cellule o piccoli gruppi di cellule neoplastiche.
- Non evidenza di regressione

- Ryan/College American Pathologists

- Grado 0 (risposta completa): non evidenza di cellule neoplastiche
- Grado 1 (risposta moderata): singole cellule o piccoli gruppi di cellule neoplastiche
- Grado 2 (risposta minima): neoplasia residua immersa nella fibrosi
- Grado 3 (risposta scarsa): minima o nessuna regressione tumorale

3.9 Patologia associata

Presenza di patologia sincrona (polipi [neoplastici o non-neoplastici identificati con apposito campionamento e distinti per sede], ulcere, diverticoli, malattie infiammatorie croniche)

3.10 Metastasi a distanza

(vedi 3.11.3).

3.11 Stadiazione pTNM (VII edizione, 2009)

3.11.1 pT, Tumore Primitivo

- pTx Tumore primitivo non valutabile
- pT0 Nessuna evidenza di tumore primitivo
- pTis Carcinoma in situ (comprende le neoplasie intra-epiteliali e intra-mucose)



- pT1 Tumore che invade la sottomucosa
- pT2 Tumore che invade la muscolare propria
- pT3 Tumore che invade la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non peritonealizzati
- pT4 Tumore che invade direttamente altri organi o strutture o/e perfora il peritoneo viscerale
 - pT4a Tumore che perfora il peritoneo viscerale
 - pT4b Tumore che invade direttamente alti organi o strutture

Aderenze macroscopiche con altri visceri sono clinicamente classificate cT4b. Se nella zona di aderenza, l'istologia non documenta infiltrazione neoplastica, la classificazione pT considera la profondità di infiltrazione parietale (come istologicamente dimostrata).

Il prefisso "m" indica la presenza di tumori primari multipli in una singola sede (mpT1). Il prefisso "r" indica la recidiva di una neoplasia dopo un documentato intervallo libero da malattia (rpT1).

3.11.2 pN, Linfonodi regionali

- pNx Linfonodi regionali non valutabili
- pN0 Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
- pN1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
 - pN1a metastasi a 1 linfonodo regionale
 - pN1b metastasi a 2-3 linfonodi regionali
 - pN1c deposito/i tumorale/i, cioè tumori satelliti nella sottosierosa o nel tessuto molle pericolico o perirettale non peritonealizzato senza metastasi nei linfonodi regionali
- pN2 metastasi in 4 o più linfonodi regionali
 - pN2a metastasi in 4-6 linfonodi regionali
 - pN2b metastasi in 7 o più linfonodi regionali

3.11.3 pM, metastasi a distanza

- M0 assenza di metastasi a distanza
- M1 metastasi a distanza
 - M1a metastasi confinata ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodo/i non regionale/i)
 - M1b metastasi in più di un organo o nel peritoneo

La *refertazione* della suddetta valutazione dovrebbe riportare gli elementi definiti nella tabella a pagina 93.



4. Profiling molecolare

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

Il referto molecolare utilizza un formato diagnostico standard firmato dall'anatomo patologo 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.

