



Regione Campania

Il Commissario ad Acta per l'attuazione del Piano di rientro dai disavanzi del SSR campano (Deliberazione Consiglio dei Ministri 10/07/2017)

DECRETO N. 19 DEL 05.03.2018

OGGETTO: Rete oncologica regionale: Adozione documenti tecnici

(Deliberazione del Consiglio dei Ministri 10.07.2017 - *acta i*: “*Completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete ospedaliera in coerenza con il fabbisogno assistenziale, in attuazione del regolamento adottato con decreto del Ministero della Salute del 2 aprile 2015 n.70 ed in coerenza con le indicazioni dei Tavoli tecnici di monitoraggio*”).

VISTA la legge 30 dicembre 2004, n. 311 recante “*Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato (legge finanziaria 2005)*” e, in particolare, l’art. 1, comma 180, che ha previsto per le regioni interessate l’obbligo di procedere, in presenza di situazioni di squilibrio economico finanziario, ad una ricognizione delle cause ed alla conseguente elaborazione di un programma operativo di riorganizzazione, di riqualificazione o di potenziamento del Servizio Sanitario Regionale, di durata non superiore ad un triennio;

VISTA l’Intesa Stato-Regioni del 23 marzo 2005 che, in attuazione della richiamata normativa, pone a carico delle regioni l’obbligo di garantire, coerentemente con gli obiettivi di indebitamento netto delle amministrazioni pubbliche, l’equilibrio economico-finanziario del servizio sanitario regionale nel suo complesso, realizzando forme di verifica trimestrale della coerenza degli andamenti con gli obiettivi assegnati in sede di bilancio preventivo per l’anno di riferimento, nonché la stipula di un apposito accordo che individui gli interventi necessari per il perseguimento dell’equilibrio economico, nel rispetto dei livelli essenziali di assistenza;

VISTA la Deliberazione della Giunta regionale della Campania n. 460 del 20/03/2007 “*Approvazione del Piano di Rientro dal disavanzo e di riqualificazione e razionalizzazione del Servizio sanitario Regionale ai fini della sottoscrizione dell’Accordo tra Stato e Regione Campania ai sensi dell’art. 1, comma 180, della legge n. 311/2004*”;

VISTA la Deliberazione del Consiglio dei Ministri del 24 luglio 2009 con la quale il Governo ha proceduto alla nomina del Presidente pro tempore della Regione Campania quale Commissario ad Acta per l’attuazione del piano di rientro dal disavanzo sanitario ai sensi dell’art. 4, comma 2, del DL 1 ottobre 2007, n. 159, convertito con modificazioni dalla L. 29 novembre 2007, n. 222;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri dell’11 dicembre 2015 con la quale sono stati nominati quale Commissario ad acta il dott. Joseph Polimeni e quale subcommissario ad acta il dott. Claudio D’Amario;

VISTA la deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 Luglio 2017 con la quale, all’esito delle

to
nominato Commissario ad acta per l'attuazione del vigente piano di rientro dal disavanzo del SSR campano, secondo i Programmi operativi di cui all'articolo 2, comma 88, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 e ss.mm.ii.;

VISTA la richiamata deliberazione del Consiglio dei Ministri del 10 luglio 2017 che:

- assegna *“al Commissario ad acta l'incarico prioritario di attuare i Programmi operativi 2016-2018 e gli interventi necessari a garantire, in maniera uniforme sul territorio regionale, l'erogazione dei livelli essenziali di assistenza in condizioni di efficienza, appropriatezza, sicurezza e qualità, nei termini indicati dai Tavoli tecnici di verifica, nell'ambito della cornice normativa vigente”*;
- individua, nell'ambito del più generale mandato sopra specificato, alcune azioni ed interventi come *acta* ai quali dare corso prioritariamente e, segnatamente, al punto i): *“Completamento ed attuazione del piano di riorganizzazione della rete ospedaliera in coerenza con il fabbisogno assistenziale, in attuazione del regolamento adottato con decreto del Ministero della Salute del 2 aprile 2015 n.70 ed in coerenza con le indicazioni dei Tavoli tecnici di monitoraggio”*;

VISTA la comunicazione, assunta al protocollo della Struttura Commissariale n. 430 del 9 Febbraio 2018, con la quale il Sub Commissario Dott. Claudio D'Amario ha rassegnato le proprie dimissioni per assumere la funzione di Direttore Generale della Prevenzione Sanitaria presso il Ministero della Salute;

RICHIAMATI

- il comma 80 dell' articolo 2, della legge 23 dicembre 2009, n. 191 secondo cui *“Gli interventi individuati dal Piano sono vincolanti per la Regione, che e' obbligata a rimuovere i provvedimenti, anche legislativi, e a non adottarne di nuovi che siano di ostacolo alla piena attuazione del piano di rientro”*;
- il comma 231 bis dell' articolo 1 della legge regionale 15 marzo 2011, n. 4 così come introdotto dal comma 34 dell'articolo 1, della legge regionale 4 agosto 2011, n. 14 secondo cui: *“il Commissario ad acta, nominato ai sensi dell'art. 4, comma 2, del decreto legge 1 ottobre 2007, n. 159 , convertito con modificazioni, in legge 29 novembre 2007, n. 222, individua, con proprio decreto, le norme regionali in contrasto con le previsioni del piano di rientro dal disavanzo sanitario e con quelle dei programmi operativi di cui all'art. 2, comma 88 della legge 191/2009 e dispone la sospensione dell'efficacia degli eventuali provvedimenti di esecuzione delle medesime. I competenti organi regionali, entro i successivi sessanta giorni dalla pubblicazione sul B.U.R.C. del decreto di cui al presente comma, provvedono, in ottemperanza a quanto disposto dall'art. 2, comma 80 della legge n. 191/2009, alla conseguente necessaria modifica delle disposizioni individuate, sospendendole o abrogandole”*;
- la sentenza del Consiglio di Stato n. 2470/2013, secondo cui *“nell'esercizio dei propri poteri, il Commissario ad acta agisce quale “organo decentrato dello Stato ai sensi dell'art. 120 della Costituzione, che di lui si avvale nell'espletamento di funzioni d'emergenza stabilite dalla legge, in sostituzione delle normali competenze regionali”, emanando provvedimenti qualificabili come “ordinanze emergenziali statali in deroga”, ossia “misure straordinarie che il commissario, nella sua competenza d'organo statale, è tenuto ad assumere in esecuzione del piano di rientro, così come egli può emanare gli ulteriori provvedimenti normativi, amministrativi, organizzativi e gestionali necessari alla completa attuazione del piano di rientro”*;

- il decreto del Commissario ad Acta del 15 maggio 2106, n. 33 avente per oggetto “Piano di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015”;
- il decreto del Commissario ad Acta del 1 febbraio 2018 n. 8 avente per oggetto “Piano Regionale di Programmazione della Rete Ospedaliera ai sensi del DM 70/2015 – Aggiornamento”;

PREMESSO che

1. con Decreto Commissariale n. 98 del 20/9/2016 è stata istituita la Rete Oncologica Campana (ROC) e ne è stata definita l'articolazione attraverso i Centri deputati alla prevenzione, diagnosi, cura e riabilitazione dei tumori maligni;
2. lo stesso DCA n. 98/2016 ha individuato gli organi costitutivi della ROC nei Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici (CORP) con funzioni diagnostico/stadiative, terapeutiche e di follow-up oncologico e Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici Universitari o a carattere Scientifico (CORPUS) a cui, oltre alle funzioni già attribuite al CORP, sono state attribuite anche altre funzioni peculiari (ricerca, formazione, sviluppo di metodi e strumenti, screening, terapia del dolore);
3. con nota prot. n. 731 del 10/2/2017 il Commissario ad Acta ed il sub-Commissario per il Piano di Rientro dal Disavanzo hanno affidato all'Istituto Nazionale dei Tumori IRCCS Pascale di Napoli il Coordinamento centrale altamente specialistico di tutti i Centri complementari coinvolti nella ROC di cui al DCA 98/2016;
4. con DGRC n. 396 del 4/7/2017 è stato recepito l'Accordo tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e di Bolzano, Rep. Atti n.144 CSR, sancito in data 30 ottobre 2014 sul “Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il *burden* del cancro – anno 2014-2016”, ed è stata demandata, in coerenza con le funzioni e le specifiche competenze, alla Direzione Generale Tutela della Salute, nonché alle Aziende Sanitarie, l'adozione dei provvedimenti e delle azioni necessarie a garantire la concreta attuazione delle disposizioni contenute nel DCA n.98/2016 di "Istituzione Rete Oncologica Campana";
5. con Decreto Dirigenziale n.73 del 17/07/2017 della Direzione Generale per la Tutela della Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario è stata istituita “La Cabina di Regia Regionale della ROC”;

CONSIDERATO che

a) alla citata Cabina di Regia sono stati assegnati i seguenti compiti:

- individuazione, condivisione e revisione periodica dei PDTA oncologici regionali,
- monitoraggio dell'implementazione omogenea e standardizzata dei PDTA su tutto il territorio attraverso l'analisi degli scostamenti e proposte di miglioramento;
- analisi in chiave di HTA delle priorità di studio, di ricerca ed acquisizione di tecnologie innovative in relazione alle necessità delle singole macro aree;
- valutazione di esiti di efficacia della rete e dei percorsi, anche in termini di volume di procedimenti e misura delle performance;
- proposte di programmazione;

b) nella prima riunione operativa del Coordinamento della ROC sono stati individuati i seguenti progetti prioritari:

- individuazione, condivisione e definizione dei PDTA riferiti a 13 patologie, incluse le 4 presenti nel DCA 98/2016;
- individuazione, condivisione e definizione degli standard di refertazione anatomico-patologica per 17 patologie;

profilattico per i pazienti sottoposti a chemioterapia;

- definizione del documento "Trattamento radioterapico standard nei Tumori Solidi" che identifica i trattamenti per 9(nove) patologie oncologiche;

c) a seguito dei lavori svolti sono stati predisposti i documenti relativi alle quattro progettualità;

d) il Coordinamento della ROC, in presenza della cabina di regia regionale nella Consensus Conference ai fini dell'approvazione degli elaborati tecnici documentali relativi alle tre progettualità e la consegna degli stessi alla cabina di regia regionale per gli atti consequenziali, ha adottato i seguenti documenti:

- 13 PDTA, inclusa la definizione delle caratteristiche dei GOM, per i tumori del colon-retto, mammella, cervice uterina, ovaio, prostata, testicolo, vescica, melanoma cutaneo, melanoma della corioide, polmone, pancreas, stomaco, rene;
- i criteri di refertazione standard anatomo-patologica per i tumori di testa-collo, tiroide, melanoma cutaneo, stomaco, colon-retto, pancreas esocrino, rene, testicolo, vescica, prostata, mammella, ovaio, endometrio, cervice, polmone, biopsie endoscopiche, polipi del grosso intestino;
- il documento relativo al consenso regionale sul trattamento antiemetico profilattico per i pazienti sottoposti a chemioterapia;
- il trattamento radioterapico standard nei Tumori Solidi che identifica i trattamenti per 9 patologie oncologiche;

f) che è stata anche illustrata e condivisa la piattaforma informatica in house, prodotta dalla struttura di coordinamento, che verrà utilizzata per gestire la domanda e l'offerta oncologica della ROC tra territorio e CORP/CORPUS, ai fini dell'ottimizzazione dei percorsi e della presa in carico dei pazienti e come strumento per la valutazione di indicatori di processo;

RITENUTO necessario

- approvare i documenti adottati dalla ROC, allegati al presente decreto, prevedendone una revisione annuale, in base alla EBM;
- dare avvio alla definizione dei GOM, come previsto nel DCA 98/2016 secondo i PDTA adottati nel presente decreto;
- disporre, nell'ambito delle Aziende Sanitarie Campane, l'avvio della identificazione delle collaborazioni operative tra le Strutture oncologiche aziendali e i GOM presenti nei CORP/CORPUS;
- disporre la revisione dei valori/esiti attraverso gli indicatori che la Cabina di Regia definirà;
- stabilire che i percorsi di presa in carico dovranno essere attivati sulla piattaforma informatica, previa stipula di protocollo di Intesa tra Aziende e IRCCS Pascale, utilizzando, ove necessario, i fondi vincolati di cui al DCA 134/2016 – Linea 5;
- confermare fino alla data del 15/4/2018 i Centri di I e II fascia chirurgica per tumori colon-retto, cervice e mammella identificati nel DCA 98/2016;
- istituire apposito Gruppo Tecnico di Lavoro con compiti di monitoraggio delle attività espletate dai GOM, di rivalutazione con cadenza annuale dei Centri di I e II fascia chirurgica sulla base dei volumi e di identificazione dei nuovi Centri di I e II fascia per i restanti PDTA sulla base dei volumi prodotti entro il 15 maggio 2018;

della Salute ed il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale

DECRETA

per tutto quanto esposto in premessa che qui si intende integralmente riportato

1. di **APPROVARE** i seguenti documenti che, allegati al presente provvedimento, ne costituiscono parte integrante e sostanziale:

- i PDTA, per i tumori del colon-retto, mammella, cervice uterina, ovaio, prostata, testicolo, vescica, melanoma cutaneo, melanoma della corioide, polmone, pancreas, stomaco, rene, sistema nervoso centrale;
- i criteri di refertazione standard anatomico-patologica per i tumori di testa-collo, tiroide, melanoma cutaneo, stomaco, colon-retto, pancreas esocrino, rene, testicolo, vescica, prostata, mammella, ovaio, endometrio, cervice, polmone, biopsie endoscopiche, polipi del grosso intestino;
- il documento relativo al consenso regionale sul trattamento antiemetico di profilassi per i pazienti sottoposti a chemioterapia;
- la disciplina del trattamento radioterapico standard nei Tumori Solidi che identifica i trattamenti per 9 patologie oncologiche;

2. di **DEMANDARE** ai Direttori Generali delle Aziende in cui sono collocati i CORP/CORPUS di procedere entro trenta giorni dall'entrata in vigore del presente atto:

- all'individuazione dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM), così come definiti nei PDTA, secondo le competenze e specificità professionali occorrenti ed in base alla possibilità di rispettare le tempistiche di presa in carico previste negli stessi;
- all'individuazione delle collaborazioni operative tra le Strutture oncologiche aziendali e i GOM presenti nei CORP/CORPUS;

3. di **FISSARE** ad un anno dall'adozione del presente DCA le nuove valutazioni dei dati di valori/esiti attraverso gli indicatori che la Cabina di Regia definirà, al fine di ogni determinazione di competenza;

4. di **STABILIRE** che i percorsi di presa in carico dovranno essere attivati, entro 90 giorni dall'entrata in vigore del presente atto, sulla piattaforma informatica previa stipula di protocollo di Intesa tra Aziende e IRCCS Pascale, utilizzando, ove necessario, i fondi vincolati di cui al DCA 134/2016 – Linea 5;

5. di **STABILIRE** che in merito al punto 4.2 dell'Allegato Tecnico del DCA 98/2016 (Centri di I e II fascia chirurgica per tumori colon-retto, cervice e mammella) restano confermati fino al 15 aprile 2018 i Centri di I e II fascia ivi individuati ;

6. di **DISPORRE** la revoca di ogni provvedimento o disposizione in contrasto con il presente decreto;

7. di **DARE** mandato alla Direzione Generale Tutela Salute di provvedere con successivo Decreto Dirigenziale a istituire apposito Gruppo Tecnico di Lavoro con compiti: di monitoraggio delle attività espletate dai GOM, di rivalutazione con cadenza annuale dei Centri di I e II fascia chirurgica sulla base dei volumi e di identificazione dei nuovi Centri di I e II fascia per i restanti PDTA sulla base dei volumi prodotti (entro il 15 maggio);

8. di **INVIARE** il presente provvedimento a tutte le Aziende Sanitarie individuate come sedi dei CRP/CORPUS, e all'IRCCS Pascale;

ai rilievi eventualmente formulati dagli stessi;

10. di **TRASMETTERE** il presente provvedimento al Capo di Gabinetto del Presidente della Giunta Regionale, alla Direzione Generale per la Tutela della Salute ed il Coordinamento del S.S.R., a tutte le Aziende Sanitarie del S.S.R. ed al BURC per la immediata pubblicazione nonché per tutti gli adempimenti di pubblicità e trasparenza.

Il Direttore Generale
per la Tutela della Salute
Avv. Antonio Postiglione

DE LUCA

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



Premessa

Sebbene negli ultimi anni si sia osservata una stabile lieve tendenza al decremento della mortalità la prognosi della malattia coloretale avanzata rimane infausta.

La diagnosi precoce e l'appropriatezza diagnostica/terapeutica risultano essere le uniche armi capaci di migliorare la mortalità del tumore coloretale.

Pertanto, in questa neoplasia l'esigenza di coordinamento tra specialisti è particolarmente rilevante per il carattere multidisciplinare dell'iter terapeutico nella grande maggioranza dei casi. L'approccio multidisciplinare integrato è infatti la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da neoplasia del colon e del retto. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato ricavato dalle caratteristiche biologiche della malattia e dalle condizioni cliniche specifiche del singolo individuo. Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della patologia colon-rettale nasce dalla necessità di illustrare, organizzare e definire i tempi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale per il paziente affetto da tale patologia. In particolare attraverso il PDTA ci si prefigge di raggiungere i seguenti obiettivi:

- a) Fornire un percorso di riferimento unico per il paziente con patologia neoplastica colon-rettale.
- b) Ottimizzare i tempi di diagnosi e di trattamento.
- c) Semplificare le procedure e ridurre i disagi per il paziente.
- d) Fornire un'assistenza di elevata qualità sia per la diagnosi che per la terapia, con percorsi personalizzati, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate.
- e) Implementare sistemi informatici comuni di raccolta dei dati, fruibili dai professionisti ospedalieri che operano lungo il percorso.
- f) Assicurare la multidisciplinarietà nella gestione del paziente e la disponibilità al dialogo tra operatori ospedalieri ed il MMG.
- g) Garantire la migliore assistenza al paziente ed alla famiglia in tutte le fasi della malattia

Affinchè si abbia una corretta applicazione del PDTA è necessario la partecipazione in piena collaborazione di tutte le professionalità necessarie per definire tale percorso e, con la redazione dello stesso PDTA, s' intende fornire un riferimento operativo a tutte le figure professionali che si occupano del paziente affetto da tale patologia. In particolare s' intende organizzare la presa in

carico del paziente nella sua globalità ed accompagnarlo in ogni fase del percorso diagnostico, stadiativo e terapeutico, garantendogli la continuità assistenziale necessaria per il raggiungimento della migliore cura.

In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** Colon-Retto.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Chirurgia Colorettales	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Chirurghi Oncologici	UOC Chirurgia Colorettales	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia Colorettales	
	Radioterapisti	UOC Radioterapia (a seconda della fase assistenziale)	
	Psiconcologi	Ambulatorio	
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
		Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia	
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	
	Personale Dedicato		UOC Oncologia Medica
			UOC Chirurgia Colorettales/Addome
		UOC Radioterapia	
		UOC Anatomia Patologica	
		UOC Genetica/Farmacogenomica	
		UOC Radiodiagnostica	
	UOC Medicina Nucleare		
	UOC Terapie Palliative		

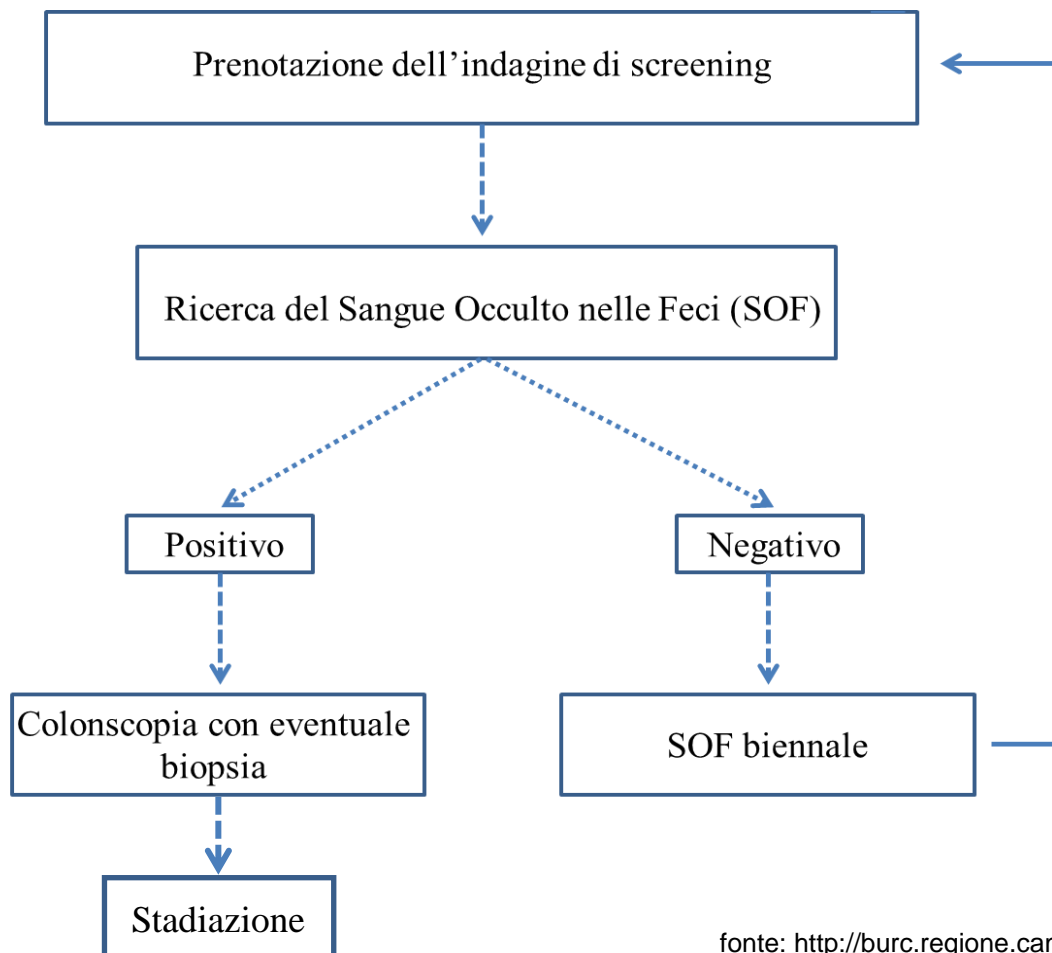
PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening con ricerca del sangue occulto nelle feci (SOF) per persone asintomatiche
- Percorso diagnostico per pazienti con sospetta neoplasia colon-rettale
- Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con neoplasia colon-rettale accertata
- Follow-up per pazienti con pregressa neoplasia colon-rettale

SCREENING CON RICERCA DEL SANGUE OCCULTO NELLE FECI (SOF) PER PERSONE ASINTOMATICHE

Lo Screening mediante Sangue Occulto nelle Feci (SOF) è una procedura Attualizzata dalle Strutture territoriali (Presidi Ospedalieri di Base, Ambulatori delle ASL, Centri Diagnostici privati in convenzione con il SSR). La popolazione target è rappresentata da donne ed uomini nella fascia d'età compresa tra 50 e 74 anni. La negatività allo screening prevede la ripetizione biennale. Il percorso previsto per lo screening della patologia colon-rettale è riportato in figura 1.

Figura.1 Percorso dello screening colon-rettale



Donne ed uomini positive allo screening con S.O.F. saranno inviati dalle Strutture Territoriali preposte allo screening al centro di endoscopia territorialmente più vicino per l'esecuzione di un retto/colonscopia.

- Nel caso l'esame endoscopico risulti negativo per neoplasia la persona sarà reindirizzata al percorso screening.
- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso. Nel caso gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità il paziente sarà reindirizzato al percorso di screening.
- Nel caso l'esame endoscopico confermi il sospetto di malignità il paziente sarà inviato al Case Manager designato dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) responsabile della presa in carico, presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso (figura 3). L'esame istologico dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni dalla procedura endoscopica.

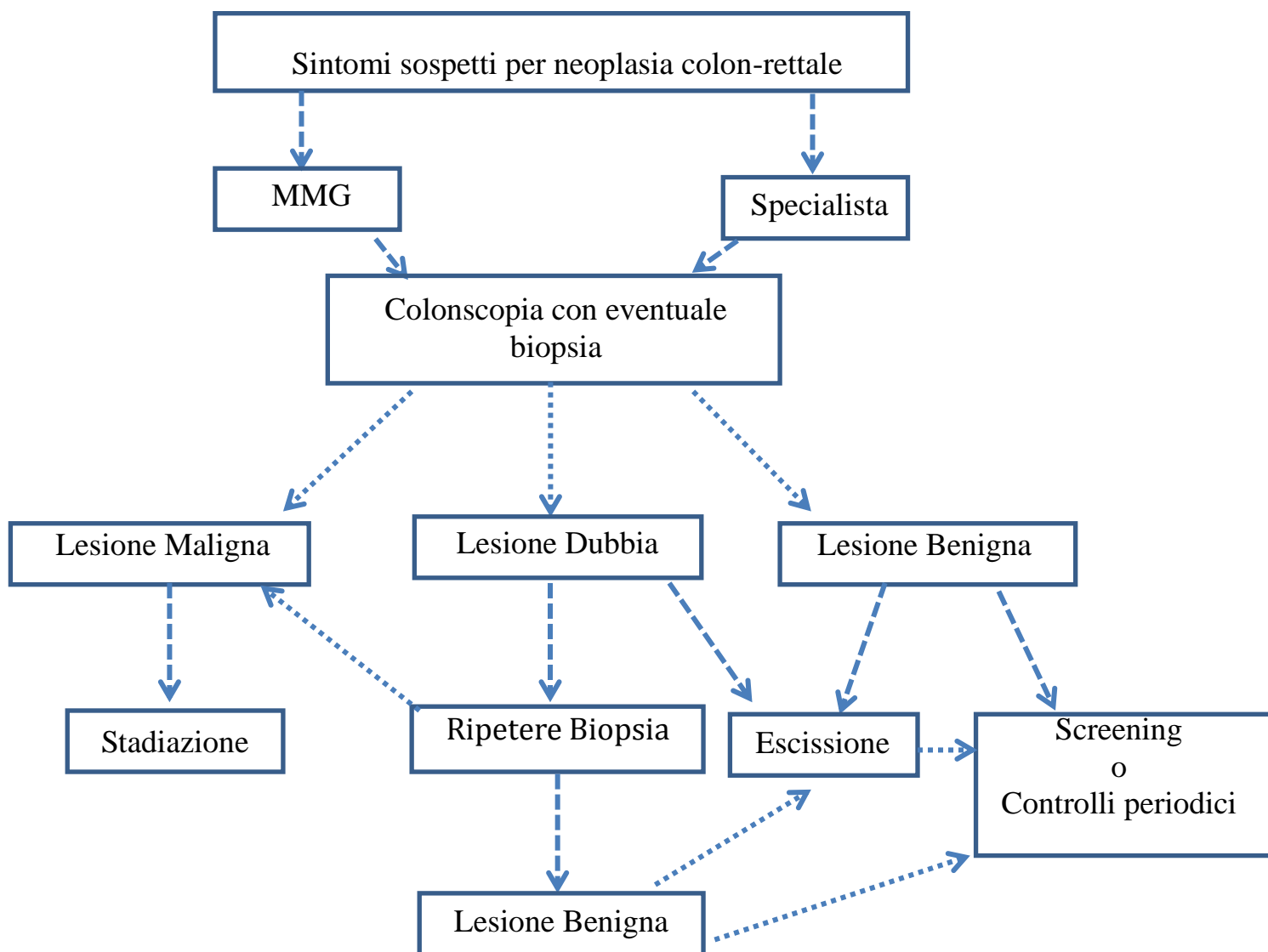
PERCORSO DIAGNOSTICO PER PAZIENTI CON SOSPETTA NEOPLASIA COLON-RETTALE

Donne ed uomini di almeno 18 anni, con sintomi sospetti per neoplasia colon-rettale (es. ematochezie, rettorragia, stipsi ostinata, anemia) dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro di endoscopia territorialmente più vicino per l'esecuzione di un retto/colonscopia. Il percorso diagnostico nel caso di una sospetta neoplasia colon-rettale è riportato in figura 2.

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

- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti, ripetizione della biopsia, che saranno ritenuti più opportuni caso per caso. Nel caso gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità il paziente sarà indirizzato a un percorso di screening o di follow-up.
- Nel caso l'esame endoscopico confermi il sospetto di malignità il paziente sarà inviato al Case Manager designato dal GOM responsabile della presa in carico, presso un CORP o CORPUS per la gestione diagnostico-terapeutica del caso, figura 3. L'esame istologico dovrà essere reso disponibile entro 14 giorni dalla procedura endoscopica.

Figura. 2 Percorso diagnostico per pazienti con sospetta neoplasia colon-rettale



PERCORSO STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON NEOPLASIA COLON-RETTALE ACCERTATA

Donne ed uomini adulti con una diagnosi di neoplasia colon-rettale dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un CORP o CORPUS per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del GOM specifico per la patologia tumorale colon-rettale. Compito del GOM sarà quello di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente affetto da tumore colon-rettale per i propri ambiti di competenza specialistica. In particolare il GOM consentirà la pianificazione del trattamento ottimale per ciascun paziente mediante:

- Un' accurata stadiazione del tumore.
- L'accesso a terapie multimodali integrate.
- L'accesso a terapie sistemiche personalizzate sulla base delle caratteristiche cliniche e molecolari della neoplasia

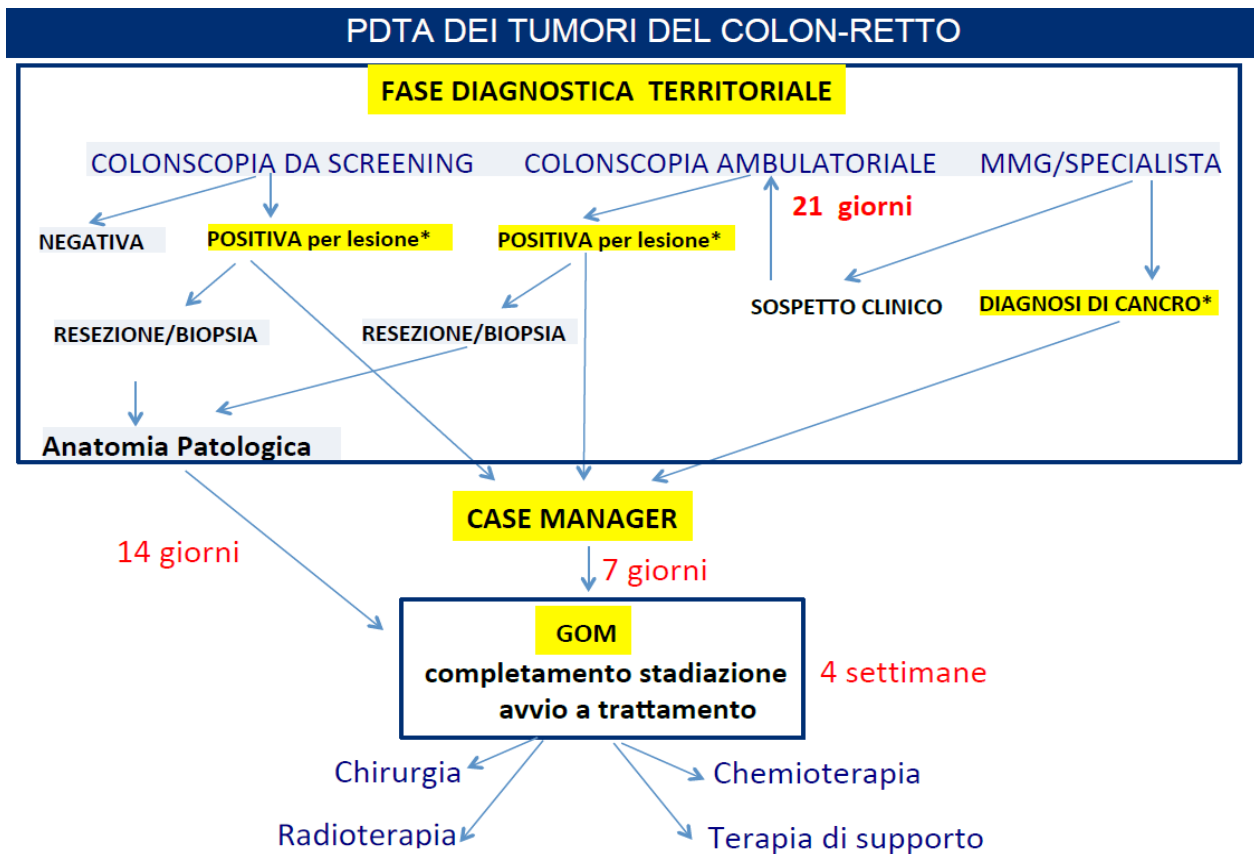
La presa in carico del paziente da parte del *core-team* del GOM (oncologo medico, chirurgo colon-rettale e radioterapista) avverrà entro 3 giorni dalla prenotazione mediante l'infermiere Case Manager. Quest'ultimo si occuperà anche della prenotazione degli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (figura 3), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico sulla base dello stadio TNM. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della presa in carico del paziente. Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana. Nel caso di diagnosi istologica di neoplasia del colon e del retto intraperitoneale (>12 cm dal margine anale) il paziente sarà sottoposto ad anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio dei marcatori tumorali sierici CEA e Ca19.9 e alla TAC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto. Nel caso di diagnosi istologica di neoplasia del retto extraperitoneale (≤ 12 cm dal margine anale), il paziente dovrà essere sottoposto, oltre agli esami elencati in precedenza, ad ecoendoscopia transrettale e RMN pelvi, quest'ultima necessaria per la definizione del margine circonferenziale. La RMN del fegato e l'ecografia epatica con mezzo di contrasto (CEUS) non rappresentano degli esami di routine per la stadiazione del tumore colon-rettale e dovranno essere utilizzate qualora

siano presenti dei reperti dubbi alla TAC relativi a localizzazioni secondarie epatiche. Allo stesso modo la PET, che non rappresenta un esame di routine, dovrebbe essere utilizzata esclusivamente nei pazienti metastatici candidati a resezione e nei casi di localizzazioni secondarie sospette alla TAC e non dirimenti con altre indagini strumentali. In caso di sospetto o certezza di neoplasia colon-rettale metastatica, dovranno essere avviate contestualmente all'esame istologico o durante la stadiazione le indagini molecolari (identificazione delle mutazioni dei geni KRAS, NRAS e BRAF).

Le procedure stadiative dovranno essere completate entro 2 settimane dalla diagnosi di certezza istologica e, qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse disponibile al momento della prima visita, entro 4 settimane dalla presa in carico del paziente (figura 3).

In tutti i casi in cui si sospetta un'ereditarietà il GOM dovrà valutare l'opportunità di un counseling oncogenetico. Allo stesso modo il GOM dovrà valutare l'opportunità di un counseling psicologico e della necessità di un supporto nutrizionistico. Nei pazienti in età fertile con necessità di trattamenti chemioterapici il GOM valuterà la necessità di un counseling di oncofertilità.

Figura. 3 Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con neoplasia colon-rettale accertata



L'inquadramento con queste indagini permette di definire lo stadio di malattia, per lo meno in relazione o meno alla presenza delle metastasi a distanza, che andrà poi integrato con i dati ottenuti dal pezzo operatorio, in caso di candidabilità del paziente alla chirurgia.

Stadiazione (secondo il sistema TNM)

Stadio I: tumori che invadono la sottomucosa (T1) o la muscolare propria (T2), senza interessamento dei linfonodi loco-regionali ed in assenza di localizzazioni a distanza;

***Stadio II:** tumori che invadono la sottosierosa o i tessuti pericolici (T3) oppure che invadono direttamente altri organi o strutture e/o perforano direttamente il peritoneo viscerale (T4), senza interessamento dei linfonodi loco-regionali ed in assenza di localizzazioni a distanza;

***Stadio III:** tumori con qualsiasi T e metastasi nei linfonodi loco-regionali (ogni T, N1-2), in assenza di localizzazioni a distanza;

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

***Negli stadi II e III delle neoplasie del retto extraperitoneale è importante definire anche il margine circonfrenziale (MCR \leq oppure $>$ 1 mm)**

In base alla stadiazione clinica e/o patologica, verrà definito dal GOM il piano di trattamento per il singolo paziente.

Stadi di malattia limitata (stadio I, II, III)

Per quanto riguarda le neoplasie del colon, il trattamento è solitamente chirurgico, se non vi sono problematiche cliniche (comorbidità, età del paziente) che ne limitino la fattibilità. Le tecniche chirurgiche per il carcinoma del colon prevedono la colectomia segmentaria in base alla sede della neoplasia: tale procedura, da effettuare, in assenza di controindicazioni, con approccio laparoscopico, deve prevedere la rimozione in blocco del o dei peduncoli vascolari con resezione ampia della parte interessata di intestino assicurando l'integrità del mesocolon ed una adeguata linfotomia. Le opzioni chirurgiche del cancro rettale includono invece la resezione anteriore con exeresi parziale o totale del mesoretto a seconda della sede del tumore, la resezione addomino-perineale, la escissione locale mediante exeresi transanale tradizionale o con microchirurgia/videoassistita (in casi ben selezionati con basso rischio di metastasi linfonodali mesorettali e/o sincrone). L'approccio laparoscopico o robotico è opzionale e deve essere utilizzato in centri ad alto volume e con provata esperienza di chirurgia mini invasiva.

Dopo la chirurgia, il paziente verrà sottoposto ad una nuova visita oncologica per decidere il proseguo terapeutico sulla base della diagnosi istopatologica (pTNM):

- nei tumori del colon in stadio I e II di malattia senza fattori di rischio, il paziente proseguirà soltanto con visite di follow up figura 4;
- nei tumori del colon in stadio II con almeno un fattore di rischio (T4, grading G3, invasione vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, esordio clinico con occlusione/perforazione) e stadio III, il paziente è candidato a ricevere un trattamento postoperatorio precauzionale (chemioterapia adiuvante) al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia, figura 4.

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

- XELOX, oxaliplatino ev 130 mg/m² giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m² bid per 14 giorni, ogni 21 giorni, per 8 cicli;

- FOLFOX6 modificato, oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, Acido folico 200 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 condizioni cliniche che non consentano la somministrazione di una terapia orale.

Nei pazienti in cui non si ritenga indicata una terapia di associazione, in particolare nei pazienti anziani o negli stadi II ad alto rischio, può essere intrapreso un trattamento adiuvante con l'utilizzo soltanto delle fluoropirimidine secondo gli schemi:

- capecitabina in monoterapia, 2500 mg/m² bid per 14 giorni ogni 21 per 8 cicli

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

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

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

Per quanto riguarda invece le neoplasie del retto extraperitoneale, negli stadi molto precoci (stadio I) o avanzati (stadio IV) le opzioni terapeutiche non si differenziano sostanzialmente da quelle del tumore del colon mentre, per quanto riguarda i tumori localmente avanzati ovvero gli stadi II e III alla stadiazione clinica, il trattamento da considerarsi standard è rappresentato dalla sola radioterapia o dal trattamento combinato chemio-radioterapico preoperatorio (neoadiuvante), figura 4. La terapia combinata prevede l'associazione di una fluoropirimidina (generalmente la capecitabina che viene assunta per os alla dose di 1650 mg/m²/die tutti i giorni per tutta la durata della RT) con la radioterapia per circa 5 settimane (50.4 Gy in 25 frazioni), seguite dall'intervento chirurgico a 6-8 settimane dalla fine del trattamento radiante, previa ristadiazione endoscopica e radiologica. Il trattamento con la sola radioterapia prevede l'adozione dello schema short che prevede 5 giorni di trattamento con 5Gy/die per un totale di 25 Gy. Anche in questo caso l'intervento chirurgico verrà pianificato a 6-8 settimane dalla fine del trattamento radiante, previa

ristadiazione endoscopica e radiologica. I pazienti operati, a prescindere dallo stadio iniziale, verranno poi rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il proseguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica (ypTNM), figura 4. Qualora fosse indicata una terapia adiuvante, essa andrà proseguita per 6 mesi complessivi, 4 mesi di terapia post-chirurgica, considerando anche l'eventuale trattamento chemioterapico pre-operatorio.

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

Malattia avanzata (stadio IV)

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

La scelta del trattamento avverrà quindi in base a:

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

Queste ultime, oltre a caratterizzare la neoplasia dal punto di vista biologico, sono fondamentali nella scelta dei farmaci biologici da associare alla chemioterapia (anticorpi monoclonali anti-EGFR, nei pazienti RAS wild-type, ed anti-VEGF altrimenti), anche nell'ambito di protocolli sperimentali. La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbidità), dall'associazione di queste con irinotecano od oxaliplatino, oppure dall'insieme di tutti e tre i citotossici in casi selezionati. In funzione del 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 o p.i.c.c. (peripherally inserted central catheter).

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

- FOLFOX 6 modificato (oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, acido levofolinico 200 mg/m² 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;
- FOLFOX 6 modificato (oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1, acido levofolinico 200 mg/m² e 5FU bolo ev 400 mg/m² giorno 1, 5FU 2400 mg/m² in ic per 46 ore) in associazione a panitumumab 6 mg/kg, ogni 14 giorni oppure in associazione a cetuximab (400 mg/m² giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m² giorno 8 del primo ciclo e dosi successive), ogni 14 giorni;
- XELOX (oxaliplatino ev 130 mg/m² giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m² bid per 14 giorni) in associazione a bevacizumab 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni;
- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m², acido levofolinico 200 mg/m² e 5FU bolo 400 mg/m², 5FU 2400 mg/m² ic 46 ore in associazione a bevacizumab 5 mg/kg, ogni 14 giorni;
- FOLFIRI ogni 14 giorni in associazione a cetuximab (400 mg/m² giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m² giorno 8 del primo ciclo) o panitumumab (6mg/kg) ogni 14 giorni;
- FOLFOXIRI (oxaliplatino ev 85 mg/m² giorno 1 , irinotecan ev 150 mg/m² giorno 1, 5FU 3200 mg/m² giorno 1 ic 46 ore) eventualmente in associazione a bevacizumab, ogni 14 giorni;

- capecitabina 2500 mg/m² bid per 14 giorni, in particolare nei pazienti anziani o “fragili”, se possibile in associazione a bevacizumab 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni.

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo. Dopo 4-6 cicli di trattamento saranno ripetuti ematochimica completa con marcatori di malattia ed una TAC di rivalutazione Torace/Addome con mezzo di contrasto in base alla quale si deciderà il proseguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza. La chemioterapia verrà generalmente eseguita per un massimo di 6 mesi, oltre ai quali, a seconda dei casi, il trattamento può essere proseguito con una terapia “depotenziata” di mantenimento generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale con o senza una monoterapia citotossica.

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, istologia e profilo mutazionale di RAS e BRAF. Il trattamento d'elezione a progressione può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (fluoropirimidine +/- irinotecan od oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito) eventualmente in associazione ad un anticorpo monoclonale. Se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di prima linea, i pazienti senza riscontro di mutazione di RAS potranno ricevere un anticorpo anti-EGFR (cetuximab o panitumumab) in II o III linea di trattamento oppure un anticorpo anti-VEGF, sino a progressione o tossicità intollerabile. In terza linea od oltre si è recentemente reso disponibile regorafenib, al dosaggio di 160 mg/die per 21 giorni ogni 4 settimane, 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.

Quindi durante il percorso stadiativo/terapeutico dei pazienti con neoplasia colon-rettale accertata si procederà alla:

Valutazione oncologica

- Anamnesi e valutazione clinica completa. E' essenziale che il paziente rechi con sé alla visita tutta la documentazione clinica recente in suo possesso.
- Programmazione degli esami ematochimici e strumentali per la definizione dell'estensione di malattia (stadiazione) qualora non già eseguiti o per l'eventuale completamento della stadiazione.
- Richiesta di indagini molecolari sul materiale istologico nei pazienti con malattia – metastatica ed in particolare: analisi mutazionale dei geni RAS (KRAS e NRAS), in quanto costituiscono test predittivi di risposta ai farmaci a bersaglio molecolare anti-EGFR; analisi della mutazione BRAF V600E che fornisce importanti informazioni prognostiche utili nella pianificazione della strategia terapeutica.

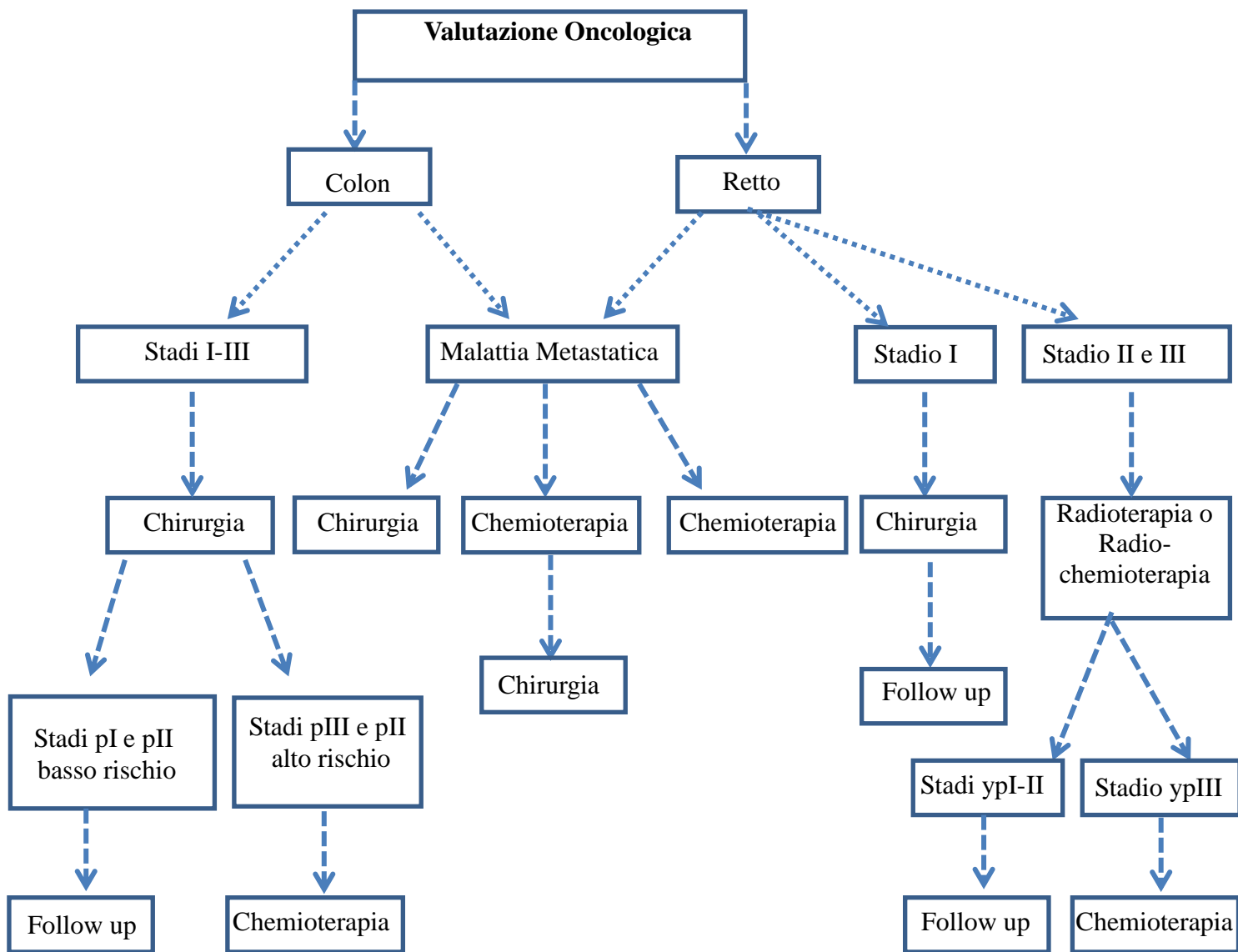
E' inoltre auspicabile negli stadi II di malattia la determinazione dell'instabilità dei microsatelliti per definire nei casi a rischio (T4, intervento in urgenza, grading G3, invasione vascolare e/o perineurale), l'utilità di un trattamento adiuvante con fluoropirimidine. E' auspicabile pertanto, fatta salvaguardia di eventuali limiti di sicurezza, che la quantità di materiale bioptico consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive. Eventuali indagini molecolari aggiuntive potranno essere eseguite, previo consenso informato del paziente, nell'ambito di progetti di ricerca

Al termine del percorso stadiativo si procederà alla:

Definizione e comunicazione del programma terapeutico

- Comunicazione al paziente inerente la diagnosi e la prognosi della malattia;
- Proposta delle opzioni e degli obiettivi del trattamento, che potrà basarsi su una o più delle seguenti opzioni terapeutiche: chirurgia, radioterapia, terapia sistemica, trattamenti locoregionali;
- Pianificazione di consulti specialistici, qualora non già effettuati, nell'ambito dell'approccio multidisciplinare alla patologia.
- Illustrazione delle modalità di somministrazione e degli effetti collaterali possibili dei trattamenti e modalità per la prevenzione ed il trattamento degli stessi;
- Acquisizione del consenso informato alla terapia
- Programmazione degli appuntamenti successivi.
- Invio di una relazione di sintesi al Medico di Medicina Generale

Figura.4 Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia colon-rettale accertata



FOLLOW-UP PER PAZIENTI CON PREGRESSA NEOPLASIA COLON-RETTALE

Nei pazienti con neoplasia colon-rettale sottoposti a trattamento curativo con chirurgia o ad approccio multimodale (radioterapia e/o chemioterapia, chirurgia), è indicato un follow-up oncologico. Poiché circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni, la durata complessiva del programma di follow up dovrà essere di 5 anni e le tempistiche dei controlli dovranno essere ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi nei due anni successivi. In particolare nei pazienti con stadio I in considerazione del rischio di ricaduta estremamente limitato (oltre il 95% dei casi è destinato alla guarigione con la sola chirurgia), è ragionevole attuare una sorveglianza con soli esami endoscopici o al massimo in casi particolari con una TAC torace e addome con mezzo di contrasto annuale nei primi tre anni.