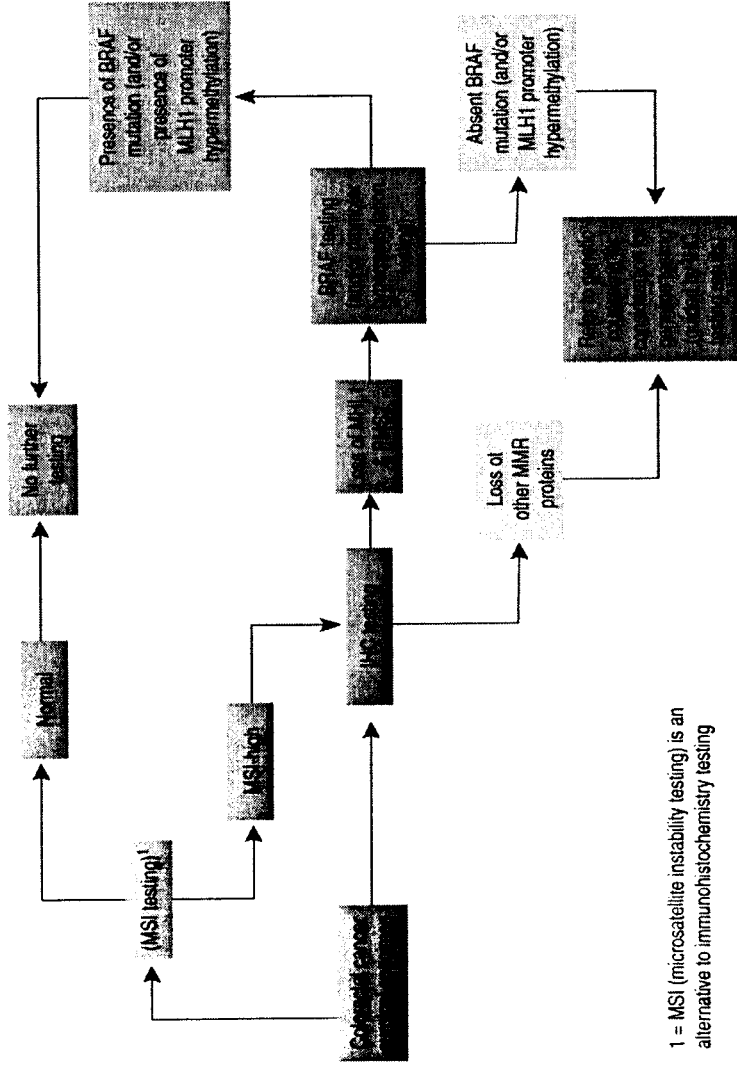
4.1 Screening molecolare del CCR e sindrome di Lynch

Lo screening molecolare dei CCR insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI) del tumore. Il test molecolare per MSI può essere sostituito dal test immunostochimico 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.

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.

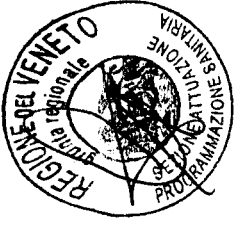


1 = MSI (microsatellite instability testing) is an alternative to immunohistochemistry testing

Figure 2. Universal screening by tumor testing.

4.2 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 doppie 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.

5. Editing della diagnosi

Il fine di questo documento è quello di uniformare la diagnosi anatomo-patologica di CCR in una area nazionale con omogenea organizzazione della assistenza sanitaria oncologica. Il testo di diagnosi deve essere facilmente fruibile in tutti i centri e da tutti gli operatori coinvolti nel PDTA-CCR. Il testo e le principali conclusioni diagnostiche devono essere intelleggibili dal paziente.

Il raggiungimento degli obiettivi richiede che la diagnosi anatomo-patologica sia caratterizzata da 2 requisiti essenziali:

- inclusione nel referto di tutte le variabili biologiche che la letteratura individua come influenti nel trattamento e nella prognosi del CCR;
- "verbalizzazione" diagnostica di immediata percezione in tutti i centri che condividono il PDTA.

Le raccomandazioni riportate sono coerenti con l'impatto epidemiologico, clinico, e medico-legale della diagnosi anatomo-patologica. La scelta delle variabili biologiche da inserire si è fondata su linee guida internazionali.

Il documento deve essere periodicamente aggiornato.

Le modalità di verbalizzazione della diagnosi anatomo-patologica (editing) sono difficilmente normalizzabili, per le differenze dei formati diagnostici tradizionalmente utilizzati nei vari centri. È lecito attendersi che la "normalizzazione" del formato diagnostico necessiti di tempo, ma ciò non contrasta con la possibilità di individuare nella diagnosi tutte le variabili clinicamente rilevanti.



Pur senza vincoli operativi, si suggerisce che il referto sia redatto secondo lo schema:

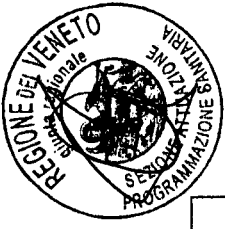
- Suddivisione in sezioni: a) diagnosi macroscopica; b) diagnosi istologica; c) profiling molecolare.
- Numerazione sequenziale dei campioni prelevati dal COC. Lo stesso numero identificato comparirà nella sezione macroscopica e in quella istologica (si consiglia l'uso combinato di lettere e numeri). Il numero del campione identificherà i preparati su cui saranno eseguite indagini ancillari (istochimica, immunohistochimica, test molecolari)
- Esplicitazione del numero di linfonodi esaminati/numero di linfonodi metastatici e il range del diametro maggiore dei linfonodi metastatici.
- Esplicitazione dello stadio TNM (pTNM).
- Tabulazione riassuntiva delle principali variabili descritte nella diagnosi (vedi allegato Tavola variabili biologiche)

CODICI TOPOGRAFICI SNOMED		
TOPOGRAFIA	SNOMED 2	SNOMED 3
Colon	T67000	T59300
Cieco	T67100	T59100
Colon ascendente	T67200	T59420
Flessura epatica	T67300	T59438
Colon trasverso	T67400	T 59440
Flessura splenica	T67500	T59442
Colon discendente	T67600	T59460
Colon sigmoideo	T67700	T59470
Rettosigma	T68200	T59680
Retto	T68000	T59600

Le neoplasie localizzate al confine di due sedi sono rubricate come del segmento maggiormente coinvolto. Se i due segmenti contigui sono ugualmente coinvolti, la neoplasia viene definita "al passaggio".



CODICI MORFOLOGICI SNOMED	
MORFOLOGIA	SNOMED 2/3
Adenoma	M81400
Displasia	M74000
Displasia alto grado	M74003
Carcinoma	M80103
Adenocarcinoma	M81403
Adenocarcinoma mucinoso	M84803
Adenocarcinoma signet ring cell	M84903
Carcinoma adenosquamoso	M85603
Carcinoma cellule squamose	M80703
Carcinoma indifferenziato	M80203
Carcinoma micropapillare	M82653
Adenocarcinoma serrato	M82133
Carcinoma a cellule fusate	M80323
Carcinoma midollare	M85103
Adeno cribriforme	M82013



VARIABILI ANATOMO PATOLOGICHE

CARATTERIZZAZIONE FENOTIPICA DELLA NEOPLASIA		
Variabile		Legenda
Localizzazione della neoplasia	@	Topografia SNOMED
Distanza neoplasia/margine di resezione @		
- reperto macroscopico	@	Centimetri
- reperto istologico	@	Centimetri
Distanza neoplasia/margine di resezione @		
- reperto macroscopico	@	Centimetri
- reperto istologico	@	Centimetri
Distanza neoplasia/margine circumferenziale	@	Centimetri
Asportazione del meso-retto (ove applicabile)	@	Completa Quasi completa; Incompleta
Diametro maggiore della neoplasia	@	Centimetri
Istotipo	@	WHO
Grading istologico	@	Basso grado di malignità; Alto grado di malignità
Pattern di diffusione parietale	@	Infiltrativo; Espansivo
Invasione neoplastica vascolare	@	Assente; Presente
Invasione neoplastica peri-neurale	@	Assente; Presente
Adiacente componente adenomatosa	@	Assente; Presente
Adenoma/i sincrono/i (numero)	@ (@)	Assente; Presente (numero)
Numero (totale) dei linfonodi regionali esaminati	@	Numero
Numero (totale) dei linfonodi regionali metastatici	@	Numero
pTNM & Stadio		pTNM VII Edizione



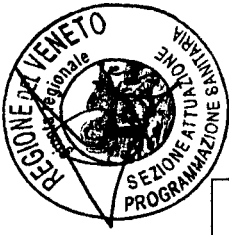
ALLEGATO 10: Regimi terapeutici standard per i carcinomi del colon e del retto