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

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia il follow up dovrebbe essere eseguito con una TAC torace e addome con mezzo di contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

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

I pazienti che abbiano subito un intervento di resezione anteriore bassa per tumore del retto in assenza di radioterapia dovrebbero essere controllati con un programma di sorveglianza più stretto che preveda almeno per i primi due anni un esame endoscopico ogni sei mesi.

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

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore del colon avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico **entro 7 giorni**; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 40 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore della Mammella



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** mammella.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Case Manager	UOC Oncologia Medica Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Senologi	UOC Chirurgia Senologica
ASSISTENZA <i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o Esterna ai Centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Senologi	UOC Chirurgia Senologica
	Psiconcologi	Ambulatorio Day Hospital Ricovero Ordinario
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Senologica UOC Anatomia Patologica UOC Ginecologia/Ostetricia UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radioterapia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Fisioterapia UOC Terapie Palliative

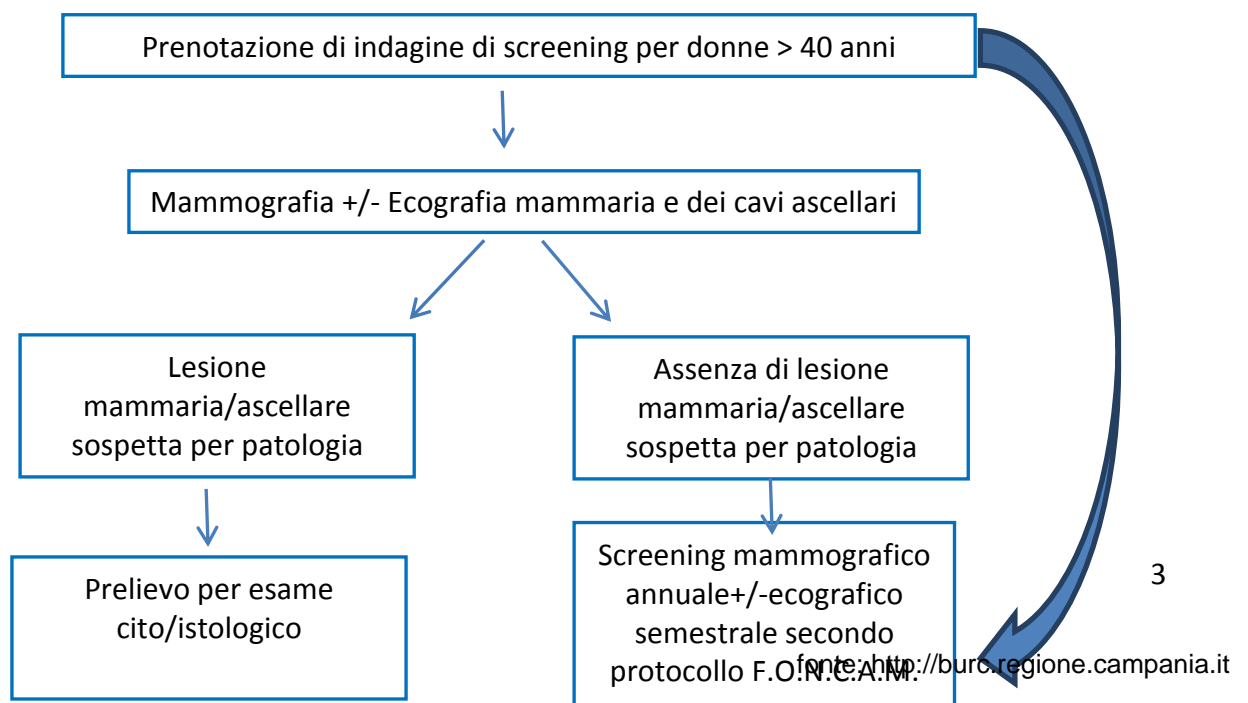
PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening Senologico per persone asintomatiche
- Percorso Diagnostico/Stadiativo per persone con nodulo mammario
- Percorso Terapeutico per persone con neoplasia mammaria accertata: in fase precoce e avanzata
- Follow-up per persone con patologia mammaria pregressa

SCREENING SENOLOGICO PER PERSONE ASINTOMATICHE

La Mammografia annuale rappresenta l'indagine di screening per la patologia tumorale mammaria. Sarà una procedura attualizzata dalle Strutture territoriali e rivolta a tutte le donne comprese nella fascia d'età 40-74 anni una volta l'anno. Ad essa può associarsi l'ecografia delle mammelle e dei cavi ascellari ogni 6-12 mesi, a giudizio del clinico. Con lo scopo di garantire il raggiungimento del completamento dell'esecuzione delle Procedure a tutta la popolazione individuata, i centri di II livello della Rete potranno mettere a disposizione le proprie risorse umane e strumentali del caso. Di seguito in Fig.1 si propone il Percorso Assistenziale cui fare riferimento. La paziente sarà contattata dalla propria ASL di residenza o dal proprio MMG, una volta l'anno, per recarsi a praticare lo screening presso un centro di I livello della Rete.

Figura 1. Percorso di Screening Senologico per Persone Asintomatiche



PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NODULO MAMMARIO

Donne ed uomini di almeno 18 anni, con una lesione mammaria di incerta natura e/o con sintomi ad essa collegati (es. secrezione dal capezzolo, dolore mammario) o positive allo screening mammografico/ecografico dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzate dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologici di II livello (CORP o CORPUS) per la gestione diagnostico terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale mammaria. Il/la paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato alla patologia mammaria. L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi, in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

- Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il/la paziente sarà indirizzato/a al percorso di screening per la diagnosi precoce delle malattie mammarie come previsto dalle linee guida più attuali (vedi Fig.1).
- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso (vedi Fig.2).
- Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, il/la paziente sarà sottoposta agli opportuni esami clinico-strumentali di stadi azione riportati in figura 3, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, , ESMO), sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

Figura 2. Percorso diagnostico per persone con nodulo mammario sospetto

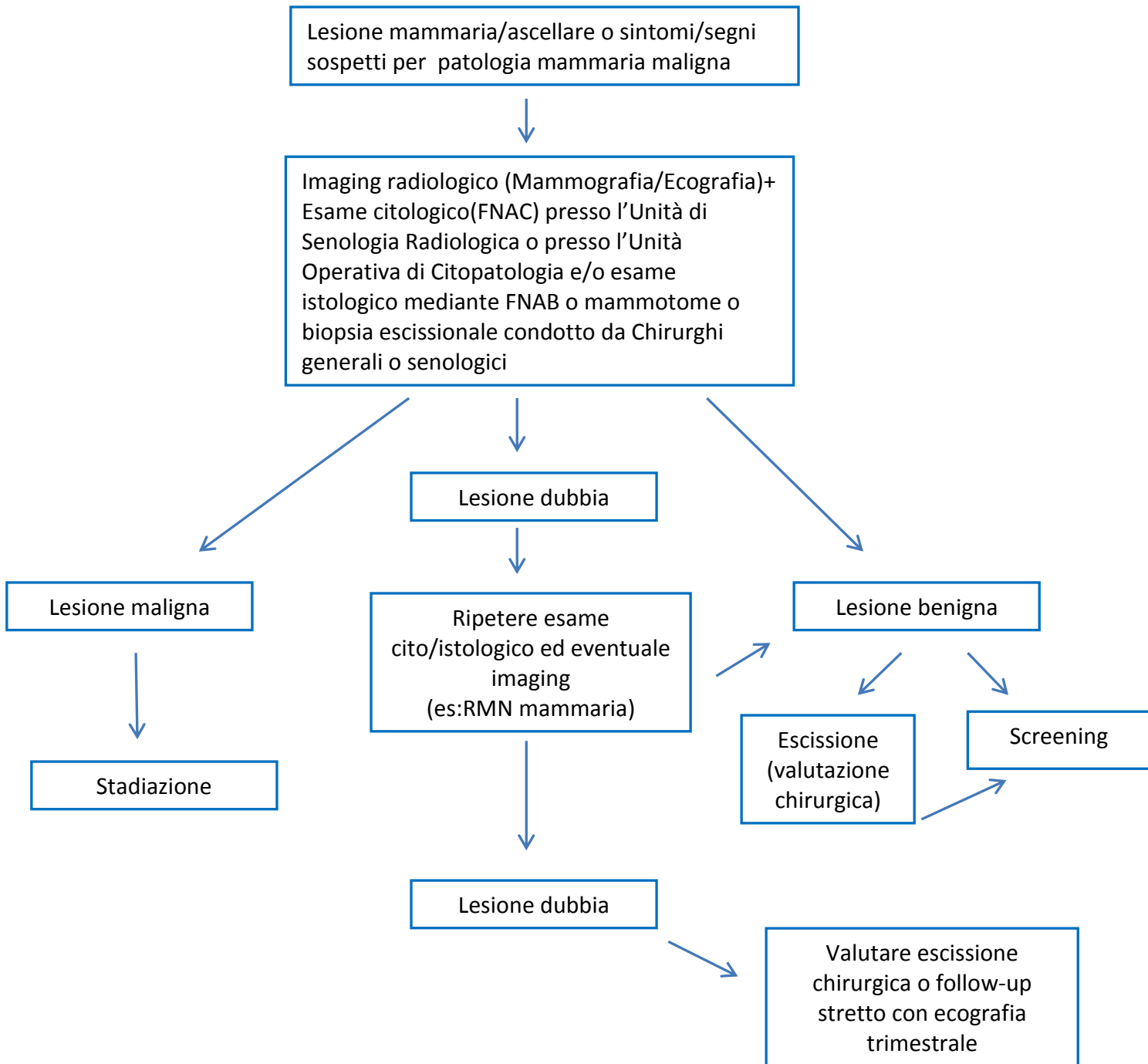
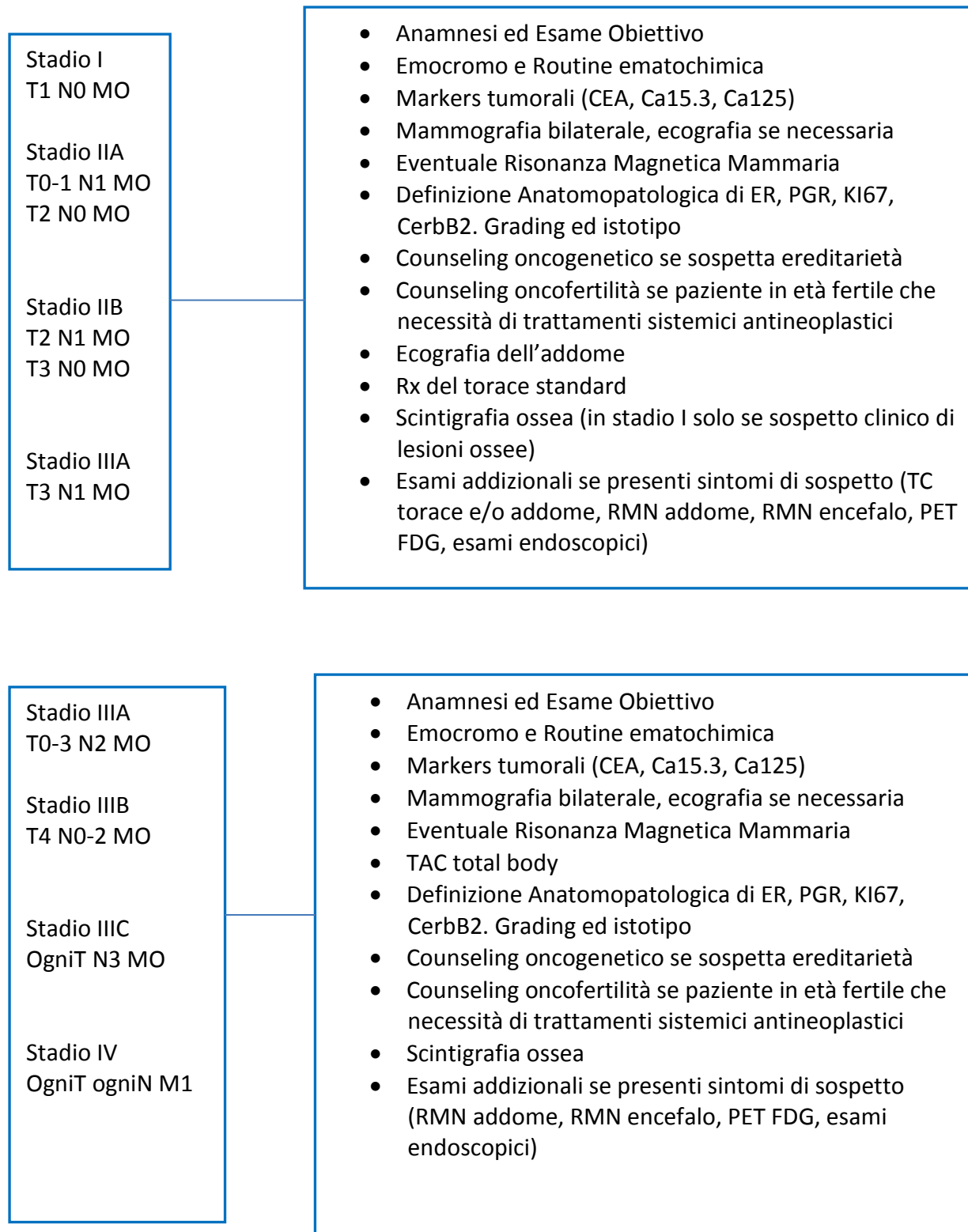


Figura 3. Percorso di stadiazione per tumore della mammella accertato



PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA ACCERTATA: IN FASE PRECOCE ED AVANZATA

La terapia del tumore della mammella differisce a seconda che la malattia si presenti alla diagnosi in fase precoce, suscettibile di trattamento chirurgico radicale, o in fase avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale d'emblée. La gestione terapeutica sarà differente nell'uno o nell'altro caso e pertanto si riportano in Fig.4, 5A e B i PDTA differenziati per stadio della patologia. I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate e saranno modificati secondo la loro evoluzione. Il trattamento chirurgico andrà eseguito nei centri di I fascia per patologia tumorale mammaria della Rete, al fine di garantire i più elevati standard di qualità. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico.

Figura 4. Percorso per la terapia del tumore mammario in fase precoce

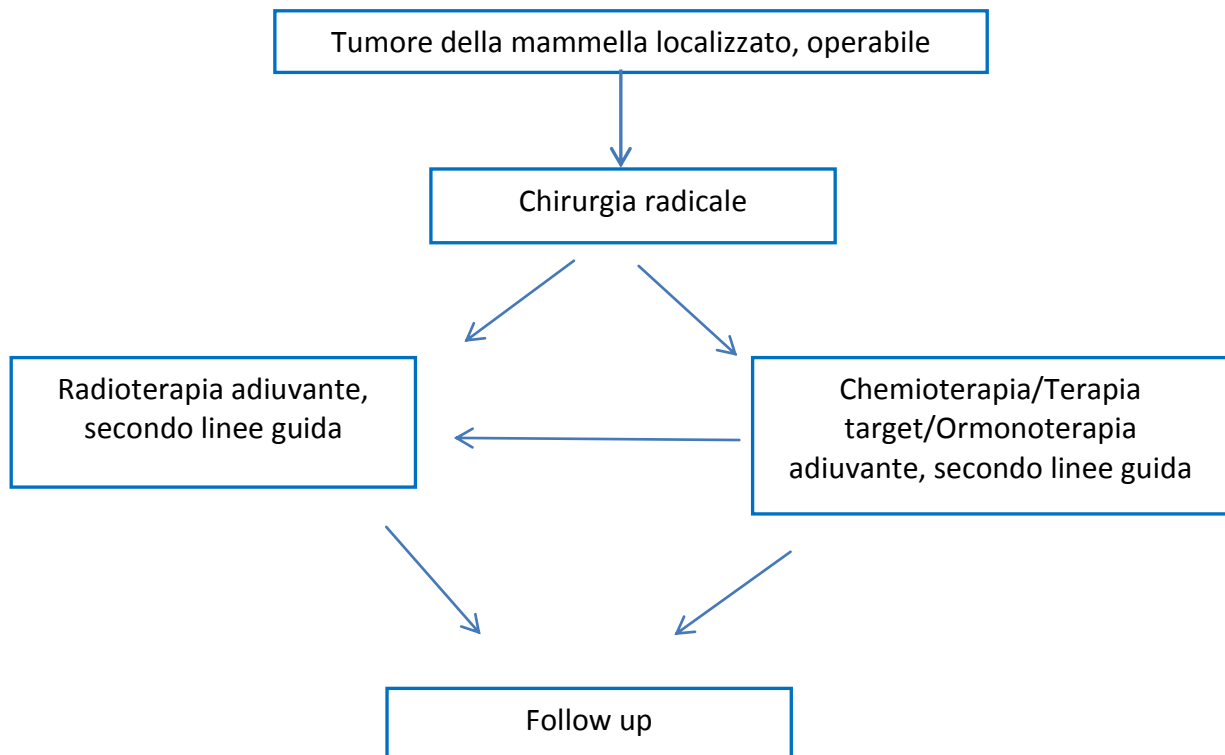


Figura 5A. Percorso terapeutico per tumore della mammella avanzato non d'embèle

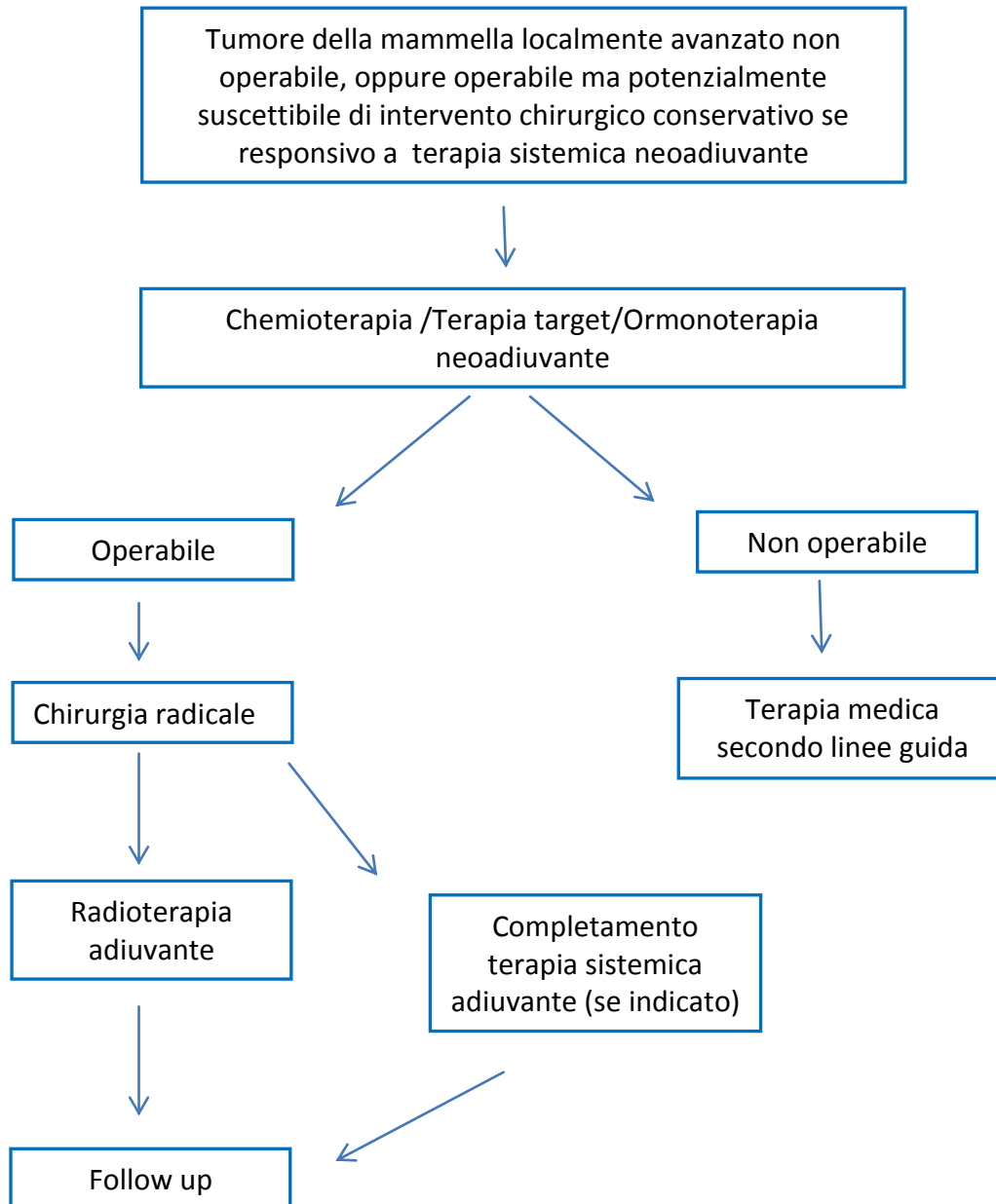
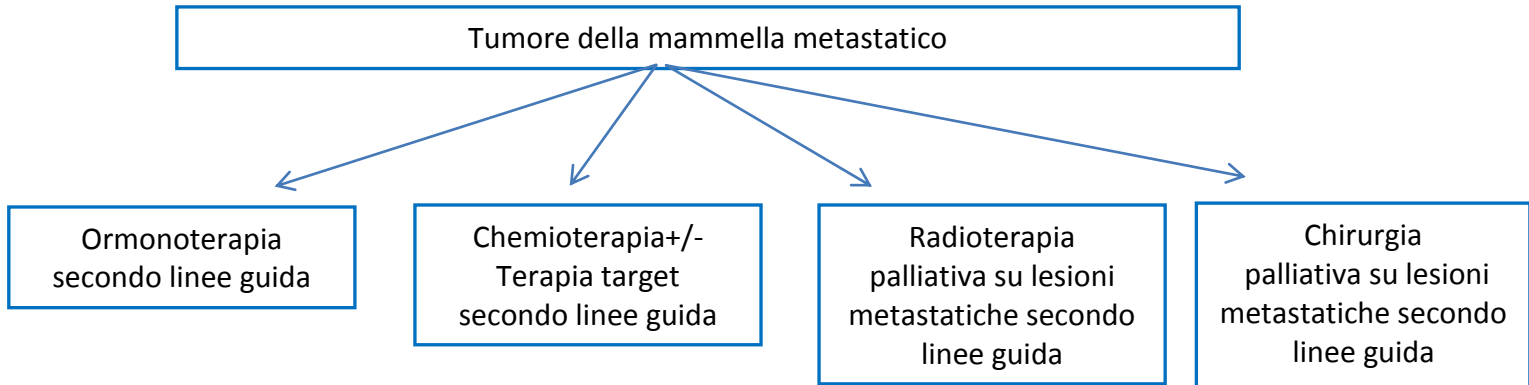


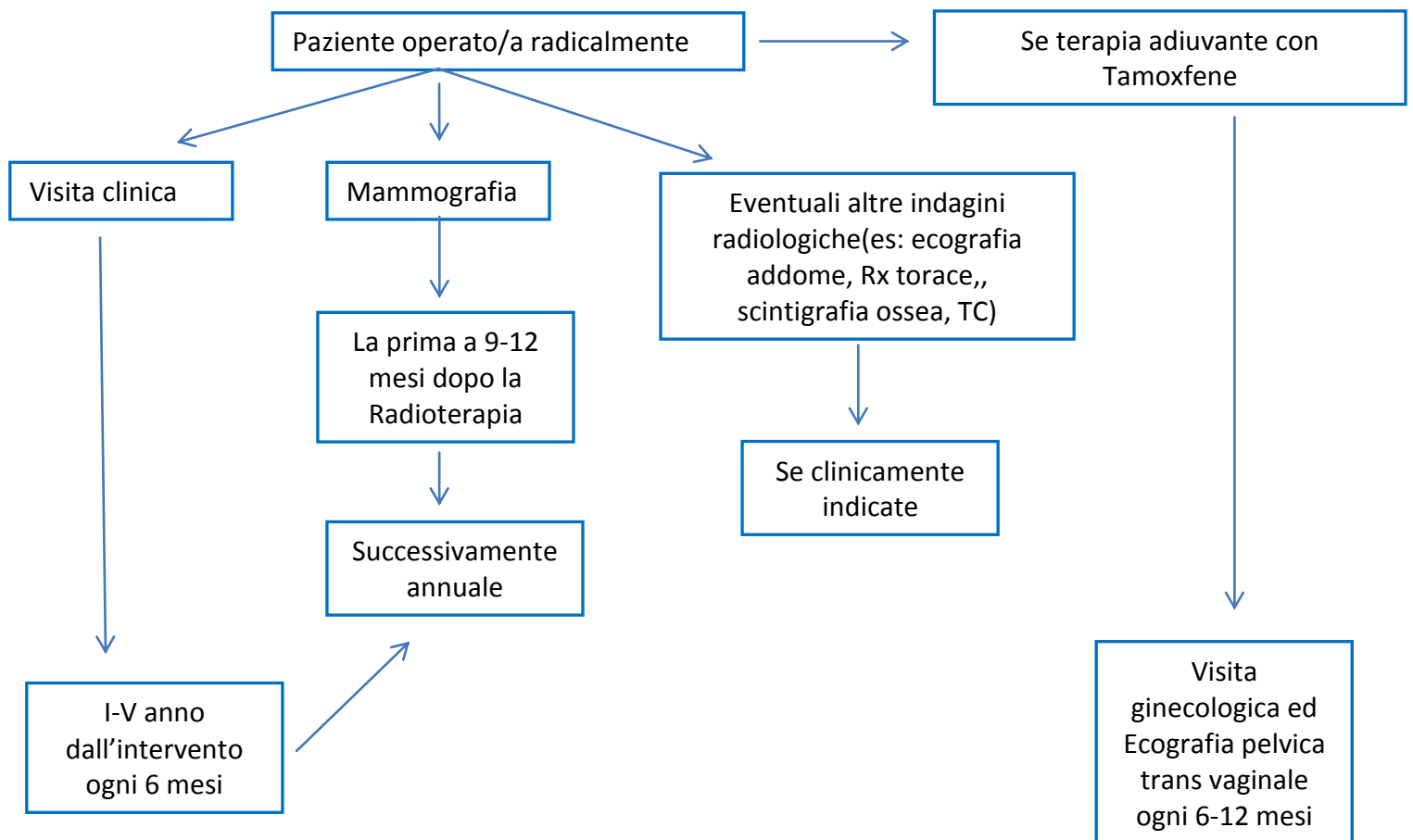
Figura 5B. Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico



FOLLOW UP PER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA PREGRESSA

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di *follow-up* clinico- strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (vedi Fig.6). In caso di recidiva il/la paziente sarà opportunamente rivalutata dall'Oncologo Medico al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati. Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

Figura 6. Percorso di follow-up per paziente con pregressa patologia mammaria



Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore della mammella avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro entro 15 giorni** in casi di malattia avanzata, **entro 30-40 giorni** in caso di chemioterapia adiuvante successiva ad intervento chirurgico per malattia localizzata, **entro 15 giorni** in caso di chemioterapia neoadiuvante o chemio-radioterapia concomitante o sequenziale per malattia localmente avanzata.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Carcinoma della Cervice





BOLLETTINO UFFICIALE
della REGIONE CAMPANIA



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

n. 22 del 12 Marzo 2018

PARTE I  Atti della Regione

In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** cervice.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Ginecologia	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia	
	Radioterapisti	UOC Radioterapia	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia	
	Radioterapia	UOC Radioterapia	
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica	
	Psiconcologi	Ambulatorio	
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
		Personale infermieristico	
		Farmacisti	Farmacia
		Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
		Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Radioterapia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Virologia UOC Radiodiagnostica UOC Endoscopia Digestiva UOC Urologia UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening con PAP test /HPV test per soggetti asintomatici
- Percorso Diagnostico/Stadiativo per pazienti con sospetto di patologia cervicale uterina
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia della cervice accertata ed in fase precoce
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia della cervice accertata ed in fase avanzata
- Follow-up per pazienti con patologia della cervice uterina progressa

SCREENING CON PAP TEST/HPV TEST PER SOGGETTI ASINTOMATICI

Lo Screening mediante PAP test è una procedura aggiornata dalle Strutture territoriali. Consiste nell'eseguire test citologici morfologici (PAP-TEST) e/o di patologia molecolare applicata alla morfologia (HPV-DNA TEST). Le strutture di primo livello coinvolte sono, nello specifico, le unità materno-infantili (U.O.M.I.) consultoriali distrettuali e gli ambulatori di ginecologia dei plessi ospedalieri di base e di I livello, nonché eventuali centri diagnostici privati convenzionati con il Sistema Sanitario Nazionale. La popolazione oggetto dello screening dovrà essere la popolazione femminile, vaccinata e non per HPV, di età compresa tra 21 e 65 anni. Le procedure di screening e relativi percorsi sono riportati in **Fig. 1 e 2**. La gestione delle lesioni a basso grado di malignità o dubbie esula dagli scopi del presente documento.

Figura 1. Screening per donne 21-65 anni.

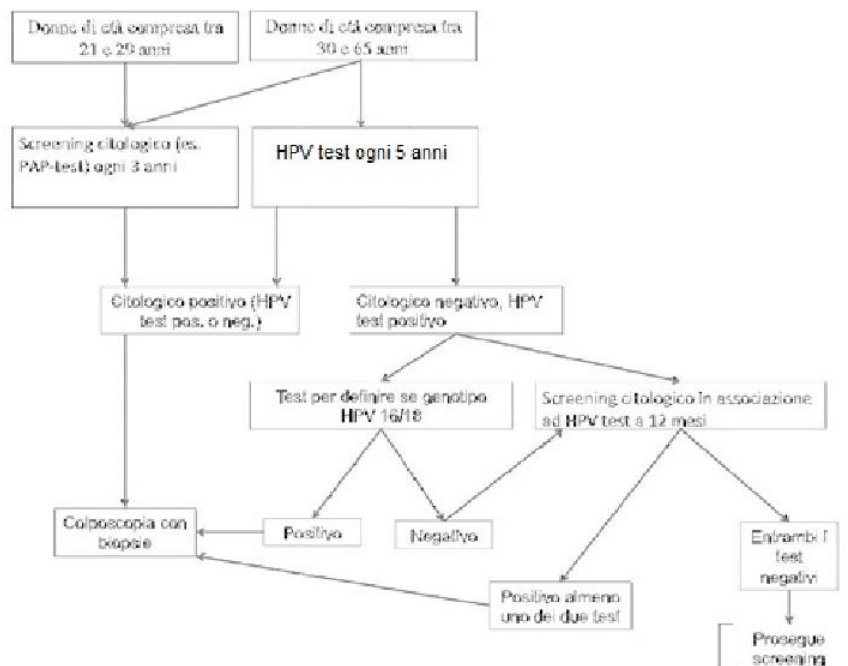
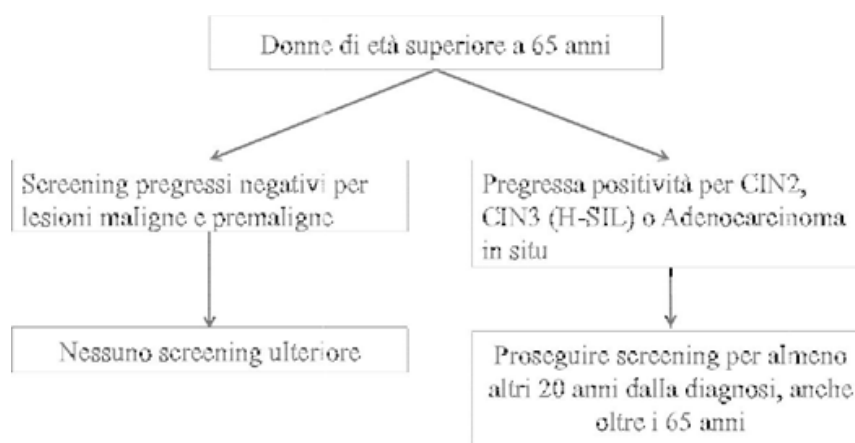


Figura 2. Screening per donne di età superiore ai 65 anni.



PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTI CON SOSPETTO DI PATOLOGIA CERVICALE UTERINA

Donne di almeno 18 anni, con sospetto di neoplasia della cervice uterina (es. meno/metrorragie, dolore pelvico) confermato dall'esame clinico specialistico o positive allo screening dovranno essere indirizzate dal proprio MMG, Ginecologo o altro specialista presso un centro di II fascia della Rete al fine dell'inquadramento del caso da parte del GOM specialistico di patologia, il quale dovrà prescrivere una colposcopia diagnostica con biopsie. Tale procedura potrà essere attuata generalmente in un centro di I livello della Rete. Tuttavia, tale procedura potrà essere anche indicata dallo specialista Ginecologo o dal MMG prima di indirizzare la paziente presso il GOM specialistico di patologia. L'infermiere Case Manager designato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami necessari per la diagnosi nella Rete interna alla struttura o di indirizzare il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

- Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, la paziente sarà re-indirizzata al percorso di screening (**vedi Fig.1 ed 2**);
- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti ritenuti più opportuni caso per caso;
- Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, la paziente sarà sottoposta agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, ESMO) al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II fascia della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

Il *work-up* per una corretta stadiazione prevede, in seguito alla biopsia diagnostica:

- Esame emocromocitometrico con formula e piastrine
- Studio biochimico della funzionalità renale ed epatica
- RX del torace
- RM addome-pelvi con mdc

In caso di malattia localmente avanzata, malattia sintomatica senza lesioni apprezzabili alla radiografia, lesioni dubbie al radiogramma standard o prima di iniziare un trattamento sistemico neoadiuvante: TAC torace con mdc o TAC total body con mdc;

- Per la valutazione non chirurgica di linfadenopatie o lesioni dubbie e della risposta al trattamento neoadiuvante: 18 FDG PET/TC;
- Cistoscopia e/o Rettoscopia nel sospetto di infiltrazione di vescica e/o retto;
- Visita ginecologica in narcosi in casi di dubbia infiltrazione paracervicale;

In seguito agli esami clinico-strumentali (ed alla chirurgia nei casi precoci sottoposti a conizzazione cervicale) si rende necessaria l'attribuzione di uno stadio secondo la classificazione FIGO, la più largamente utilizzata in ambito ginecologico-oncologico e che prelude necessariamente alla definizione del più adeguato percorso terapeutico. Di seguito si riporta l'ultima versione della stadiazione FIGO, che sarà aggiornata nel tempo, qualora necessario.

Stadiazione FIGO

Stadio 0	Carcinoma <i>in situ</i> (carcinoma preinvasivo)
Stadio I	Carcinoma strettamente confinato alla cervice uterina (il coinvolgimento del corpo uterino non cambia lo stadio)
IA	Carcinoma invisibile che può essere diagnosticato solo al microscopio. L'invasione è limitata ad un coinvolgimento stromale non > 5 mm in profondità e a 7 mm in estensione orizzontale
IA1	Invasione stromale non > 3 mm in profondità e a 7 mm in estensione orizzontale
IA2	Invasione stromale > 3 mm, ma non > 5 mm in profondità e non > 7 mm in estensione orizzontale
IB	Carcinoma clinicamente visibile confinato alla cervice uterina o malattia preclinica superiore allo stadio Ia
IB1	Carcinoma clinicamente visibile non > 4 cm nel diametro maggiore
IB2	Carcinoma clinicamente visibile > 4 cm nel diametro maggiore
Stadio II	Carcinoma della cervice che invade i tessuti oltre l'utero, ma non fino alla parete pelvica o al terzo inferiore della vagina
IIA	Non evidente coinvolgimento parametrico
IIA1	Lesioni clinicamente visibili non > 4 cm nel diametro maggiore
IIA2	Lesioni clinicamente visibili > 4 cm nel diametro maggiore
IIB	Coinvolgimento parametrico presente
Stadio III	Carcinoma che giunge fino a parete pelvica: all'esplorazione rettale non evidenza di spazio libero da malattia tra il tumore e la parete pelvica. Carcinoma che raggiunge il terzo inferiore della vagina. Idronefrosi o rene escluso, non dovuti ad altra causa
IIIA	Coinvolgimento del terzo inferiore della vagina
IIIB	Estensione alla parete pelvica e/o idronefrosi o rene escluso
Stadio IV	Carcinoma esteso oltre la piccola pelvi o che ha invaso la mucosa vescicale o rettale (provato istologicamente) (escluso l'edema bolloso)
IVA	Estensione agli organi adiacenti
IVB	Estensione agli organi a distanza

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA DELLA CERVICE ACCERTATA ED IN FASE PRECOCE

Riguardo il trattamento della neoplasia nello stadio precoce (stadio I e II FIGO) si propongono di seguirli gli algoritmi raccomandati dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica nell'ambito delle Linee Guida 2016, peraltro conformi a quanto previsto dalle più recenti linee guida internazionali (es. ESMO, NCCN). Le figure professionali di riferimento nell'ambito del percorso saranno almeno rappresentate dall'Oncologo Medico, dal Chirurgo Ginecologo e dal Radioterapista. In **fig.3** si riporta il rispettivo Percorso terapeutico. Il trattamento chirurgico e radioterapico andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. La gestione medica andrà effettuata nei centri di I e II fascia abilitati.

Figura 3. Percorso per la terapia del tumore della cervice uterina in stadio I e II FIGO



*In pazienti desiderose di prole con linfonodi negativi

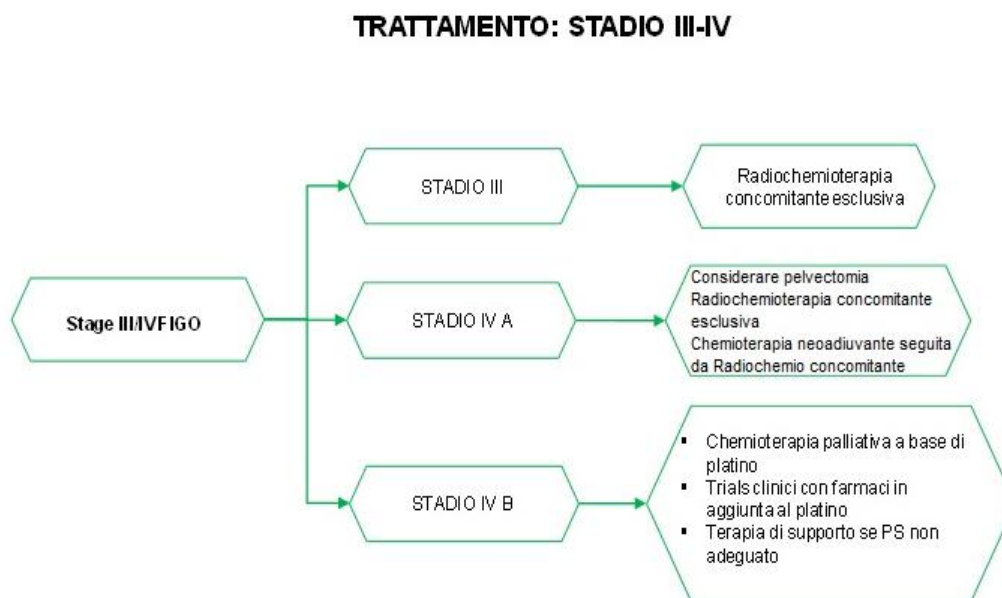
** La chemioterapia neoadiuvante, largamente impiegata in Italia, attende conferma della sua validità dallo studio EORTC in corso

*** In caso di linfonodi positivi, parametri positivi o margini positivi effettuare RT-CHT adiuvante; in caso di presenza di almeno 2 di 3 fattori di rischio tra infiltrazione stomale >50%, infiltrazione degli spazi linfovaskolari o tumore > 2 cm effettuare RT adiuvante

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA DELLA CERVICE ACCERTATA ED IN FASE AVANZATA

Riguardo al trattamento della neoplasia nello stadio avanzato (stadi III e IV FIGO) si propongono di seguirli gli algoritmi raccomandati dalla Associazione Italiana di Oncologia Medica nell'ambito delle Linee Guida 2016, peraltro conformi a quanto previsto dalle più recenti linee guida internazionali (es. ESMO , NCCN). Risulta indispensabile una corretta valutazione multidisciplinare che tenga conto per lo meno del parere dell'Oncologo Medico, del Chirurgo Ginecologo e del Radioterapista. In **Fig. 4** si riporta il relativo Percorso terapeutico. Il trattamento chirurgico e radioterapico andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. La gestione medica andrà effettuata nei centri di I e II fascia.

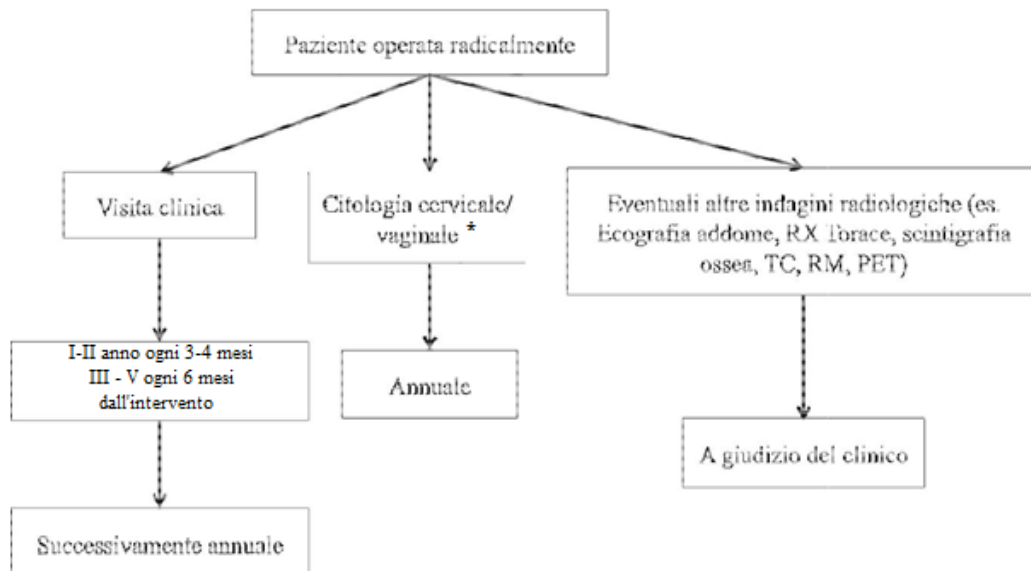
Figura 4. Percorso per la terapia del tumore della cervice uterina in stadio III e IV FIGO



FOLLOW-UP E RECIDIVA PER PAZIENTI CON NEOPLASIA DELLA CERVICE UTERINA PREGRESSA

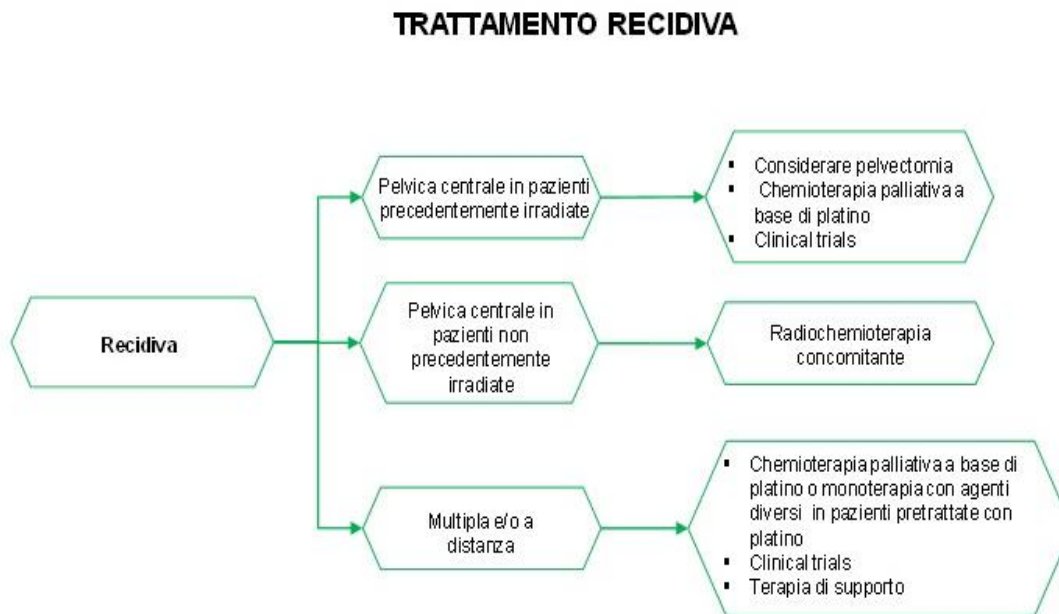
Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, la paziente rientrerà in un adeguato percorso di *follow-up* clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (**vedi Fig.5**). In caso di recidiva la paziente sarà opportunamente rivalutata dall'Oncologo Medico, Chirurgo Ginecologo e Radioterapista al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del momento (**Fig.6**).

Figura 5. Percorso di follow-up di pazienti con pregresso carcinoma della cervice uterina



* Non indicata nelle pazienti sottoposte a radioterapia esclusiva o adiuvante post operatoria

Figura 6. Percorso per le gestione delle recidive di tumore della cervice uterina



Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore della cervice avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il carcinoma dell'Ovaio



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** ovaio.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Ginecologia	
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM	
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni	
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Ginecologi Oncologi	UOC Ginecologia	
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica	
	Psiconcologi	Ambulatorio	
	<i>Rete interna ai centri della rete oncologica campana o esterna ai centri</i>	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico		
	Farmacisti	Farmacia	
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)	
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Ginecologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative	

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per paziente con sospetta neoplasia ovarica
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia ovarica accertata
- Percorso terapeutico per pazienti con recidiva
- Oncogenetica e follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA OVARICA

La presenza di una tumefazione pelvica a partenza annessiale deve sempre far prendere in considerazione la possibilità di una neoplasia ovarica. Vanno pertanto messi in atto una serie di procedure diagnostiche:

Anamnesi familiare

Valutare la presenza di fattori di rischio familiari e/o genetici: neoplasie ovariche in giovane età (<45 anni), neoplasie multiple nello stesso soggetto o in diversi membri della famiglia (mammella, ovaio); presenza di mutazioni accertate in famiglia a carico dei geni BRCA1/2 (sindrome ereditaria della mammella e/o dell'ovaio; sindrome sito-specifica dell'ovaio) o dei geni MMR (sindrome ereditaria del colon a carattere non poliposico o sindrome di Lynch2). Counseling genetico e test in tutte le neoplasie ovariche non borderline o mucinose e nel caso esistano fattori di rischio.

Anamnesi personale

Sintomi addominali, dolore, alterazione dell'alvo, gonfiore.

Dosaggio oncomarkers

Nel caso di tumefazione ovarica sospetta per neoplasia è utile eseguire il dosaggio del Ca 125, oppure dosaggio Ca 125 e HE4 (algoritmo ROMA). Nelle pazienti giovani è opportuno effettuare anche il dosaggio dei marcatori quali B-HCG ed AFP indicativi di tumori germinali. Quando vi è interessamento sospetto di organi vicini (apparato digerente, sospetto Krukenberg) e per la

valutazione di eventuali istotipi mucinosi è utile il dosaggio di altri oncomarkers quali CEA, Ca 19.9.

Visita Ginecologica

Valutazione delle caratteristiche di mono o bilateralità, volume, superficie e mobilità della tumefazione annessiale.

Ecografia pelvica - trans-vaginale

E' considerata la metodica diagnostica di scelta per valutare il rischio di malignità di una tumefazione ovarica, grazie alla valutazione del *Pattern Recognition e UI*:

- Diametro della cisti
- Contenuto
- Presenza di formazioni endocistiche quali setti, papille, porzioni solide
- Profilo esterno della cisti
- Vascolarizzazione al color-power doppler
- Presenza di ascite

Si possono, quindi, differenziare

- Cisti uniloculare priva di setti e porzioni solide (rischio malignità 0-0,6%)
- Cisti multiloculare almeno un setto, ma senza porzioni solide misurabili (rischio malignità 1,7-10%)
- Cisti uniloculari con all'interno area solida misurabile (rischio malignità 30-37%)
- Cisti multiloculari solide setti multipli con almeno una porzione solida o papille (rischio malignità 41-65%)
- Tumefazione solida componente solida maggiore dell'80% (rischio malignità 65%).

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO/TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA OVARICA ACCERTATA

Ogni Neoplasia ovarica deve essere valutata dal Ginecologo Oncologo.



Stadiazione pre-operatoria

In fase preoperatoria l'iter diagnostico sarà completato da procedure ulteriori TC torace-addome-pelvi; oppure TC torace e RMN addome-pelvi al fine di ricercare eventuali secondarismi.