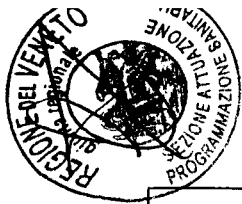
Terapia della fase adiuvante

Stadio II ad alto rischio	<p>Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli</p>
	<p>XELOX Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14 } q21d per 8 cicli</p> <p>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</p>
Stadio III	<p>XELOX (prima scelta) Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14 } q21d per 8 cicli</p>
	<p>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</p>
<p>Pazienti vulnerabili o controindicazioni ad oxaliplatino</p>	
<p>Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli</p>	

Terapia della fase metastatica

Linea di terapia	Stato mutazionale			BRAF mutati
	RAS/BRAF WT	RAS mutati	BRAF mutati	
Opzioni prima linea*	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2 ev q7d	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab (+/- Bevacizumab 5 mg/kg ev q14d)
	mFOLFOX6 +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7.5 mg/kg ev g1 q21d	
	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	FOLFIRI +/- 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	Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	
	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	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 +/- Afibercept Afibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	
	FOLFIRI +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d	FOLFIRI +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d	FOLFIRI +/- Afibercept Afibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2 ev q7d	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2 ev q7d	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2 ev q7d	
	Opzioni seconda linea*			





Opzioni terza linea	Cetuximab +/- Irinotecan Cetuximab 400 mg/m ² ev g1, e poi 250 mg/m ² ev q14d	Regorafenib 160 mg/die per os gg1-21 q28d	**
	Irinotecan 180 mg/mq g1 q14d Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev q14d		
Opzioni 4 linea	Regorafenib 160 mg/die per os gg1-21 q28d	**	**

Nel 2015 la Commissione Farmaci Innovativi della ROV ha espresso le seguenti raccomandazioni sull'utilizzo dei nuovi farmaci per il trattamento del tumore del colon e del retto:

AFLIBERCEPT (+ FOLFIRI)

- In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento (I linea): 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 linea): non raccomandato (previsto utilizzo in meno del 10 % dei pazienti)
- In pazienti pretrattati con chemioterapia di I linea oxaliplatin based +/- 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 30- 60% dei pazienti)



***Schedule di chemioterapia utilizzate:**

XELOX (prima scelta)
Oxaliplatino 130 mg/mq g1 e
Capecitabina 2000 mg/mq 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 in i.c. di 46 h g1 e
Acido folinico 200 mg/mq g1 } q14d per 12 cicli

FOLFIRI
Irinotecan 180 mg/m2 ev g1,
5-FU 400 mg/m2 ev bolo g1,
5FU 2400 mg/m2 ev i.c. 46 h g1 e
Acido folinico 200 mg/m2 ev } q14d per 12 cicli

FOLFOXIRI
Irinotecan 165 mg/m2 ev g1,
Oxaliplatino 85 mg/m2 ev g1,
Leucovorin 200 mg/m2 ev g1 e
5-FU 3200 mg/m2 i.c. in 48 h g1-2 } q14d per 12 cicli

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

DE GRAMONT
5-FU 400 mg/m2 ev bolo g1,
5FU 2400 mg/m2 ev i.c. 46 h g1 e
Acido folinico 200 mg/m2 ev } q14d per 12 cicli o fino a progressione o tossicità

** Inserimento in trial clinico

ALLEGATO 11: Follow-up condiviso

IL FOLLOW UP



5. Tumori del colon retto

L'obiettivo di un percorso di follow-up post-trattamento ha la finalità di individuare una ricaduta di malattia potenzialmente resecabile, identificare seconde neoplasie e rilevare le possibili sequelle delle cure ricevute.

Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni. L'opportunità di utilizzare un sistema "intensivo" di follow-up è emersa da alcuni studi e supportata da 3 meta-analisi. Sebbene i singoli studi randomizzati non abbiano mai evidenziato un beneficio del follow-up sulla sopravvivenza va sottolineato come tali non solo siano sottodimensionati dal punto di vista statistico ma soprattutto risultano essere antecellenti alla disponibilità di trattamenti efficaci quali LORP e CRT-1), nonché avvilta in assenza di una attività multidisciplinare che può consentire il recupero ad intervento chirurgico di lesioni metastatiche. Attualmente sono in corso due grossi studi randomizzati i cui risultati dovrebbero rendersi disponibili a breve. Negli ultimi anni sono però state pubblicate 4 meta-analisi che dimostrano il beneficio di un follow-up intensivo in termini di sopravvivenza con una riduzione del rischio di morte del 20-33% ed un beneficio assoluto a 5 anni del 7-13% (Livello di evidenza 3++). Per le neoplasie in stadio I, visto il rischio di ricaduta estremamente limitato è ragionevole attuare una sorveglianza con soli esami endoscopici. A causa della eterogeneità degli studi, non è possibile definire con certezza né la tipologia di esami da effettuare né la frequenza né la durata del follow-up stesso. Poiché una recente analisi di outcome in oltre 20.000 pazienti evidenzia come la maggior parte delle recidive avvenga nei primi 3 anni, appare ragionevole proporre un follow-up più intenso nei primi anni dopo l'intervento chirurgico (Livello di evidenza 1+). Un recente studio randomizzato condotto su 1202 pazienti conferma che l'utilizzo di un follow-up intensivo utilizzando TC ed/CEA incrementa la percentuale di pazienti che vengono sottoposti a chirurgia delle metastasi con intento curativo. Lo stesso studio evidenzia che il follow-up intensivo oltre solo un piccolo vantaggio di sopravvivenza globale rispetto ad una strategia manomista (caso atteso alla comparsa dei sintomi) (Livello di evidenza 1+).

Al momento non vi sono chiare evidenze sull'utilità del follow-up dopo resezione di metastasi epatiche o polmonari con intento curativo. Da una recente ampia analisi retrospettiva condotta sui dati del database del SEER (Surveillance, Epidemiology and End Results) non emergono chiare indicazioni in merito a frequenza e tipologia di indagini da utilizzare (Livello di evidenza 3++).

Qualità dell'evidenza SIGEN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
A	Il follow-up nel carcinoma coloretale comporta un beneficio in termini di sopravvivenza.	Positiva forte
D*	ESAME CLINICO ogni 4-6 mesi per i primi tre anni (compresa l'explorazione retale dell'assonni per i pazienti operati per carcinoma del retto), ogni 6 mesi per i due anni successivi. Non vi sono evidenze che indichino l'utilità del monitoraggio degli enzimi epatici né di altri esami ematochimici (ad eccezione del CEA).	Positiva forte
D*	Se CEA elevato alla diagnosi ripetere dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificare la negativizzazione.	Positiva forte

IL FOLLOW UP



Qualità dell'evidenza SIGEN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	CEA: ogni 3-4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successivi, anche nei pazienti con CEA preoperatorio nei limiti della norma.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti senza uno studio preoperatorio completo del colon deve essere eseguita appena possibile, comunque entro 6-12 mesi dall'intervento.	Positiva forte
D*	COLONSCOPIA: nei pazienti in cui l'esame endoscopico evidenzia "colore inteso" la ripetizione dell'esame endoscopico 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.	Positiva forte
D*	SKIMMOSCOPIA: nei carcinoma del retto vi è indicazione all'esecuzione di sigmoidoscopia ad intervalli periodici. Si consiglia di eseguirlo ogni sei mesi per i primi due anni.	Positiva debole
D*	TAC TORACE e ADDOME SUPERIORE con contrasto: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'esito del rischio. 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.	Positiva debole
D*	Dopo il III anno può essere consigliabile un'ecografia dell'addome e un'Rix del torace da eseguire una volta l'anno fino al V anno. Eventuali approfondimenti diagnostici da valutare secondo giudizio clinico.	Positiva debole
D*	Per i pazienti in Stadio I, visto il rischio estremamente limitato di recidiva può essere raccomandato un programma di sorveglianza che preveda soli esami endoscopici in accordo a quanto sopra specificato.	Positiva debole
D*	Nei pazienti sottoposti a metastatectomia TAC TORACE ADDOME con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.	Positiva debole
D*	TAC o RMN 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.	Positiva debole