Chirurgia

L'approccio chirurgico riveste un ruolo fondamentale:

- ai fini diagnostici permette l'accertamento istopatologico della natura della massa
- ai fini stadiativi permette una valutazione macroscopica e microscopica dell'estensione anatomica di malattia
- ai fini terapeutici è importante in quanto una chirurgia ottimale con residuo tumorale RT zero è associata ad un migliore outcome.

E' raccomandata l'effettuazione della valutazione istologica estemporanea per la diagnosi differenziale intraoperatoria con le forme non invasive per poter offrire il miglior approccio chirurgico.

Valutazione citoriducibilità chirurgica

Dato che il tumore residuo post-chirurgico rappresenta incontrovertibilmente il fattore prognostico principale risulta fondamentale la valutazione della possibilità di citoriduzione primaria.

Tale valutazione va sempre effettuata comunque con approccio chirurgico, non esistendo allo stato metodiche di imaging atte alla determinazione ottimale della citoriducibilità.

Anche la laparoscopia ha un ruolo come predittore di debulking ottimale (*indice laparoscopico di citoriducibilità secondo Fagotti score*)

Intervento chirurgico

Evidenziata una massa ovarica sospetta si procede al prelievo di liquido peritoneale (minimo 250cc), alla rimozione della neoformazione cercando di evitarne la rottura/spillage, e all'invio per esame istologico intraoperatorio.

Con diagnosi di neoplasia maligna si procede a:

Stadiazione chirurgica laparotomica

- Isterectomia ed annessiectomia bilaterale (con asportazione dell'annessio controlaterale)
- Omentectomia infracolica (in assenza di lesioni macroscopiche) o radicale (con lesioni sospette)
- Biopsie peritoneali multiple in assenza di lesioni peritoneali evidenti (docce paracoliche bilateralmente, peritoneo prevescicale, Douglas, emidiaframma dx, radice del mesentere)
- Appendicectomia (> negli istotipi mucinosi)
- Biopsie dei linfonodi pelvici e lomboaortici in casi selezionati.

Stadi iniziali I-II

Circa il 30% delle neoplasie ovariche maligne viene diagnosticata in uno stadio iniziale. La linfoadenectomia in pazienti stadio I-II non ha dimostrato vantaggi in DFS (Disease Free Survival) ed OS (Overall Survival), ma una maggiore accuratezza nella stadiazione di queste pazienti, ed è pertanto consigliata. Nelle donne desiderose di prole è possibile un atteggiamento conservativo solo in Stadio IA, G1-2 non a cellule chiare, con conservazione dell'utero e dell'ovaio

controlaterale, con biopsie superficiali (non cuneiformi) dell'ovaio e biopsie endometriali isteroscopiche, al fine di escludere un carcinoma endometriale concomitante

Stadi avanzati III-IV

Circa il 70% dei carcinomi ovarici viene diagnosticato ad uno stadio di malattia avanzato. L'asportazione dei linfonodi bulky è raccomandabile. Negli altri casi la linfoadenectomia non va effettuata

La presenza di localizzazioni può richiedere al fine della citoriduzione completa, oltre alla isteroannessiectomia e omentectomia, resezione del diaframma, resezioni intestinali, splenectomia, e ulteriori resezioni d'organo evidenti in laparotomia

In tutte le pazienti non candidabili a chirurgia ottimale per estensione di malattia, sottoposte a sola chirurgia diagnostica, una valida opzione terapeutica è costituita dalla chemioterapia neo-adiuvante seguita dopo 3 cicli dalla chirurgia d'intervallo (IDS) eseguita con le stesse modalità

Terapia medica

Tumori Borderline

I tumori borderline rappresentano dal 10 al 20% di tutti i tumori ovarici epiteliali e, a differenza delle forme invasive, tendono a manifestarsi in uno stadio più precoce e ad un'età più giovane, con prognosi nettamente migliore. Non vi è indicazione a terapia medica negli stadi iniziali.

Stadi FIGO I-II

Le pazienti in stadio FIGO Ia-Ib con malattia ben differenziata (G1) sono generalmente ritenute a basso rischio di ricaduta; in questo stadio la chirurgia è risolutiva nel 95% dei casi e non vi sono evidenze che dimostrino un vantaggio di un successivo trattamento chemioterapico adiuvante. Le altre pazienti sono ritenute a maggiore rischio di ricaduta; in esse si evidenzia un tasso di recidiva del 25-40% e, di conseguenza, un trattamento chemioterapico adiuvante è raccomandato. Lo standard di trattamento prevede, ad oggi, l'utilizzo dello schema Carboplatino AUC 5 o Carboplatino AUC5/ Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21giorni per 3-6 cicli.

Stadi FIGO III-IV

Nelle pazienti con carcinoma ovarico in stadio FIGO IIB-IIIa sottoposte a chirurgia citoreducente lo standard terapeutico è rappresentato dalla schedula Carboplatino AUC5 e Paclitaxel 175 mg/mq ogni 21 giorni per 6 cicli +/- bevacizumab.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON RECIDIVA DI NEOPLASIA OVARICA

La scelta terapeutica è subordinata all'intervallo intercorso tra la fine del trattamento con platino e la comparsa di recidiva (*Platinum free interval-PFI*).

PLATINO REFRATTARIE

Malattia progredita durante la I linea di terapia o entro 1 mese dall'ultimo ciclo di platino.

PLATINO RESISTENTI

Malattia progredita entro 6 mesi dall'ultimo ciclo di platino.

PARZIALMENTE PLATINO SENSIBILI

Malattia con PFI tra 6 e 12 mesi.

PLATINO SENSIBILI

Malattia con PFI maggiore di 12 mesi.

PFI < 6mesi

Nelle pazienti refrattarie e resistenti la chemioterapia ha efficacia limitata. Nessuno studio di fase III ha dimostrato la superiorità delle polichemioterapie nelle pazienti resistenti e refrattarie, pertanto l'opzione terapeutica ottimale è la monoterapia. Gli agenti che sono stati testati in studi di fase III sono il Topotecan, la Doxorubicina Liposomiale Peghilata, la Gemcitabina, il Taxolo settimanale, la Trabectedina.

PFI >6 mesi < 12 mesi

Una seconda linea con trattamenti non a base di platino Doxorubicina Liposomiale Peghilata, Trabectedina/Doxorubicina Liposomiale Peghilata, è una alternativa nelle pazienti che non possono essere ritratate con platino. Per le pazienti che possono essere ritratate con platino vale quanto riportato nel successivo paragrafo.

PFI > 12mesi

Deve essere considerata una citoriduzione chirurgica se potenzialmente radicale. L'utilizzo di un regime di combinazione a base di platino **Carboplatino/Gemcitabina; Carboplatino/PLD; Carboplatino/Taxolo** rappresenta lo standard. La scelta del trattamento è legata alla tossicità residua dal trattamento di I linea ed alle co-morbidità. Il bevacizumab può essere aggiunto in pazienti che non lo hanno ricevuto in prima linea. Per le pazienti affette da carcinoma epiteliale ovarico con mutazione germinale o somatica nota dei geni BRCA1/BRCA2 il PARP inibitore Olaparib 800 mg/die per os) può essere somministrato come mantenimento dopo risposta parziale o completa ad una seconda linea chemioterapica a base di platino.

ONCOGENETICA E FOLLOW UP

Valutazione Onco-Genetica

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, è consigliabile l'esecuzione del test-BRCA sin dal momento della diagnosi per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Fallopio o carcinoma peritoneale primitivo, per completare la fase diagnostica molecolare.

In considerazione della complessità della problematica oncologica eredo-familiare per gli aspetti oncologici e psicosociali, il counseling oncogenetico (CO) rappresenta l'intervento specialistico più idoneo per la presa in carico dei soggetti a rischio eredo-familiare, per la gestione del rischio oncologico. Il counseling oncogenetico si avvale della collaborazione tra diversi professionisti, parte di un'equipe multidisciplinare dedicata composta dal genetista, l'oncologo, il ginecologo oncologo, lo psicologo, il radiologo, il senologo che intervengono ciascuno secondo le specifiche

competenze. Queste figure professionali posseggono formazione e competenze per la gestione delle pazienti e dei familiari carriers di mutazioni a carico dei geni BRCA1 e 2 o con elevato rischio oncologico familiare e si propongono di lavorare in rete nella gestione integrata dei singoli casi

Nella paziente con diagnosi di tumore ovarico BRCA-correlato è importante considerare il rischio oncologico per tumore della mammella di circa il 60-80% per le carrier BRCA1 e di circa il 49% per le carrier BRCA2. Inoltre, le donne portatrici di mutazioni in BRCA2 hanno un rischio aumentato, rispetto alla popolazione generale, per melanoma, tumori dello stomaco, del pancreas e delle vie biliari. Pertanto, la definizione di stato di portatore di mutazioni dei geni BRCA1/2 implica l'offerta alla paziente con tumore ovarico ereditario di un programma di prevenzione (sorveglianza clinico-strumentale intensiva e/o chirurgia profilattica) da integrare necessariamente al follow-up oncologico standard.

In presenza di un test positivo sarà possibile estendere l'analisi della specifica alterazione individuata nel probando anche ai familiari che lo desiderino per identificare gli individui mutati a maggiore rischio di malattia. I familiari sani a rischio vanno inseriti in programmi di prevenzione specifici in accordo con le linee guida disponibili in tale ambito.

Follow-Up

Nonostante le pazienti affette da neoplasia ovarica ottengano una risposta completa dopo trattamento chirurgico primario e trattamento chemioterapico, il 25% delle pazienti con diagnosi di neoplasia ovarica in fase iniziale e l'80% delle pazienti con una malattia in fase avanzata sono destinate a presentare una recidiva di malattia. La recidiva della neoplasia si può monitorare con l'identificazione di segni clinici, quali la perdita di peso, l'astenia, il dolore in regione pelvica, con l'esecuzione di esami biochimici, per esempio la determinazione del valore di CA125 e l'esecuzione di esami strumentali.

Esami previsti per il follow up in pazienti libere da malattia

Poiché il 26-50% delle recidive avvengono in regione pelvica, l'esecuzione dell'esame clinico, che preveda la palpazione bimanuale pelvica e retto-vaginale insieme ad una accurata anamnesi volta

alla identificazione di segni clinici è effettuato ogni tre mesi nei primi due anni, ogni sei mesi dal terzo al quinto anno e ogni anno dopo il quinto anno. La determinazione del Ca125 in assenza di segni clinici o strumentali di recidiva può aiutare a selezionare le pazienti da sottoporre ad esami strumentali. L'utilizzo del CA125 nel follow up dovrebbe essere sempre discusso con le pazienti. Per quanto riguarda l'impiego degli esami strumentali nella diagnosi precoce di recidiva di neoplasia, l'esecuzione della ecografia pelvica è indicata nelle pazienti in età fertile sottoposte ad intervento chirurgico conservativo. L'impiego di TC ed RMN, ad oggi, è riservato solo a pazienti con un fondato sospetto clinico di recidiva della neoplasia. La PETTC è indicata solo nel caso di una valutazione della paziente per chirurgia della recidiva.

Esami previsti per il follow up in pazienti con mutazione BRCA e in familiari sani di pazienti mutate

Per le pazienti con tumore dell'ovaio, carrier di mutazioni nei geni BRCA1/2, sono raccomandate specifiche misure di prevenzione oncologica, quali la sorveglianza clinico-strumentale intensiva e/o la chirurgia profilattica, in base allo stadio di malattia al momento del counseling oncogenetico post-test. Alle pazienti con pregresso tumore ovarico, libere da malattia al momento della comunicazione di un risultato positivo del test genetico, viene raccomandato un programma di sorveglianza clinico-strumentale intensivo, oltre al follow-up oncologico routinario. La sorveglianza clinico-strumentale intensiva prevede la visita senologica e l'ecografia mammaria semestrali, la mammografia bilaterale e la risonanza magnetica delle mammelle con mezzo di contrasto annuali. E' prevista una visita dermatologica annuale per le donne carrier BRCA2. In casi selezionati, si può considerare la mastectomia profilattica bilaterale, quale possibile *familiari sani carrier BRCA1/2*

Per i familiari sani, carrier di mutazione nei geni BRCA1/2, sono previste misure di prevenzione oncologica quali la sorveglianza clinico-strumentale intensiva e/o la chirurgia profilattica. La sorveglianza clinico-strumentale intensiva viene proposta a partire dai 25 anni o dai 10 anni prima della diagnosi più precoce in famiglia per le donne e dai 40 anni per gli uomini. Il programma di sorveglianza prevede la visita senologica e l'ecografia mammaria semestrali, la mammografia e la risonanza magnetica delle mammelle con mezzo di contrasto annuali. Per le donne e per gli

uomini carrier BRCA2 è prevista una visita dermatologica annuale. Per i maschi, è raccomandata l'ecografia mammaria ed il PSA annuali dai 40 anni.

Oltre alla sorveglianza clinico-strumentale, per le donne è possibile considerare la chirurgia profilattica degli organi a maggior rischio (mammelle, tube/ovaie). La mastectomia profilattica bilaterale, confrontata con l'assenza di chirurgia, ha dimostrato una riduzione del rischio di ammalarsi di carcinoma mammario pari al 85-100%; ha ridotto, inoltre, la mortalità per carcinoma mammario tra l'81 e il 100%.

La salpingo-ovariectomia bilaterale profilattica riduce di circa l'80% il rischio di ammalarsi di tumori delle tube e delle ovaie, con un impatto significativo relativamente alla riduzione della mortalità per tali tumori. L'ovariectomia, effettuata in età pre-menopausale, ha dimostrato altresì di ridurre il rischio di tumore mammario di circa il 50%. La salpingo-ovariectomia profilattica è raccomandata dai 35-40 anni in poi, e dopo aver completato il progetto familiare. In attesa di sottoporsi alla chirurgia profilattica di tube/ovaie, viene suggerita, comunque, l'esecuzione dell'ecografia pelvica transvaginale associata al CA125 ogni sei mesi, per quanto di limitata efficacia. Nel counseling vengono presi in considerazione gli aspetti riguardanti le modifiche dello stile di vita e l'utilizzo di farmaci a scopo preventivo (ad esempio l'uso degli anticoncezionali), quali ulteriori misure di controllo del rischio oncologico.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore dell'ovaio avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore della Prostata



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO

AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
Sant'Anna
e San Sebastiano
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
Ospedaliera
Universitaria
Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Psicooncologo	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi	UOC Urologia
ASSISTENZA <i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi	UOS Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	Day Hospital
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Anestesia (Terapia del dolore)

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Screening con dosaggio del PSA sierico per persone asintomatiche
- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con sospetto di Patologia Oncologica Prostatica
- Percorso terapeutico in pazienti con neoplasia prostatica in Fase Precoce
- Percorso terapeutico in pazienti con neoplasia prostatica in Fase Avanzata
- Percorso della recidiva dopo trattamento locale
- Follow-up

SCREENING CON DOSAGGIO DEL PSA SIERICO PER PERSONE ASINTOMATICHE

Sulla base delle conoscenze attuali non è opportuno adottare politiche di screening di popolazione attraverso il dosaggio periodico del PSA sierico.

Di fatto esiste un ampio ricorso all'uso "spontaneo" del dosaggio del PSA come test di screening (auto somministrazione del test da parte di singoli individui, al di fuori di programmi di screening di popolazione) in uomini asintomatici.

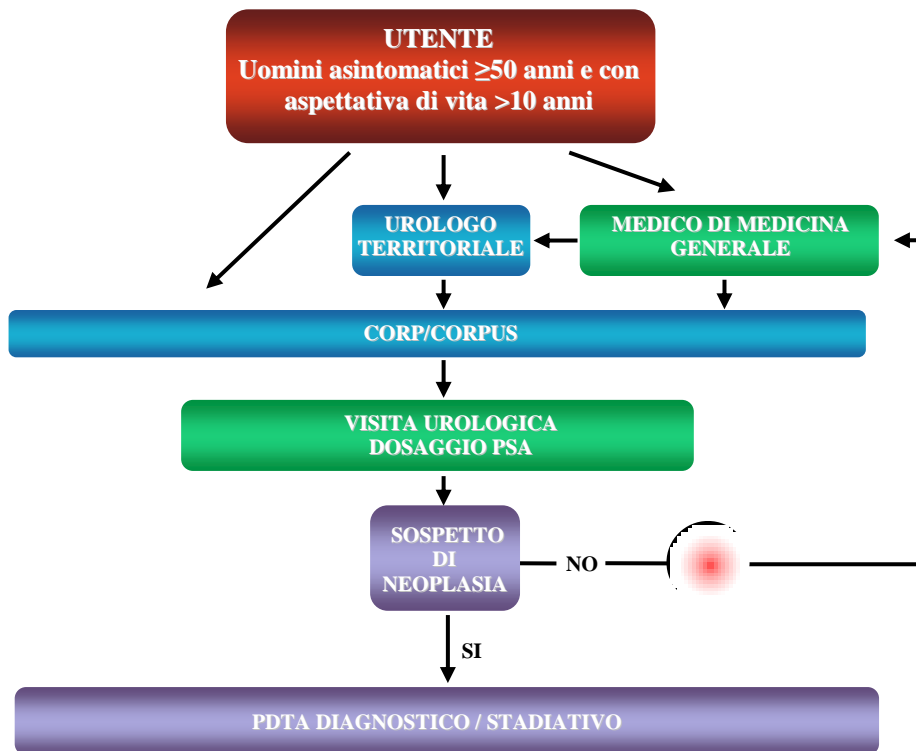
Nella pratica clinica lo screening mediante dosaggio sierico del PSA annuale è una procedura attualizzata dalle Strutture Territoriali (Presidi Ospedalieri di Base, laboratori delle ASL, Centri Diagnostici Privati in convenzione con il SSR).

La popolazione target è rappresentata da uomini con età ≥ 50 anni asintomatici con una attesa di vita maggiore di 10 anni, purchè essi siano informati dei limitati benefici legati alla somministrazione del test.

In uomini di età compresa fra 40 e 50 anni, con fattori di rischio come la familiarità o la razza, lo screening con PSA dovrebbe essere discusso caso per caso spiegando all'interessato i potenziali rischi (sovra diagnosi-sovratrattamento) ed i possibili benefici.

Si dovrebbe invece evitare di avviare allo screening con il PSA gli individui al di sotto dei 50 anni o al di sopra dei 75 anni e/o con una attesa di vita inferiore a 10 anni.

Di seguito riportato in Fig.1 il Percorso Assistenziale cui fare riferimento.

Figura 1. Percorso screening con dosaggio del psa sierico per persone asintomatiche

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON SOSPETTO DI PATOLOGIA ONCOLOGICA PROSTATICA

Uomini adulti, con sospetto di neoplasia prostatica sulla base di un rialzo del PSA o sospetto clinico all'esplorazione rettale, dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale prostatica (figura 2).

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 15 giorni dalla prenotazione.

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).

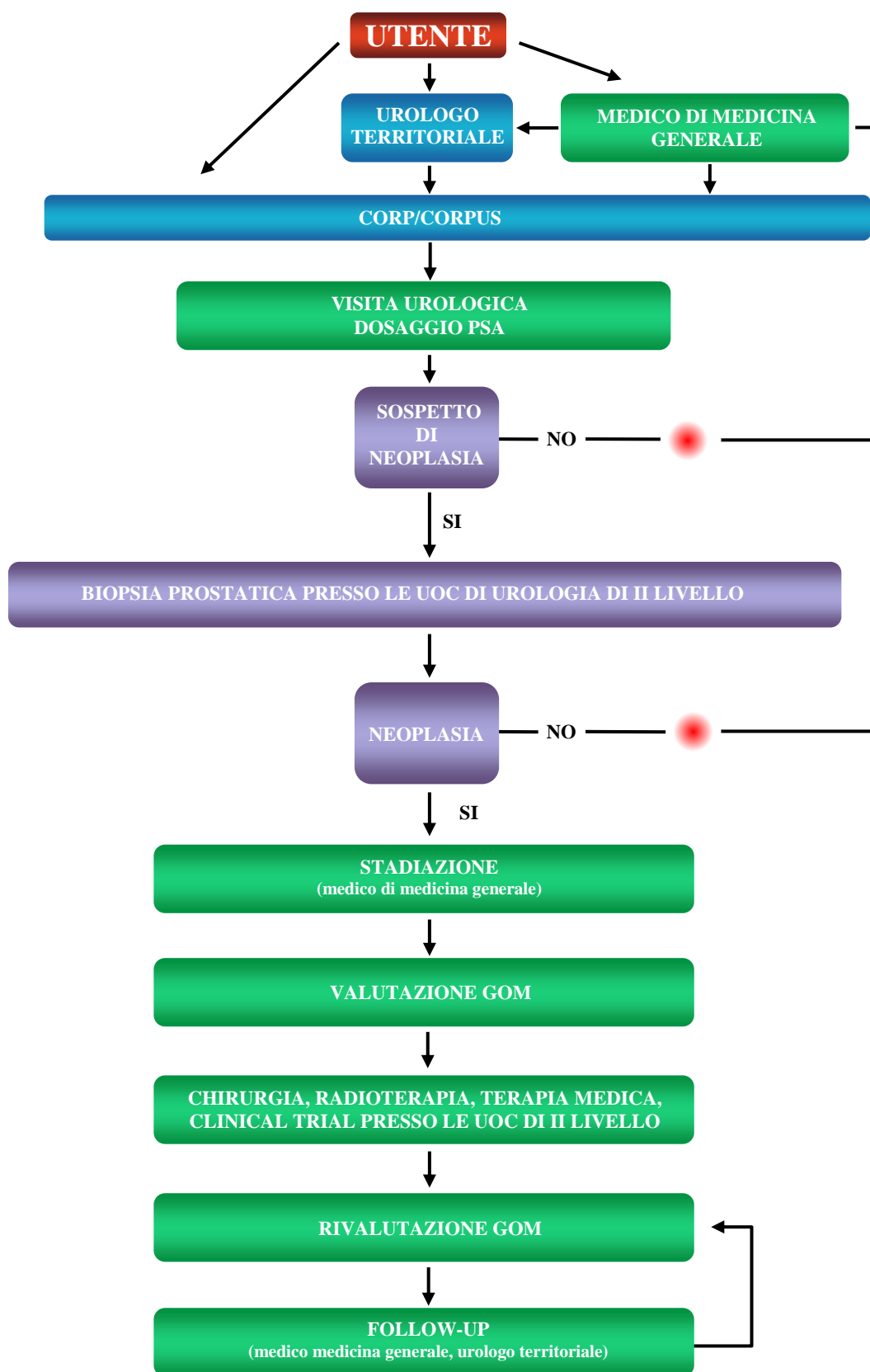
L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della biopsia prostatica (figura 3) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione (figura 4) in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La biopsia prostatica sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 15 giorni.

- Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il paziente sarà re-indirizzato al percorso di screening per la diagnosi precoce della neoplasia prostatica come previsto dalle linee guida più attuali in carico al medico di medicina generale o urologo territoriale;
- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso.
- Nel caso in cui l'esame istologico confermi il sospetto di malignità, il risultato istologico sarà comunicato al paziente ed al proprio medico di medicina generale che provvederà alla richiesta degli esami strumentali di stadiazione (TAC total body + scintigrafia ossea) (figura 4), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (IOM, NCCN, ESMO) Gli esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete.
- Appena disponibili l'esame istologico e gli esami strumentali di stadiazione il caso sarà valutato dal GOM specialistico di patologia presso un ambulatorio dedicato alla patologia prostatica di un Centro di II livello della rete per la decisione terapeutica.

Ricordiamo che l'accesso al GOM avverrà tramite prenotazione del medico di medicina generale.

Figura 2. Percorso diagnostico-terapeutico per la patologia oncologica prostatica



Agobiopsia prostatica

La diagnosi di certezza di neoplasia prostatica viene ottenuta solo con la biopsia.

L'indicazione all'esecuzione di una biopsia prostatica può derivare dal riscontro di una consistenza anomala all'esplorazione rettale, dall'evidenza di aree sospette all'ecografia transrettale o alla MRI, o da un aumento dei valori sierici del PSA.

La biopsia è ancora oggi eseguita sotto guida ecografica: le linee guida definiscono adeguata una biopsia che preveda fra 12 e 16 prelievi, oltre a eventuali prelievi mirati su lesioni visibili (figura 3).

In linea generale, concentrazioni sieriche del PSA superiori a 10 ng/ml richiedono ulteriori approfondimenti. Per valori compresi tra 2,5 e 10 ng/ml potranno essere presi in considerazione anche altri parametri, quali l'età del paziente, la frazione di PSA libero in rapporto al PSA totale, la correzione per volume (densità) e, nell'eventuale disponibilità di prelievi seriati, la velocità d'incremento del PSA (PSA velocity).

Occorre comunque ricordare che una biopsia negativa non significa necessariamente assenza di tumore. Nei seguenti casi è infatti necessario ripetere la biopsia:

- Prima biopsia negativa e forte sospetto del reperto obiettivo. La manovra dovrebbe essere ripetuta possibilmente aumentando il numero delle prese biottiche e includendo anche la zona sospetta (soprattutto se i valori di PSA superano la soglia di 10 ng/ml) ;
- In caso di biopsia digito-guidata negativa o di biopsia eco-guidata eseguita solo su lesioni ecografiche sospette, eseguendo un mapping più esteso;
- In caso di aumento importante, sopra i 20 ng/ml, del PSA (in questo caso sarà necessario includere anche la zona di transizione);
- In caso di valori di PSA compresi tra 2,5 e 10 ng/ml, il paziente può essere seguito nel tempo monitorando la "velocità" del PSA, ripetendo la biopsia sulla base di questo parametro;
- In caso di reperto istologico di ASAP, nel qual caso è indicata una re-biopsia entro tre - sei mesi dalla prima diagnosi; per i pazienti con diagnosi di PIN di alto grado non sembra necessario effettuare una re-biopsia entro l'anno in assenza di altri indicatori clinici di carcinoma, ma ne viene consigliata la ripetizione tra i 12-24 mesi (non vi sono sufficienti evidenze, invece, per raccomandare, nel tempo, il proseguimento di un follow-up biottico).

La MRI multiparametrica presenta un'elevata sensibilità nel riscontro di adenocarcinomi prostatici con Gleason score >7 e permette di rilevare tumori localizzati nella parte anteriore dell'organo, difficilmente riscontrabili con la biopsia transrettale.

Figura 3. Diagnosi dei tumori della prostata in caso di lesione dubbia eventuale chirurgia

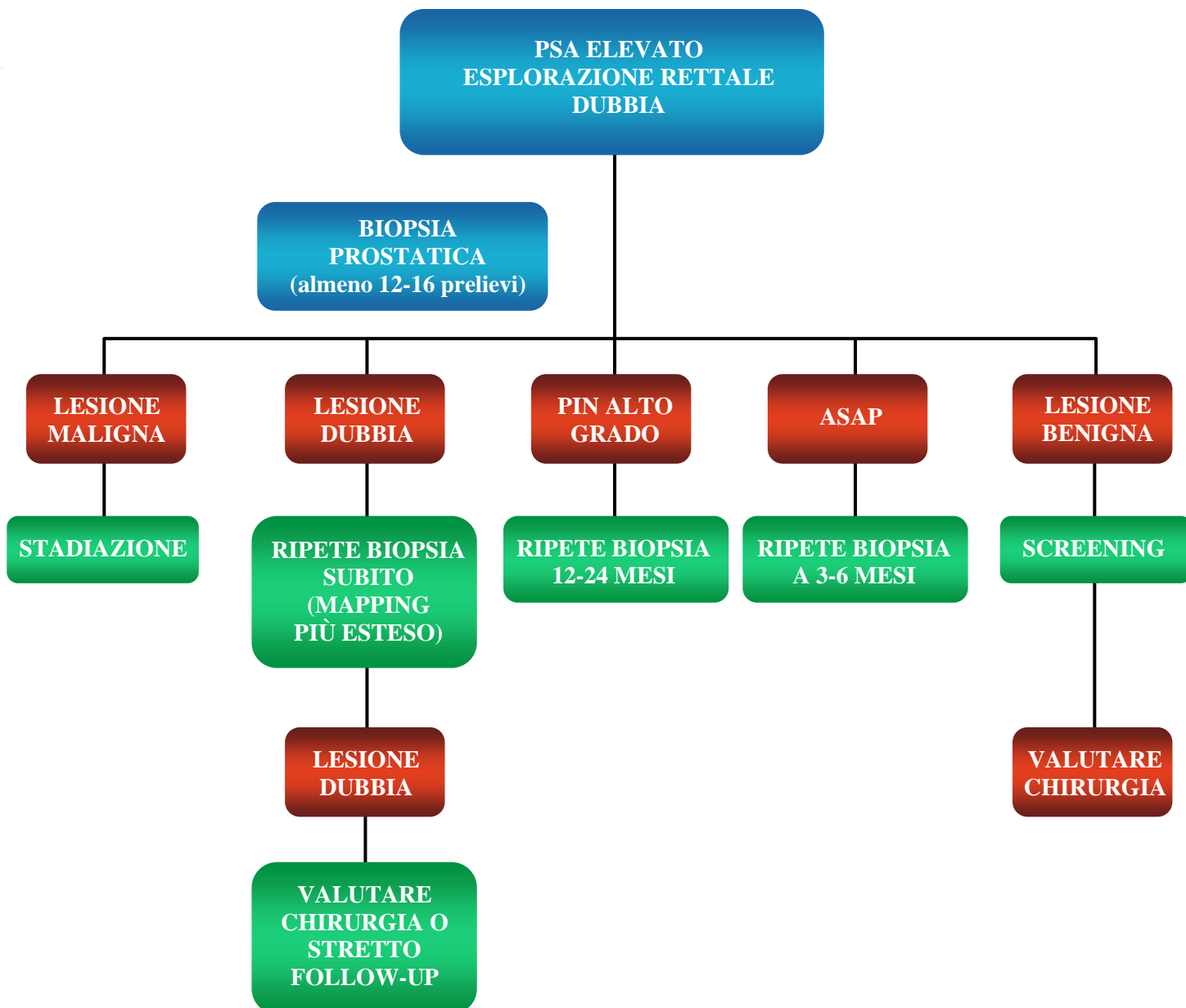


Figura 4. Stadiazione dei tumori della prostata

**IN PRESENZA DI
UNA DIAGNOSI
CERTA DI
TUMORE DELLA
PROSTATA**



- Emocromo e routine ematochimica
- Testosteronemia
- PSA totale
- Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) multiparametrica della pelvi
- TC torace/addome/pelvi con e senza mezzo di contrasto iodato
- Scintigrafia ossea ed eventuali dettagli TAC x osso dei segmenti scheletrici coinvolti dal tumore
- Eventuale PET-TC total body con Colina, Fluoruro, PSMA
- RX torace
- Ecografia addominale, soprattutto nei pazienti con insufficienza renale o che presentano controindicazioni ad eseguire TC o RMN

PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA IN FASE PRECOCE

Per malattia “localizzata” si intende una malattia clinicamente intracapsulare (T1a-b-c, T2a-b-c).

In realtà la scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia e non solo sullo stadio clinico.

Si preferisce fare riferimento a categorie di rischio differenti (bassissimo – basso – intermedio – alto – altissimo), in base a diverse caratteristiche (PSA alla diagnosi, Gleason score biotico, numero dei prelievi biotici positivi sul totale di quelli campionati, stadio clinico) che definiscono delle classi prognostiche omogenee.

In funzione di queste variabili prognostiche aggiuntive, il paziente con malattia organo-confinata può più propriamente essere candidato a una condotta attendistica, ovvero a un trattamento locale con fini di radicalità, piuttosto che a trattamenti di tipo multimodale

Sorveglianza attiva

Il drastico incremento nell'incidenza del carcinoma della prostata registrato nell'ultimo ventennio nei paesi occidentali è in gran parte dovuto all'ampia diffusione del test del PSA, che ha portato alla diagnosi di un grande numero di casi destinati a rimanere misconosciuti, perché caratterizzati da un andamento indolente. L'opzione della “sorveglianza attiva” può essere considerata un'alternativa terapeutica nei pazienti con diagnosi di carcinoma prostatico a bassissimo/basso rischio con un'aspettativa di vita > 10 anni, purchè essi siano inseriti in protocolli rigorosi di follow-up presso Centri che abbiano adeguata esperienza con questa strategia. La sorveglianza attiva implica un'eventuale decisione terapeutica in caso di aumento del PSA.

Laddove siamo di fronte ad un paziente over 80 anni con aspettativa di vita inferiore a 10 anni è da proporre la semplice osservazione.

Prostatectomia

Le indicazioni alla prostatectomia radicale sono condizionate da considerazioni relative all'aspettativa di vita, età e condizioni generali del paziente, e agli aspetti clinici e anatomopatologici della neoplasia.

In particolare, è indicata negli stadi cT1-T3a, con PSA preferibilmente < 20 ng/ml, Gleason <8, e in presenza di un'aspettativa di vita >10 anni (Figura 5). L'utilizzo della prostatectomia in pazienti con malattie in stadio T3b e/o con coinvolgimento linfonodale e/o Gleason 8-9-10 rimane controverso in relazione all'alto rischio di ripresa sistemica di malattia.

Qualora si esegua una prostatectomia radicale in una malattia ad alto rischio è necessario effettuare una linfadenectomia estesa. Il trattamento chirurgico per via robotica o laparoscopia andrà eseguito nei centri di I fascia riportati nel documento di Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità.

Radioterapia (RT)

La RT utilizza radiazioni ionizzanti ad alta energia per indurre un danno alle cellule tumorali, risparmiando i tessuti e gli organi sani circostanti.

La radioterapia è un'opzione terapeutica per il trattamento con fini di radicalità del cancro della prostata localizzato.

La tecnica d'elezione è rappresentata trattamento radiante conformazionale 3-D o IMRT. La radioterapia con intensità modulata (IMRT, "Intensity Modulated Radiotherapy") permette, a parità di dose all'organo bersaglio rispetto alla radioterapia 3D convenzionale, una minor tossicità agli organi adiacenti alla prostata.

Il trattamento proposto può avere intento radicale (guarigione), adiuvante (post-operatorio) e di salvataggio (in caso di recidiva locale o biochimica di malattia).

Gli effetti indesiderati possono essere acuti e tardivi, la cui frequenza ed intensità variano da paziente a paziente.

Tra gli effetti acuti ricordiamo i disturbi della minzione, le alterazioni dell'alvo e un peggioramento della patologia emorroidaria (se già preesistente).

Anche gli effetti tardivi sono rappresentati dai disturbi minzionali e intestinali a cui si possono aggiungere la disfunzione erettile e la sterilità.

La RT ad intento radicale può essere utilizzata in pazienti affetti da tumore prostatico in stadio localizzato (cT1-T2) o localmente avanzato (cT3 e/o cN1).

Il campo di trattamento è costituito esclusivamente dalla prostata nei pazienti con tumore a basso rischio di ricaduta, mentre coinvolge anche le vescichette seminali nei pazienti a rischio intermedio o alto (tecnica IMRT). L'uso concomitante di LH-RH analogo è raccomandato negli stadi T3 o con linfonodi positivi. Il trattamento endocrino deve essere iniziato due mesi prima della radioterapia e proseguito per 6 mesi o 2-3 anni a seconda di classe di rischio e tollerabilità. La brachiterapia consiste nell'inserire direttamente nella prostata aghi che emettono radiazioni direttamente sul tumore. L'utilizzo di questa metodica può essere utilizzata come terapia esclusiva nei bassi rischi o come boost dopo radioterapia conformazionale 3-D nei pazienti a rischio intermedio (Gleason score = 7, PSA tra 10 e 20 ng/ml). La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello.

Figura 5. Percorso terapeutico pazienti con malattia localizzata

Classe di rischio	Aspettativa di vita	Terapia iniziale	Terapia adiuvante
Bassissimo <ul style="list-style-type: none"> T1c Gleason score ≤ 6 PSA < 10 ng/ml; meno di 3 frustoli biotici positivi con $\leq 50\%$ di neoplasia in ogni frustolo PSA density < 0.15 	>20 anni	<ul style="list-style-type: none"> Sorveglianza attiva o EBRT o brachiterapia o Prostatectomia radicale 	
Bassissimo	10-20 anni	Sorveglianza attiva	
Bassissimo	<10 anni	Osservazione	
Basso <ul style="list-style-type: none"> T1-T2a; Gleason score ≤ 6 PSA < 10 ng/ml 	>10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Prostatectomia radicale o Radioterapia esterna o Sorveglianza attiva 	Se upstaging dopo chirurgia vedi classi di rischio successive
Basso	< 10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna o Sorveglianza 	
Intermedio <ul style="list-style-type: none"> T2b-T2c Gleason 7 PSA tra 10 e 20 ng/ml 	>10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Prostatectomia radicale o Radioterapia esterna + ADT (6 mesi-2 anni)+/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva 	Se post chirurgia pT3a-pT3b-pT4 margini positivi: RT esterna Se post chirurgia : pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni
Intermedio	<10 anni	<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna + ADT (6 mesi-2 anni)+/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva o Sorveglianza attiva 	
Alto <ul style="list-style-type: none"> T3a Gleason score tra 8 e 10 PSA > 20 ng/ml 		<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna + ADT con LH-RH analogo (2-3 anni) o Radioterapia esterna + ADT (2-3 anni)+ brachiterapia o Prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica (in casi selezionati) 	Post chirurgia Considerare RT esterna Se post chirurgia: pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni
Altissimo <ul style="list-style-type: none"> T3b-T4 Gleason primario 5 >4 biopsie con Gleason score 8-10 		<ul style="list-style-type: none"> Radioterapia esterna + ADT con LH-RH analogo (2-3 anni) o Radioterapia esterna + ADT (2-3 anni)+ brachiterapia o Prostatectomia radicale con linfadenectomia pelvica (in casi selezionati) o ADT esclusiva (in casi selezionati) 	Post chirurgia Considerare RT esterna Se post chirurgia: pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni

PERCORSO TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA PROSTATICA IN FASE AVANZATA

Pazienti con malattia localmente avanzata

Nei pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 – cT4 e/o cN1) o comunque a rischio alto o altissimo, dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione un trattamento integrato radio-ormonoterapico. L'ormonoterapia (Agonista/Antagonista LHRH) va effettuata per 2-3 anni. Se il paziente è sottoposto a prostatectomia radicale un trattamento endocrino di tipo neoadiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione. L'ormonoterapia adiuvante va utilizzata laddove il paziente prostatectomizzato presenta metastasi linfonodali.

Terapia Sistemica

Il tumore della prostata in fase metastatica colpisce soprattutto l'apparato scheletrico comportando spesso una importante sintomatologia dolorosa e impotenza funzionale. Al fine di ottimizzare la qualità della vita di questi pazienti, che rimane l'obiettivo prioritario in questa fase di malattia, è importante una valutazione multidisciplinare attraverso:

1. La Valutazione Geriatrica Multidimensionale, se il paziente è di età superiore a 70 anni;
2. Educare il paziente ad uno stile di vita sano attraverso una dieta equilibrata ed una attività fisica quotidiana;
3. Rilevare l'entità del dolore ad ogni visita ed intervenire precocemente con terapia antalgica specifica, in aggiunta alla terapia antitumorale e ai bifosfonati, e rivalutarlo ad ogni visita successive;
4. Valutare la presenza di supporto familiare/caregiver ed attivare precocemente le cure palliative Domiciliari;
5. Offrire un supporto psicologico al paziente;
6. Valutare con specialisti, eventuali lesioni scheletriche che possono beneficiare di trattamenti locali.

Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica ormono naive (mHSCRPC)

La deprivazione androgenica rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica. La deplezione androgenica attraverso la somministrazione di LH-RH analogo o antagonista è lo standard terapeutico, mentre l'orchietomia bilaterale viene utilizzata solo per pazienti con scarsa

compliance o in cui l'LH-RH analogo non ottenga adeguata soppressione dei livelli circolanti di testosterone. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa di un iniziale, transitorio, incremento dei livelli di testosterone che possono stimolare la crescita tumorale (fenomeno del flare-up). Il flare-up va evitato mediante un trattamento iniziale con antiandrogeni.

La terapia con l'antiandrogeno viene mantenuta di solito per 4 settimane poichè la terapia di associazione (Blocco Androgenico Totale, BAT) ha dimostrato solo un marginale incremento di sopravvivenza rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, ma è gravata da più importanti effetti indesiderati e incremento di costi.

In pazienti con malattia limitata o poco aggressiva, o in pazienti che desiderino limitare alcuni effetti indesiderati della deprivazione androgenica come l'impotenza e l'ipotrofia muscolare, può essere proposto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia dopo adeguata informazione sul possibile svantaggio nel controllo a lunga distanza della malattia.

L'utilizzo dell'LHRH antagonista è stato introdotto più di recente e ha dimostrato di ottenere più rapida deplezione del testosterone circolante e pertanto rappresenta una valida alternativa all'LH-RH analogo.

Durante il trattamento con LH-RH analogo è necessario valutare l'avvenuta soppressione del testosterone plasmatico (almeno < 50 ng/dl, meglio se < 20).

La deprivazione androgenica (ADT), comunque ottenuta, è in genere ben tollerata, ma non scevra da effetti collaterali (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, fatigue, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale del paziente e sulla sua qualità di vita .

Oltre a questi effetti collaterali, negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione della comunità medica nei confronti della cosiddetta "sindrome metabolica", correlata all'ADT e contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo, LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica. Tale sindrome si associa ad aumentato rischio cardio-vascolare e a sviluppo di diabete mellito di tipo II.

Il trattamento intermittente con LH-RH analogo nella malattia metastatica è considerato approccio alternativo proponibile solo a pazienti con basso carico di malattia e asintomatici, che desiderino limitare gli effetti indesiderati, pur in assenza di dimostrazione di equivalente outcome a lungo termine rispetto al trattamento continuativo.

Recenti risultati degli studi CHAARTED e STAMPEDE, forniscono un solido supporto alla possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti hormone-naive metastatici con malattia high volume alla diagnosi mediante l'aggiunta di Docetaxel alla terapia ormonale standard.

Recentissimi studi hanno inoltre dimostrato nella malattia ormono-sensibile un vantaggio di sopravvivenza con Abiraterone. Al momento l'abiraterone (inibitore della sintesi del testosterone), approvato nella malattia castrazione resistente, non ha indicazione per la malattia ormono-sensibile.

Il Trattamento di prima linea della malattia metastatica “castration resistant” (mCRPC)

I pazienti metastatici resistenti alla castrazione e affetti da malattia asintomatica o paucisintomatica, possono essere trattati in prima linea con abiraterone acetato (1000 mg/die per os, in associazione a Prednisone 5 mgx2/die per os, continuativamente fino a progressione) oppure Enzalutamide (140 mg al giorno per os) in presenza di controindicazioni all'uso di una chemioterapia con docetaxel o qualora si ritenga preferibile differire l'uso della chemioterapia.

Il Docetaxel resta lo standard chemioterapico di prima linea in particolare nei paziente molto sintomatico. La risposta al trattamento deve essere effettuata con esami strumentali (da ripetere lo stesso esame radiologico eseguito precedentemente), sintomi (dolore in particolare) e valore del PSA, tenendo presente che un iniziale aumento del PSA non deve fare interrompere la chemioterapia (temporaneo PSA flare). La terapia con LH-RH analogo viene proseguita in corso di chemioterapia, con lo scopo di agire sulle cellule tumorali ancora sensibili al testosterone.

Il Radium-223 può essere considerato una delle opzioni terapeutiche possibili nei pazienti con metastasi ossee sintomatiche in assenza di metastasi viscerali o linfonodali “bulky” (> 3 cm).

Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in Medicina Nucleare da personale esperto (una volta al mese per 6 volte).

Il Trattamento di seconda linea della malattia metastatica “castration resistant” (mCRPC)

Nei pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, in progressione dopo un trattamento di prima linea, può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea in funzione dell'eventuale precedente terapia utilizzata in prima linea. Nei pazienti pre-trattati con docetaxel le possibilità terapeutiche prevedono l'uso di uno dei due nuovi agenti ormonali, dell'abiraterone acetato o di enzalutamide o di un'ulteriore linea chemioterapica con Cabazitaxel. Non esistono ad oggi studi di confronto tra questi tre trattamenti, né esistono marcatori predittivi di risposta certi (ci sono studi in corso per valutare l'espressione di ARV7, ARV9, BRCA, RB, la cui positività indicherebbe una malattia più aggressiva). Al momento la scelta del farmaco si basa sulle caratteristiche della malattia, le condizioni generali del paziente e le sue comorbidità, la risposta e la tolleranza al precedente trattamento.

Non ci sono altri farmaci che hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza di questi pazienti. In questi casi è possibile inserire un paziente in un trial clinico sperimentale.

PERCORSO DELLA RECIDIVA DI MALATTIA DOPO TRATTAMENTO LOCALE

Recidiva biochimica dopo chirurgia viene definita con valori di PSA > 0.2 ng/ml dopo chirurgia, anche se generalmente si attendono valori di almeno 0.5 ng/ml prima di intraprendere un trattamento in quanto alcuni pazienti con PSA superiore a 0.2 non progrediscono ulteriormente. Il trattamento di scelta è la RT sulla loggia prostatica con fasci esterni quale trattamento di “salvataggio” dopo aver escluso la presenza di malattia a distanza.

La RT dovrebbe comunque essere iniziata prima che il PSA superi 1 ng/ml (Fig 6).

Nei pazienti che rifiutano la RT pelvica o che progrediscono ulteriormente dopo RT senza evidenza di malattia a distanza, la terapia endocrina con LH-RH analogo è il trattamento di riferimento.

Per i pazienti sottoposti in prima istanza a RT esclusiva, la recidiva è definita da un rialzo del PSA di 2 ng/ml superiore rispetto al nadir post-RT. Eventuale biopsia prostatica va valutata con il paziente anche in base alle opzioni terapeutiche proposte. Il trattamento di salvataggio è la terapia con LHRH analogo, ma resta controverso quando iniziarlo. Esso viene spesso iniziata alla prima comparsa della recidiva biochimica perchè molti pazienti non sono propensi ad avere un atteggiamento attendistico. In alternativa possono essere utilizzate terapie locali (HIFU, ritrattamento con radioterapia, radioterapia stereotassica con cyberknife). Solo in casi molto selezionati può essere riconsiderata la prostatectomia.

Figura 6. Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica ricadute dopo trattamento locale

TERAPIA INIZIALE	TIPO RICADUTA	TERAPIA ALLA RICADUTA
PROSTATECTOMIA RADICALE	<ul style="list-style-type: none"> - Biochimica - In loggia prostatica - A distanza 	<ul style="list-style-type: none"> - RT di salvataggio o terapia endocrina - RT salvataggio - Terapia endocrina
RADIOTERAPIA	<ul style="list-style-type: none"> - Biochimica - Localizzata alla prostatica - A distanza 	<ul style="list-style-type: none"> - Terapie locali (RT, HIFU, Rt stereotassica) +/- ADT - Terapie locali (RT, HIFU, Rt stereotassica) o ADT - Terapia endocrina

Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica metastatica

La frequenza delle visite e degli esami in corso di trattamento varia in relazione alle condizioni del paziente, gravità del dolore e di altri sintomi, malattie concomitanti, andamento del PSA e delle lesioni valutabili radiologicamente (fig 7). I farmaci ormonali e chemioterapici possono manifestare effetti indesiderati diversi in relazione al loro meccanismo d'azione e la loro intensità può variare molto in ciascun paziente in base all'età, condizioni generali e malattie concomitanti.

Il trattamento di scelta (tipo di farmaci, dosaggi e intervalli fra le somministrazioni) ed eventuali trattamenti aggiuntivi (uso bifosfonati, denosumab, vertebroplastica, etc..) sono fortemente condizionati da svariati fattori clinici quali le condizioni generali del paziente e autonomia funzionale, la presenza di comorbidità (soprattutto cardiovascolari e renali), la presenza o meno di sintomi legati alla malattia, la risposta ai trattamenti precedenti.

Figura 7. Programma di controlli per la malattia avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Recidiva biochimica trattata con terapia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> - Visita +PSA ogni 6 mesi - Scintigrafia ossea ogni 12 mesi o se incremento del PSA - TC torace-addome pelvi ogni 12 mesi o se incremento del PSA - PET/TC colina/PSMA in casi selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Densitometria ossea ogni 24 mesi per controllo osteoporosi - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica
Malattia metastatica in terapia endocrina	<ul style="list-style-type: none"> - Visita + PSA + esami ematochimici ogni 4-6 mesi - Scintigrafia ossea ogni 6-12 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica - TC torace-addome pelvi ogni 6-12 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica - PET/TC colina/PSMA in casi selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica
Malattia metastatica in terapia con chemioterapia/ormonoterapia di nuova generazione	<ul style="list-style-type: none"> -Visita +PSA + esami ematochimici ogni ciclo - Scintigrafia ossea ogni 6 mesi o in base ad andamento del PSA e alla clinica - TC torace-addome pelvi ogni 4-6 mesi o in base all'andamento del PSA e alla clinica - PET/TC colina in casi selezionati 	<ul style="list-style-type: none"> - Profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi -Visita odontoiatrica se in terapia con bifosfonati o denosumab basale o in base all'evoluzione clinica - Visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica

FOLLOW UP

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up

clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. In caso di recidiva il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico.