IL FOLLOW UP



Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
D*	RA TORACE: non vi è indicazione all'uso routinario di tale esame.	Negativa debole
D*	PET FDG: non vi è indicazione all'uso routinario di tali esami.	Negativa forte

* Opinione del panel

L'esecuzione di una FDG-PET può essere indicata, ove possibile, in caso di sospetto clinico di recidiva/ripresa di malattia con "imaging negativo o dubbio" e in caso di incremento progressivo dei marcatori (CEA o/o Ca 19.9) non altrimenti giustificabile.

IL FOLLOW UP



Lettera per il paziente

Gentile Signore/Le,

Sebbene nella maggior parte dei casi le cure effettuate permettano una completa guarigione, rimane la possibilità che il tumore possa ripresentarsi nel tempo; è possibile, inoltre, che si manifestino conseguenze sulla salute dei trattamenti eseguiti.

Per queste ragioni è utile eseguire dei controlli periodici mediante gli accertamenti che, secondo le conoscenze scientifiche attuali, sono considerati appropriati nella sua situazione. Gli accertamenti consigliati le saranno illustrati dallo specialista di riferimento. Altri esami potranno essere suggeriti sulla base della sua specifica situazione o delle terapie in atto.

In caso di disturbi persistenti o comunque di segnali sospetti di ripresa della malattia, saranno richiesti ulteriori esami di approfondimento. Per questo è molto importante che, in occasione delle visite Lei riferisca al medico la presenza di sintomi o, qualora essi compaiano tra una visita e la successiva, il segnale al suo Medico di Famiglia per una più completa valutazione.

Al termine di un primo periodo in cui sarà seguito/a dagli specialisti dell'ospedale, i controlli saranno proseguiti presso il suo Medico di Famiglia.

Al fine di preservare il più possibile una buona condizione di salute le consigliamo di mantenere uno stile di vita corretto, che comprenda l'astensione dal fumo e dagli eccessi di alcool, una dieta equilibrata e una regolare attività fisica.

Data _____

Il medico specialista _____



IL FOLLOW UP



Al Medico di Assistenza Primaria

Dati: _____

Centrice Collega,

Il/la Signor/a _____, per il/la quale ti alleghiamo una relazione clinica dettagliata, ha terminato le cure primarie e inizia la fase di sorveglianza attiva, finalizzata alla diagnosi precoce delle riprese di malattia e al pieno recupero delle eventuali conseguenze della malattia o dei trattamenti eseguiti. Saranno stabiliti appuntamenti periodici per la visita specialistica che avranno la funzione di rilevare sintomi o segni sospetti e di programmare gli accertamenti considerati necessari. In caso di sintomi intercorrenti ti chiediamo di valutare il/la paziente e di stabilire la necessità di un approfondimento con esami di laboratorio o strumentali o di inviarlo alla nostra attenzione.

Al termine della fase specialistica il/la paziente sarà inviato/a alla tua attenzione per la prosecuzione dei controlli periodici. Anche in questa fase, in caso di sospetto potrai inviarti il/la paziente per un approfondimento.

Gli esami che ti consigliamo di richiedere sono i seguenti:

Esame	Ogni quanto	Fino a

E' altresì importante rilevare periodicamente un eventuale disagio emozionale per inviare, in caso di significativa sofferenza, la paziente al Servizio di Psico-oncologia; anche la necessità eventuale di trattamenti riabilitativi va precocemente affrontata.

Infine è utile che anche da parte tua sia sottolineata l'importanza di un corretto stile di vita e in particolare l'astensione dal fumo, l'uso moderato dell'alcool, una dieta equilibrata e una regolare attività fisica dove possibile.

I nostri servizi rimangono in ogni caso a disposizione sia per la valutazione/discussione di singoli aspetti sia per la presa in carico nel caso di sospetta o confermata recidiva di malattia.

Data _____ Il medico specialista _____