I pazienti che vanno incontro a un trattamento esclusivo (chirurgia o radioterapia) in associazione o meno a trattamento endocrino adiuvante, vengono monitorati con dosaggio del PSA e visita urologica a cadenza semestrale (eccetto il primo controllo del PSA dopo chirurgia che deve essere dosato dopo 4-6 settimane).

Solo in caso di aumento del PSA o di comparsa di dolori ossei o altri sintomi sospetti, si eseguiranno esami strumentali quali RM pelvi o TC addome per studiare gli organi addominali assieme alla Scintigrafia ossea, volti a valutare la presenza ed estensione di malattia locale o metastatica. La PET/TC con Colina/PSMA in questa situazione rappresenta un esame molto sensibile per riconoscere la sede della recidiva soprattutto quando il PSA è >1ng/ml. Nei pazienti che eseguono RT sulla prostata, il PSA scende lentamente dopo il trattamento raggiungendo il valore più basso anche ad un anno dal trattamento stesso. Tale valore di nadir verrà tenuto come riferimento per le misurazioni successive del marcatore. A pazienti con disturbi della funzione erettile, oltre alla visita urologica può essere offerta visita andrologica. Nei pazienti in trattamento con LH-RH analogo adiuvante, viene consigliata una densitometria ossea ogni 18-24 mesi ed eventuale somministrazione di farmaci per l'osteoporosi.

Figura 8. Programma di controlli per pazienti con neoplasia prostatica pregressa localizzata o localmente avanzata

CATEGORIE	VALUTAZIONI PRINCIPALI	VALUTAZIONI AGGIUNTIVE
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo	Visita + PSA semestrale	- visita andrologica se deficit funzione erettile
Malattia localizzata trattata con chirurgia o RT con intento guaritivo + ADT	Visita + PSA semestrale	- profilo glucidico, lipidico e metabolismo osseo ogni 12 mesi - densitometria ossea ogni 24 mesi per controllo osteoporosi - visita cardiologica ogni 12 mesi o in base all'evoluzione clinica

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore della prostata avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Tumore del Testicolo



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
**Sant'Anna
e San Sebastiano**
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
ospedaliera
universitaria
Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

In tabella sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** testicolare.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Urologia
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi Oncologi	UOC Urologia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi Oncologi	UOC Urologia
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle	Day Hospital
	<i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i> strutture universitarie o in Rete Formativa)	Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo del paziente con sospetta neoplasia testicolare
- Percorso terapeutico della neoplasia testicolare accertata
- Percorso terapeutico della malattia residua
- Percorso terapeutico della malattia recidivata
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO DEL PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA TESTICOLARE

I tumori del testicolo istotipo germinale sono i tumori più frequenti nel giovane maschio adulto (15- 40 anni) e rappresentano circa 1-1,5% di tutte le neoplasie dell'uomo. I tumori germinali prendono origine dal testicolo nel 95% dei casi; nel 5% la sede primitiva è extragonadica, più frequentemente nel mediastino o nel retroperitoneo.

Nel restante 5% dei tumori che prendono origine dalla gonade si riportano neoplasie ad istogenesi diverse (tumori stromali dei cordoni sessuali/gonadici e tumori miscellanei).

Anamnesi familiare

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati dalla presenza di un tumore nel testicolo controlaterale o di neoplasia a cellule germinali in situ (Germ Cell Neoplasia in Situ - GCNIS), criptorchidismo o di testicolo ritenuto, un testicolo ipotrofico, la sindrome di Klinefelter. La presenza di infertilità o di riduzione della fertilità può avere un ruolo importante nello sviluppo di queste neoplasie ed è comunque argomento di studio. Un'anamnesi di familiarità per tumore testicolare (parenti di primo grado) è riportata.

Anamnesi personale

Sintomi e segni d'esordio della patologia sono:

- alterazioni dimensionali indolori o dolorose (progressivo aumento delle dimensioni di un testicolo)
- alterazioni della normale consistenza del testicolo;
- comparsa di noduli;

- struttura ruvida e irregolare;
- sensazione di tensione e/o dolore diffuso nella regione testicolare o inguinale.

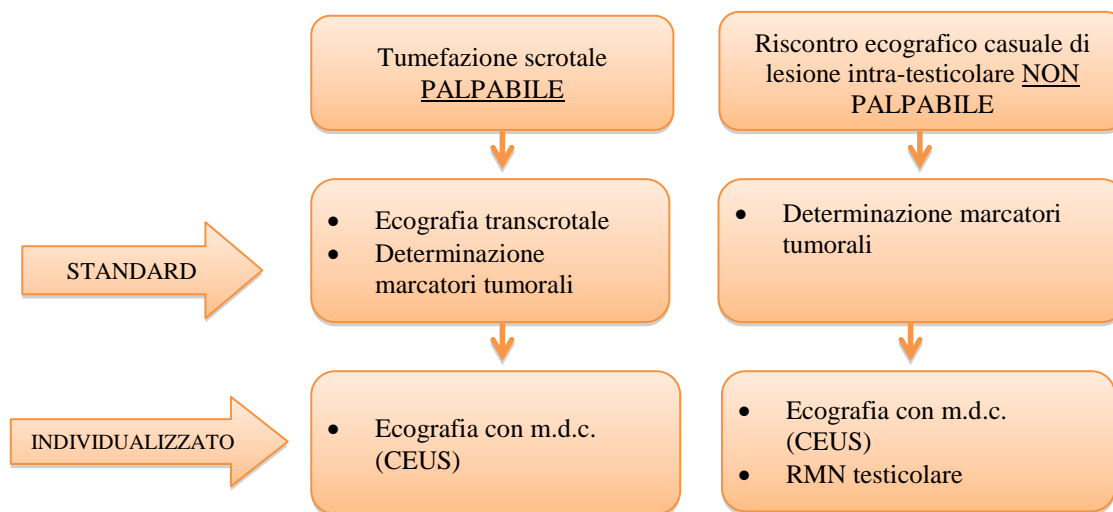
A tal proposito viene oggi consigliata l'autopalpazione dei testicoli che tutti gli uomini dovrebbero effettuare (con cadenza mensile), che potrebbe essere un potente strumento di diagnosi precoce e di prevenzione secondaria.

Nel caso in cui si presentino i segni clinici sopra citati, il paziente deve rivolgersi all'urologo oncologo.

Ecografia testicolare

L'ecografia testicolare è l'esame strumentale consigliato *d'emblée* che consente di confermare il sospetto clinico (vedi flow chart).

DIAGNOSI



Stadiazione pre-operatoria

La conferma ecografica della diagnosi di tumore del testicolo comporta il successivo step che lo specialista (oncologo/urologo) deve effettuare (vedi Tabella 1).

Tabella1. Esami per la stadiazione

Test	Raccomandazioni
Marcatori tumorali sierici	AFP (Alfa-fetoproteina) β-HCG (beta-gonadotropina corionica umana) LDH (lattico deidrogenasi)
TC torace con e senza m.d.c.	
TC addome-pelvi con e senza m.d.c.	
Ecografia testicolare (bilaterale)	
Scintigrafia ossea o RNM colonna	In pazienti sintomatici*
TC/RMN cerebrale	In pazienti sintomatici e con malattia metastatica con metastasi multiple al polmone e/o valori elevati di β-hCG*
Ulteriori esami	
Valutazione della fertilità: Testosterone totale LH FSH Esame del seme	
Crioconservazione del seme	Dovrebbe sempre essere proposto (vedi rete infertilità regione Campania)
Vitamina D	
Disordini coagulativi	

* in caso di sintomatologia ossea e/o cerebrale e per valori di AFP e β-HCG >10000 ng/ml

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA NEOPLASIA TESTICOLARE ACCERTATA

Chirurgia primaria

La chirurgia primaria del tumore primitivo è l'orchifunicolectomia che prevede l'asportazione del testicolo e del funicolo spermatico, effettuata attraverso un'incisione inguinale. Nello stesso tempo chirurgico, può essere inserita una protesi. Fondamentale è la rivalutazione dei marcatori a 24 e 48h e 7-10 giorni dalla chirurgia tenendo conto che l'emivita dell'AFP e della β-HCG è di 5-7 giorni e 1-2 giorni, rispettivamente.

Esame istologico (in attesa della scheda patologica)

L' esame istologico è fondamentale per la definizione della diagnosi, viene effettuato sul testicolo o parte di esso mediante un intervento chirurgico (inguinotomia) che permette di esporre il testicolo e di asportarne una parte oppure l'intero testicolo (orchiectomia radicale). Tale esame

consente di definire il tipo istologico (seminoma o non-seminoma) e altre caratteristiche, come l'invasione vascolare, invasione della *rete testis*, la dimensione del tumore, l'invasione delle strutture attorno al testicolo, informazioni importanti per la strategia di cura.

Stadiazione clinica

Con le informazioni ottenute (esame istologico del tumore primitivo, livello dei marcatori tumorali, referto TC total body) bisogna concludere per lo stadio di malattia secondo la classificazione TNM (vedi Tabella 2) e lo stadio clinico di malattia (vedi Tabella 3).

Tabella 2. Classificazione TNM per le neoplasie germinali del testicolo (AJCC TNM Eighth Edition Staging System) in vigore dal 1/1/2018.

T patologico (pT)
pTx —Il tumore primitivo non può essere determinato
pT0 —Assenza di tumore primitivo
pTis —GCNIS (neoplasia a cellule germinali in situ)
pT1 —Tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) senza LVI *
pT1a —Tumore di dimensione inferiore a cm.3**
pT1b —Tumore di cm 3 o di dimensioni > cm.3**
pT2 —Tumore confinato al testicolo (inclusa invasione della rete testis) con LVI o Tumore infiltrante il tessuto molle ilare o l' epididimo o infiltrante lo strato di mesotelio viscerale rivestente la superficie esterna della tonaca albuginea con o senza LVI
pT3 —Tumore infiltrante il cordone spermatico con o senza LVI
pT4 —Tumore infiltrante lo scroto con o senza LVI
pN - Stato patologico dei linfonodi regionali
pNx — Stato patologico dei linfonodi non determinabile
pN0 —Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
pN1 —Metastasi linfonodale con massa pari o inferiore (diametro maggiore) a cm. 2 e <5 linfonodi positivi, con massa metastatica non superiore a cm.2 di diametro maggiore
pN2 —Metastasi linfonodale con massa superiore a 2 cm ma inferiore a 5 cm di diametro maggiore o >5 linfonodi positivi, con metastasi non superiori a cm. 5 di diametro o evidenza di estensione extralinfonodale
pN3 — Metastasi linfonodale con massa superiore a 5 cm (diametro maggiore)
Definizione di metastasi a distanza (M)
M0 —Nessuna metastasi a distanza
M1 —Presenza di metastasi a distanza
M1a — Metastasi a linfonodi in sede non retro peritoneale o metastasi al polmone
M1b —Metastasi viscerale non polmonare

* LVI = invasione vascolare angio/linfatica

**La sottoclassificazione di pT1 si applica solo al seminoma puro. NSGCT e tumori misti sono esclusi.

Reference: Brimo F, Srigley JR, Ryan CJ, et al. Chapter 59: Testis. In: Amin MB, Edge S, Greene F, eds. AJCC Cancer Staging Manual, 8th ed. Chicago: Springer; American Joint Committee on Cancer; 2016.

Tabella 3. Stadiazione in accordo con la classificazione TNM 2009

STADIAZIONE				
Stadio 0	pTis	N0	M0	S0
Stadio I	pT1-T4	N0	M0	SX
Stadio IA	pT1	N0	M0	S0
Stadio IB	pT2 - pT4	N0	M0	S0
Stadio IS	Qualsiasi paziente/TX	N0	M0	S1-3
Stadio II	Qualsiasi paziente/TX	N1-N3	M0	SX
Stadio IIA	Qualsiasi paziente/TX	N1	M0	S0-1
Stadio IIB	Qualsiasi paziente/TX	N2	M0	S0-1
Stadio IIC	Qualsiasi paziente/TX	N3	M0	S0-1
Stadio III	Qualsiasi paziente/TX	Qualsiasi N	M1a	SX
Stadio IIIA	Qualsiasi paziente/TX	Qualsiasi N	M1a	S0-1
Stadio IIIB	Qualsiasi paziente/TX	N1-N3	M0	S2
	Qualsiasi paziente/TX	Qualsiasi N	M1a	S2
Stadio IIIC	Qualsiasi paziente/TX	N1-N3	M0	S3
	Qualsiasi paziente/TX	Qualsiasi N	M1a	S3
	Qualsiasi paziente/TX	Qualsiasi N	M1b	Qualsiasi S

SX: Dosaggi non disponibili o non eseguiti

S0: Livelli dei markers nella norma

S1: LDH < 1.5 x N e hCG (mIU/ml) < 5000 e AFP (ng/ml) < 1000

S2: LDH 1.5-10 X N o hCG (mIU/ml) 5000- 50,000 o AFP (ng/ml) 1000 – 10,000

S3: LDH >10 X N o hCG (mIU/ml) > 50,000 o AFP (ng/ml) > 10,000

- **Stadio I:** neoplasia confinata al testicolo.
- **Stadio IS:** malattia confinata al testicolo con persistenza di valori superiori alla norma o mancato azzeramento a 28 giorni dall'intervento di AFP e/o β HCG e/o LDH.
- **Stadio IIA:** evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro traverso massimo inferiore o uguale a 2 cm.
- **Stadio IIB:** evidenza radiologica di linfonodi retroperitoneali e/o pelvici con diametro traverso massimo compreso tra 2 e 5 cm.

- **Stadio IIC:** è definito dalla presenza di sole metastasi linfonodali retroperitoneali e/o pelviche con diametro trasverso massimo superiore a 5 cm.
- **Stadio III:** presenza di malattia sistemica viscerale e/o linfonodale non retroperitoneale (vedi Tabella 3).

Nella malattia metastatica si usa nella pratica clinica (sottostadi A,B e C in base alla categoria diagnostica) la classificazione dell'IGCCCG basata su: istologia, sede del tumore primitivo (gonadico o extragonadico), livello dei marcatori tumorali e malattia a distanza. Questa classificazione ci permette anche una valutazione prognostica e comprende tutti gli stadi II e III della classificazione TNM.

Tabella4. Classificazione prognostica internazionale delle neoplasie germinali del testicolo metastatiche (IGCCCG 1997)

Buona Prognosi	
Non-seminoma Criteri(tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, “bassi valori” dei marcatori e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari (es. fegato, sistema nervoso centrale, osso, intestino, ecc.)	Sopravvivenza libera d malattia a 5 anni: 89% Sopravvivenza globale a 5 anni: 92% “Bassi valori” dei marcatori: AFP <1000 ng/ml, β-HCG <1000 ng/ml (< 5000 UI/L) e LDH < 1,5 volte il limite superiore della norma
Seminoma Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, AFP normale, qualsiasi valore di β-HCG e LDH e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari.	Sopravvivenza libera d malattia a 5 anni: 82% Sopravvivenza globale a 5 anni: 86%
Prognosi intermedia	
Non-seminoma Criteri(tutti inclusi): primitività testicolare o retroperitoneale, valori intermedi dei marcatori e assenza di metastasi viscerali extrapolmonari	Sopravvivenza libera d malattia a 5 anni: 75% Sopravvivenza globale a 5 anni: 80% “Valori intermedi” dei marcatori: AFP 1000-10000 ng/ml e/o β-HCG 1000-10000 ng/ml (5000-50000 UI/L) e/o LDH 1,5-10 volte il limite superiore della norma
Seminoma Criteri (tutti inclusi): qualsiasi primitività, metastasi viscerali extrapolmonari, AFP normale, qualsiasi valore di β-HCG e LDH	Sopravvivenza libera d malattia a 5 anni: 67% Sopravvivenza globale a 5 anni: 72%
Cattiva Prognosi	
Non-seminoma Criteri(almeno uno): primitività mediastinica, metastasi viscerali extrapolmonari o “elevati livelli” dei marcatori	Sopravvivenza libera d malattia a 5 anni: 41% Sopravvivenza globale a 5 anni: 48% “Valori elevati” dei marcatori: AFP >10000 ng/ml e/o β-HCG >10000 ng/ml (>50000 UI/L) e/o LDH >10 volte il limite superiore della norma
Seminoma Nessun paziente classificato a cattiva prognosi	

Legenda:

IGCCCG: international germ-cell cancer collaborative group.

AFP: alfafetoproteina, β-HCG: beta-coriogonadotropina umana, LDH: lattico-deidrogenasi

Terapia

La strategia di cura del tumore del testicolo è multimodale pertanto deve essere affidata ad un team di esperti in **centri di riferimento**.

Essa dipende dallo *stadio di malattia* (iniziale o avanzato), dall'*istologia del tumore* (seminoma/non seminoma), dai *fattori di rischio* (presenza/assenza di invasione vascolare, dimensioni del tumore, infiltrazione della rete testis, positività/negatività di marcatori tumorali). Tutti i pazienti con malattia metastatica inoltre vengono classificati in tre categorie di rischio in base alla presenza di fattori prognostici (categorie IGCCCG a prognosi 'buona', 'intermedia' o 'sfavorevole') (**Tabella 4**)

Sinteticamente vengono rappresentate le strategie terapeutiche:

Percorso terapeutico seminomi

Stadio I

La prognosi di questo stadio è ottima, con un tasso di sopravvivenza malattia-specifica prossimo al 100%. Le opzioni terapeutiche dopo l'orchietomia sono:

- **sorveglianza (vigile attesa)**. Considerato un rischio di recidiva a 5 anni pari al 15-20%, indipendentemente dai fattori di rischio (dimensione del tumore >4 cm e infiltrazione della rete testis), sottoponendo il paziente a vigile attesa si evita un sovra-trattamento nell'80% dei casi. Il follow-up deve essere prolungato per almeno 5 anni dalla diagnosi;
- **chemioterapia**. Un ciclo di chemioterapia adiuvante secondo schedula carboplatino AUC 7 costituisce una possibile opzione, riducendo il rischio di recidiva al 4%. Da valutare soprattutto in caso di presenza di uno o più fattori di rischio.

Un team di esperti (multidisciplinare) coinvolgendo il paziente deve strutturare un processo decisionale che porterà alla scelta terapeutica più adattata al singolo paziente; consapevoli che trattasi di una malattia guaribile (vicino al 100% di casi) e che la strategia post chirurgia impatta esclusivamente sul rischio di recidiva e non sulla sopravvivenza complessiva.

Devono essere considerati gli aspetti demografici, psicologici, sociali e culturali del paziente, devono essere valutati i fattori di rischio della malattia, nonché rilevante è l'esperienza acquisita dal **centro di riferimento** per la proposizione della strategia più idonea.

E' mandatorio che clinici dedicati debbano discutere con il paziente vantaggi e svantaggi di ogni singola opzione fruibile.

Stadio II

Stadio IIA: il trattamento standard e' la radioterapia (30 Gy sulle stazioni linfonodali para-aortiche ed iliache omolaterali).

Stadio IIB: le opzioni terapeutiche sono rappresentate dalla radioterapia (30 Gy campo DL con boost fino a 36-38 Gy) o chemioterapia (3 cicli di cisplatino, etoposide e bleomicina (PEB) o in alternativa da 4 cicli di cisplatino ed etoposide (PE) quando la bleomicina è controindicata.

Stadio IIC/III: la terapia standard consiste in una chemioterapia sistemica con tre cicli di PEB nei pazienti a 'buona' prognosi o 4 cicli di PEB se a prognosi 'intermedia' (Tabella 4).

Percorso terapeutico non- seminomi

Stadio I

La prognosi dei pazienti con non-seminoma stadio I è eccellente con una sopravvivenza globale di circa il 99%. Si distinguono:

- a) **Stadio I basso rischio (assenza di invasione vascolare):** la vigile attesa è l'opzione di prima scelta, in alternativa chemioterapia (PEB x 1) o linfadenectomia retroperitoneale (RPLND) solo in **centri con elevata expertise**.
- b) **Stadio I alto rischio (presenza di invasione vascolare):** l'opzione di prima scelta è la chemioterapia adiuvante (1 ciclo di PEB) o linfadenectomia retroperitoneale (RPLND).
- c) **Stadio IS (con marcatori positivi):** la chemioterapia in accordo con la categoria prognostica di rischio è la prima opzione terapeutica (3 cicli di PEB);

Stadio clinico IIA/B

In questi pazienti il tasso di guarigione è pari al 98%. Si distinguono:

- a) **Stadio IIA con marcatori negativi:** la RPLND è lo standard terapeutico. In alternativa può essere rivalutato il paziente dopo 6 settimane con TC e dosaggio dei marcatori; in caso

di progressione di malattia è possibile applicare la strategia della chemioterapia sistemica (3 cicli di PEB o 4 PE), in caso di regressione può essere scelta la vigile attesa.

- b) **Stadio IIA con marcatori positivi e IIB:** chemioterapia sistemica (3 o 4 cicli di PEB a seconda della classificazione di rischio IGCCCG). Dopo 3-4 settimane dal termine della chemioterapia viene effettuata una rivalutazione: in presenza di residuo di malattia (residuo >1cm) con negativizzazione dei marcatori, trova indicazione la RPLND. In caso di risposta completa il paziente verrà avviato al follow-up.
- c) **Stadio III:** nei pazienti a ‘buona prognosi’ sono preferibili 3 cicli di PEB o 4 di PE; nei pazienti a prognosi ‘intermedia’ o ‘sfavorevole’ 4 cicli di PEB.

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA RESIDUA

Seminoma

Nei pazienti affetti da seminoma avanzato la probabilità di avere una massa residua dopo trattamento chemioterapico varia tra il 55%-80%. In questi casi l'esecuzione di una PET dopo 6 settimane dall'ultimo ciclo può essere utile al fine di discriminare tra massa attiva o necrosi. In generale, in presenza di massa residua inferiore a 3 cm e marcatori nella norma è preferibile avviare il paziente al follow-up. Nella malattia residua >3cm trova indicazione la PET FDG se superiore a 3 cm e positiva alla PET è preferibile effettuare trattamento radiante o resezione chirurgica (gestione ancora controversa), se negativa follow up.

Non seminoma

Nei pazienti affetti da non-seminoma avanzato o metastatico, la probabilità di presentare una massa residua dopo trattamento chemioterapico oscilla tra il 30 e il 70% dei casi (residuo < 1 cm) anche in presenza di normalizzazione dei marcatori tumorali. Generalmente, la malattia residua presenta necrosi nel 50% dei casi, teratoma maturo nel 40% e cellule tumorali vitali nel 10% dei casi.

Tale determinazione è possibile solo all'esame istologico della massa residua asportata chirurgicamente: pertanto la chirurgia, se tecnicamente fattibile, costituisce in questi casi lo standard terapeutico (specialmente nei pazienti monosede di malattia e residuo). La possibilità di discriminare radiologicamente la fibrosi o la necrosi dal teratoma o dalla neoplasia indifferenziata sarebbe l'ideale, ma al momento nessuna tecnica radiologica è in grado di farlo. La FDG-PET

non è un esame attendibile in questi casi. Infatti, se la sua positività è fortemente correlata con la presenza di malattia vitale residua, la sua negatività non esclude la presenza di malattia vitale, specie in caso di teratoma. Pertanto, una massa residua da tumore germinale non seminomatoso che non capta alla FDG-PET va comunque rimossa chirurgicamente. In conclusione, nei pazienti affetti da non-seminoma avanzato o metastatico con malattia residua dopo chemioterapia non c'è l'indicazione ad effettuare la FDG-PET.

Va sottolineato che la chirurgia deve essere effettuata solo in **centri con elevata expertise**.

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA MALATTIA RECIDIVATA

Circa il 30-40% dei pazienti con tumore germinale metastatico va incontro a una recidiva o progressione di malattia dopo chemioterapia di prima linea. Una chemioterapia di salvataggio basata sul cisplatino produce remissioni a lungo termine fino al 50% dei pazienti con seminoma e che ricadono dopo chemioterapia di prima linea e il 20–50% dei pazienti con non seminoma.

I regimi standard per la malattia recidivata sono: quattro cicli di PEI/VIP (cisplatino, etoposide, ifosfamide), quattro cicli di VeIP (vinblastina, ifosfamide, cisplatino), o quattro cicli di TIP (paclitaxel, ifosfamide, cisplatino). La chemioterapia ad alte dosi, oggetto attualmente di ricerca clinica internazionale potrebbe essere una valida opzione dopo la prima recidiva. Un paziente non fit per un trattamento polichemioterapico è candidabile a schemi di trattamento con farmaci quali gemcitabina, taxani e oxaliplatino. In alcuni casi è proponibile la chirurgia (desperation surgery).

FOLLOW UP

Il follow-up dei pazienti con tumore germinale del testicolo dopo trattamento è oggetto di consenso a livello internazionale e in Italia. Il follow-up è finalizzato all'individuazione precoce della recidiva di malattia, alla diagnosi di secondi tumori e alla diagnosi e terapia di comorbidità legate alla malattia e/o ai trattamenti effettuati. La durata e intensità dei programmi di follow-up dipendono dal rischio stimato di ricaduta e dalle terapie effettuate.

I clinici dovrebbero pertanto considerare i seguenti aspetti:

- quasi tutti i casi di recidiva si verificano nei primi due anni di follow-up, ma sono descritte anche recidive tardive per cui, la sorveglianza dovrebbe essere intensiva nei primi due anni, ma il follow-up si consiglia a 5 anni e secondo stadio e istotipo anche oltre 10 anni.
- il follow-up deve sempre considerare l'esame clinico del paziente includente la palpazione testicolare; si consiglia il controllo della gonade controlaterale soprattutto nei pazienti che presentano fattori di rischio come: criptorchidismo, atrofia del testicolo, infertilità) e dovrebbe essere proseguita anche dopo 5 anni. La microlitiasi è comune dopo la chemioterapia e come tale non dovrebbe essere considerata un'anomalia.

Non sono disponibili linee guida circa l'ottimale strategia di follow-up per pazienti con GCT.

Pertanto, i programmi di follow-up si diversificano per stadio di malattia e per procedura terapeutica applicata: stadio I (seminoma e non-seminoma) seguiti con strategia di vigile attesa si consigliano Rx torace e TC addome con mdc. Mentre, la procedura dell'applicazione della terapia adiuvante comporta un allungamento del "timing" degli esami di controllo. Nella malattia metastatica, a prescindere dalla categoria prognostica, il rischio di recidiva è alto nei primi 2 anni dal raggiungimento della risposta completa, periodo in cui una TC almeno semestrale è suggerita, TC che dovrebbe essere ripetuta annualmente anche tra il 3° e 5° anno.

Oggi si pone attenzione al carico di radiazioni complessive a cui sono sottoposti questi pazienti. La RMN e l'ecografia addominale non sono metodiche standard di follow-up per questi pazienti. Ciononostante la RMN può essere impiegata in alternativa alla TC in centri con esperienza con tale metodica e/o in caso di precedenti severe reazioni al mezzo di contrasto iodato TC. La PET non ha alcun ruolo nel follow-up dei pazienti con tumore del testicolo.

Controllo endocrinologico/andrologico/internistico

Infertilità e sessualità

Gli effetti collaterali a lungo termine delle terapie hanno ricevuto grande attenzione negli ultimi anni (secondi tumori, malattie cardiovascolari e renali, disturbi uditivi, sindrome metabolica, disfunzioni gonadiche, conseguenze psico-sociali) il monitoraggio e la prevenzione di queste specifiche complicanze a lungo termine dovrebbe essere parte della gestione del follow-up di questi pazienti e dovrebbe essere funzione anche dei trattamenti ricevuti dal paziente.

In questi pazienti è frequente il riscontro di alterazioni seminali già al momento della diagnosi, che possono associarsi anche a modificazioni della funzione endocrina dei testicoli.

Dopo 12 mesi dal trattamento è utile una visita andrologica di controllo con esame del liquido seminale e la valutazione dei livelli ormonali.

Al momento della ricerca di prole, che andrebbe sconsigliata fino a 2 anni dalla sospensione di eventuali chemioterapie, utile esecuzione di un esame seminale (da associare allo studio delle aneuploidie e della frammentazione del DNA degli spermatozoi in caso di pregressa chemioterapia e/o radioterapia) e di un dosaggio ormonale.

Aspetti psicologici

I tumori del testicolo sono neoplasie che guariscono. Il giovane paziente adulto affetto da tumore del testicolo ha un'aspettativa di vita uguale a quella della popolazione generale. L'obiettivo della cura del tumore oggi è anche quello di minimizzare le sequele della diagnosi e dei trattamenti. L'esperienza della diagnosi di tumore del testicolo si presenta in un periodo "critico del ciclo di vita (adolescenza e giovinezza), in cui i giovani si apprestano a diventare indipendenti, a stabilire intime relazioni affettive anche nella prospettiva di creare una famiglia, ad esplorare a fondo la propria sessualità, a coltivare prospettive professionali, a formarsi una personale visione del mondo. Il desiderio di normalità è fortemente sentito in questi pazienti: la sofferenza psichica associata all'esperienza della malattia oncologica può assumere un aspetto rilevante nella vita e nelle relazioni di tutti i giorni, tanto da generare in taluni casi disturbi quali ansia e depressione, che richiedono un intervento psicologico. Nella presa in carico dei pazienti con tumore del testicolo è necessario poter contare su un'equipe multidisciplinare integrata, con una specifica competenza sul piano della comunicazione e della relazione medico-paziente. In alcuni pazienti, la diagnosi di cancro rappresenta una traumatica battuta d'arresto delle sfide esistenziali, tale da richiedere un intervento psicologico, sia esso di counselling, di supporto emotivo o di psicoterapia.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore del testicolo avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico **entro 7 giorni**; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 40 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il tumore della vescica



Tabella 1. Figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Psicooncologo	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici Urologi	UOC Oncologia Medica UOC Urologia
	ASSISTENZA	
<i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai Centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi	UOS Urologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Psiconcologi	Day Hospital
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete	Ricovero Ordinario
	Formativa)	
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Anestesia (Terapia del dolore)

PREMESSA

Il cancro della vescica è il quarto tumore più comune negli uomini e l'ottavo più comune nelle donne. L'incidenza e la mortalità aumentano con l'età; l'età media alla diagnosi per il cancro alla vescica è 73 anni, l'incidenza è di 142 casi ogni 100.000 per gli uomini di età compresa tra 65-69 anni, e 296 per 100.000 se ultra 85enni; per le donne l'incidenza è di 33 casi per 100.000 nelle fasce di età 65-69 anni, e di 74 per 100.000 se ultra 85enni; la mortalità è di 7,7 decessi ogni 100.000 uomini e 2,2 decessi ogni 100.000 donne. Il rapporto maschi-femmine di 3 a 1. In provincia di Napoli, i dati AIRTUM aggiornati al 2009 mostrano una incidenza considerevolmente più alta rispetto alla media nazionale, con una incidenza nella fascia di età 65-69 anni di circa 300 casi per 100.000 abitanti e di 542 casi per 100 mila abitanti negli ultra 85enni. Le ragioni di tale aumento risiedono verosimilmente in un *milieu* peculiare, a cui contribuiscono fattori sociali e attinenti alla contaminazione ambientale di origine antropica (si pensi all'emergenza terra dei fuochi) e naturale (arsenico associato alla particolare geologia di origine vulcanica del territorio).

Il tumore della vescica è una neoplasia caratterizzata dall'evidente associazione con l'abitudine tabagica, che è prevalente nella popolazione italiana e, in misura maggiore rispetto alla media nazionale, nei cittadini della nostra Regione (vedasi studio PASSI dell'Istituto Superiore di Sanità). Circa il 70% dei nuovi casi sono tumori non invasivi (Ta, T1, o carcinoma in situ), mentre il restante 30% sono tumori muscolo-invasivi (T2-T4). La peculiare storia di malattia è caratterizzata da un andamento recidivante. Ad ogni recidiva le probabilità di un avanzamento di stadio aumentano, le possibilità di guarigione diminuiscono, e la mortalità cancro-specifica aumenta. In assenza di interventi di screening nella popolazione generale o in una popolazione ad alto rischio (es. forti fumatori in una certa fascia di età) di comprovata efficacia, appare fondamentale che tutti gli *stakeholders* coinvolti nella gestione socio-sanitaria della malattia producano uno sforzo corale per fornire un'assistenza del tutto affine alle più recenti acquisizioni tecnico-scientifiche e ai principi di equità ed efficienza.

I cardini su cui codesto documento è imperniato sono rappresentati dalla multidisciplinarietà e dal carattere *evidence-based* degli interventi diagnostico-terapeutici proposti. La figura 1 riassume le figure coinvolte nella fasi di Accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza al cittadino con diagnosi di sospetto o di certezza di tumore vescicale.

Seguiranno percorsi diagnostico-terapeutici differenziati a seconda delle fasi di malattia accertata o sospettata.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo nel caso di sospetta neoplasia vescicale
- Percorso diagnostico/terapeutico in pazienti con neoplasia vescicale non muscolo-invasiva
- Percorso diagnostico /terapeutico in pazienti con neoplasia vescicale muscolo-invasiva
- Percorso diagnostico /terapeutico in pazienti con malattia avanzata
- Follow-up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO IN CASO DI SOSPETTA NEOPLASIA VESCICALE

Nel sospetto clinico di patologia uroteliale vescicale, i pazienti afferiranno perchè indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello, presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)]. Della gestione diagnostico-terapeutica del caso si occuperà allora il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale vescicale.

Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione.

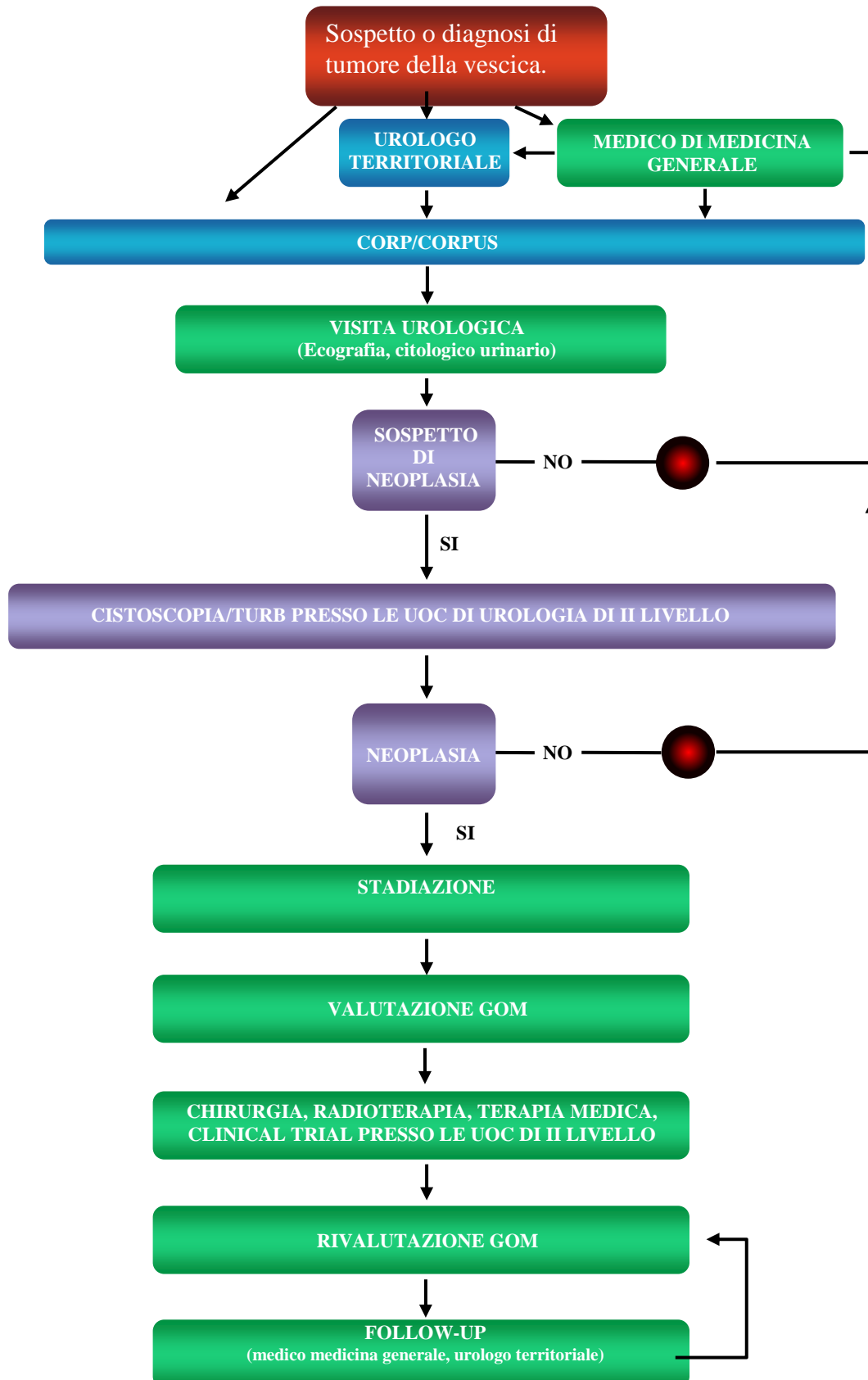
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).

L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della cistoscopia e/o della resezione transuretrale vescicale (TURB) (figura 1) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione in Rete interna alla struttura oppure di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La TURB sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 30 giorni (Tabella 1).

La terapia e il follow-up sono dettate dallo stadio di malattia, come specificato di seguito.

Figura 1: Percorso diagnostico-terapeutico globale in caso di sospetto diagnostico o diagnosi di tumore vescicale



Stadiazione

Per la netta differenza in termini sia di trattamento che di prognosi la stadiazione delle neoplasie vescicali distingue fra tumori non muscolo-infiltranti (NMIBC) in cui il tumore è confinato all'epitelio di transizionale (Ta e Tis) o alla sottomucosa (T1) e tumori muscolo infiltranti (MIBC) in cui il tumore ha infiltrato o superato la tonaca muscolare (T2-T4).

La classificazione TNM 2002 è stata aggiornata nel 2009 con solo lievi variazioni relative allo status linfonodale.

Classificazione TNM 2009

T- Tumore primario

Tx	Materiale non sufficiente
T0	Non evidenza di malattia
Tis	Carcinoma <i>in situ</i> : tumore piatto
Ta	Non infiltrante la tonaca sottomucosa
T1	Infiltrante la tonaca sottomucosa
T2a	Infiltrante la prima metà della tonaca muscolare
T2b	Infiltrante la seconda metà della tonaca muscolare
T3a	Infiltrazione microscopica del grasso peri-vescicale
T3b	Infiltrazione macroscopica del grasso peri-vescicale
T4a	Infiltrazione organi vicini: prostata, vescicole seminali, utero, vagina
T4b	Infiltrazione parete pelvica e/o addominale

N- Linfonodi

Nx	Linfonodi non valutabili
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Metastasi in un singolo linfonodo di una stazione endopelvica (otturatori, iliaci interni, iliaci esterni, presacrali)
N2	Metastasi multiple di stazioni endopelviche
N3	Metastasi multiple di stazioni endopelviche

M- Metastasi a distanza

Mx	Metastasi a distanza non valutabili
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

Tab.1 – Classificazione TNM- WHO 2009

Definizione del grading della neoplasia

La classificazione WHO 2016 (19) riguardo al grading riproduce la classificazione WHO 2004 elimina il grado intermedio (G2) oggetto di controversie e distingue solo in alto e basso grado

WHO 1973	WHO 2004
Papilloma	Papilloma
TCC grado 1	PUNLMP
TCC grado 1	Carcinoma uroteliale grado di basso grado
TCC grado 2	Carcinoma uroteliale grado di basso o alto grado
TCC grado 3	Carcinoma uroteliale grado di alto grado

Tab.2 Differenze nella definizione del grading tra Classificazione WHO-1973 e WHO-2004

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA VESCICALE NON MUSCOLO INVASIVA

Inquadramento diagnostico

Nel sospetto di patologia uroteliale vescicale l'indagine di prima istanza è l'ecografia che presenta un'accuratezza diagnostica del 80-95% ed una specificità molto elevata. Il sospetto ecografico viene normalmente approfondito con esame endoscopico. (Tabella 2).

L'uretrocistoscopia si esegue in genere regime ambulatoriale e con strumento flessibile. Un'accurata descrizione della posizione, dimensioni, numero e aspetto della neoplasia/e vescicale/i riscontrate così come eventuali anomalie di aspetto della mucosa vescicale devono essere riportate nel referto endoscopico.

La resezione endoscopica (TURBT) ha intento stadiativo, diagnostico e terapeutico. E' una procedura chirurgica che si propone l'asportazione della porzione esofitica del tumore, della sua base d'impianto e dei margini circostanti la base d'impianto. Affinché l'intento stadiativo sia garantito è necessario che nel tessuto asportato in corrispondenza della base d'impianto, sia presente tessuto muscolare. Le neoplasie <1 cm possono essere rimosse "en bloc". Per neoplasie > 1 cm è consigliabile resecare e raccogliere separatamente porzione esofitica e base d'impianto che andranno inviati separatamente all'anatomo-patologo affinché quest'ultimo possa descrivere lo stato della lamina propria e della parete muscolare della vescica nel campione, essenziali per una stadiazione accurata.

Poiché il carcinoma in situ (CIS) ha dimostrato di essere un fattore prognostico sfavorevole, le biopsie vescicali devono essere prelevate da ogni area sospetta quando presente o random su più punti della parete vescica. Biopsie dell'uretra prostatica dovrebbero essere eseguite in caso di tumore del collo o del trigono vescicale o in caso citologia positiva in assenza di aree sospette. .

Il programma di trattamento del cancro della vescica si basa sulle caratteristiche anatomo-patologiche della biopsia in relazione all'istotipo riscontrato, al grading e all'entità di invasione delle tonache sottostanti l'urotelio .

È necessario inoltre integrare la stadiazione anatomo-patologica con ulteriori studi di imaging come la tomografia assiale computerizzata (TAC) o la risonanza magnetica nucleare (RMN). Entrambe le

indagini sono in grado di valutare sia l'invasione extra-vescicale della neoplasia (T4) che l'interessamento macroscopico del grasso perivescicale (T3b) ma non l'estensione degli stadi iniziali (T1 e T2) la cui definizione è raggiunta con la sola resezione transuretrale.

Sia l'esame TAC che RMN sono in grado di individuare i linfonodi pelvici fino a 8 millimetri e i linfonodi-addominali ≥ 1 cm nonché le metastasi a distanza.

È importante sottolineare che, a causa di interferenze da post-TURBT per reazioni peri-vescicali, l'imaging è raccomandato prima dell'esecuzione della stessa in caso di sospetto di tumore identificato dall'esame ecografico o cistoscopico.

L'esame PET-FDG è in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi tramite la captazione da parte di questi, del radiofarmaco se interessati dalla malattia. Le evidenze attuali tuttavia non sono ancora sufficienti per considerare l'esame PET-FDG un'indagine di routine nella pratica clinica.

Tabella 2. Tempistiche dell'iter diagnostico

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Ematuria con fattori di rischio per neoplasia vescicale (fumo, età, sesso, esposizione lavorativa)	citologia urinaria	1-7 giorni
	ecografia addome completo	1-7 giorni
	Uretrocistoscopia con eventuale mapping vescicale	7-14 giorni
Citologia urinaria positiva per cellule neoplastiche	Ecografia addome completo	1-7 giorni
	uretrocistoscopia con mapping vescicale	7-14 giorni
Lesione vescicale diagnosticata all'esame endoscopico	Ecografia addome completo	1-7 giorni
	TURB	30 giorni

Classificazione e gruppi prognostici

L' EORTC (European Organization for Research and Cancer Treatment) partendo da una meta-analisi di 2.596 pazienti ha sviluppato in *Scoring System* basato su 6 fattori prognostici predittivi , deducibili all'atto della TURBT da cui è derivata la classificazione in categorie di rischio. Tab.3

Tabella 3. Classificazione in categorie di rischio della malattia non muscolo invasiva

Gruppi di rischio	Caratteristiche
Tumori a basso rischio	Primo riscontro, lesione unica, Ta, G1, diametro <3 cm, assenza di carcinoma in situ (CIS)
Tumori a rischio intermedio	Tumori non ascrivibili alle altre due adiacenti categorie
Tumori ad alto rischio	T1, G3, CIS, Tumori Ta G1-G2, diametro > 3 cm, multifocali e recidivati (alla prima valutazione cistoscopica a 3 mesi)
Tumori ad altissimo rischio	T1, G3 + CIS, T1, G3 + CIS in uretra prostatica, T1 G3 multifocali, T1 G3 con diametro >3 cm, T1 G3 recidivanti Varianti istologiche poco frequenti LVI (Infiltrazione degli spazi linfovaskolari) BCG failure

Strategia terapeutica

La TURBT è il trattamento di scelta per il tumore della vescica non muscolo invasivo (NMIBC) seguita da instillazioni endovesicali in base alla stratificazione del rischio.

Il trattamento endovesicale ha lo scopo di completare l'eradicazione della neoplasia effettuata mediante TURBT, allungare l'intervallo libero tra TURBT e recidive e prevenire la progressione per stadio e grading.

La scelta della terapia endovesicale a scopo adiuvante alla resezione endoscopica, è correlata alla categoria di rischio di appartenenza (Tab 4)

Il ridotto numero di progressioni in neoplasie a basso grado ha permesso di introdurre forme di terapie personalizzate, supportate da molti esperti nonostante evidenze cliniche di basso livello.

Per esempio, fra le neoplasie appartenenti alla categoria a basso rischio di aspetto papillifero, < 1 cm, a piccola base d'impianto e citologia negativa può essere considerata una sorveglianza con citologia urinaria periodica (3-6 mesi) con cistoscopia periodica (3-6 mesi). Questo tipo di sorveglianza assume particolare significato in caso di pazienti anziani, con comorbidità, in trattamento con anticoagulanti e ad alto rischio di stress chirurgico.

Le tabelle 4 e 5 indicano l'iter terapeutico di una neoplasia non muscolo invasiva alla prima diagnosi e alla recidiva.

La tabella 6 evidenzia il follow-up.

Tabella 4. Terapia della malattia non muscolo invasiva alla prima diagnosi

Categoria di rischio	Approccio terapeutico	Tempi previsti di accesso
Tumori a basso rischio	Singola instillazione immediata di chemioterapia (entro 6 h dalla TURBT) con MMC o EPI o DOXO	
Tumori a rischio intermedio	Singola instillazione immediata di chemioterapia seguita da ulteriori instillazioni (Chemioterapia o BCG per 1 anno)	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad alto rischio	Instillazioni endovesicali di BCG per 1/3 anni	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad altissimo rischio	Dovrebbe essere considerata una cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Fallimento di BCG	E' raccomandata una cistectomia radicale	Entro 30 giorni

Tabella 5. Iter terapeutico della malattia non muscolo-invasiva alla recidiva

Condizione	Procedure	Tempi previsti di accesso
Recidiva dopo chemioterapia endovesicale	Chemioterapia endovesicale (se recidiva dopo 1 anno) BCG endovesicale (se recidiva < 1 anno)	Entro 30 giorni
Recidiva entro 1 anno dal BCG endovesicale	Cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Recidiva di basso grado dopo BCG endovesicale	Chemioterapia endovesicale oppure BCG endovesicale	Entro 30 giorni

Tabella 6. Follow-up della malattia non muscolo-invasiva

Procedura	Periodicità
Cistoscopia	<ol style="list-style-type: none"> 1) Malattia non muscolo-invasiva a basso rischio: Cistoscopia a 3 mesi dalla TURB. Se negativa cistoscopia dopo 9 mesi, quindi ogni anno per i successivi 5 anni 2) Malattia non muscolo-invasiva ad alto rischio: Cistoscopia a 3 mesi dalla TURB. Se negativa, cistoscopia ogni 3 mesi per i primi 2 anni, ogni 4 mesi il terzo e poi ogni 6 mesi fino al quinto anno e successivamente a cadenza annuale. 3) Malattia non muscolo-invasiva a rischio intermedio: Prima cistoscopia a 3 mesi, poi follow-up da adattare in maniera intermedia tra le due precedenti categorie di rischio sulla base dei fattori di rischio.
Esame citologico urinario + esame clinico.	<p>Ogni 3-6 mesi per i primi due anni poi:</p> <p><u>Basso rischio</u>: ogni 9 mesi fino al 5° anno</p> <p><u>Alto rischio</u>: ogni 6 mesi fino al 5° anno, ogni 12 mesi fino al 10° anno</p> <p><u>Rischio intermedio</u>: comportamento intermedio fra le due precedenti sulla base dei fattori di rischio.</p>
TC addome inferiore con mdc o RMN	Sono sconsigliati in assenza di indicazioni cliniche.

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON NEOPLASIA VESCICALE MUSCOLO INVASIVA

Alla diagnosi circa il 30% dei tumori vescicali è muscolo infiltrante. Tra i pazienti trattati con cistectomia radicale il 57% ha malattia muscolo infiltrante già alla diagnosi mentre il 43% si presenta alla diagnosi con malattia non muscolo infiltrante che successivamente progredisce a malattia muscolo infiltrante nonostante i trattamenti effettuati per preservare la vescica. Il 25% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale presenta malattia metastatica ai linfonodi al momento della chirurgia, mentre si ritiene che 1/3 dei casi con tumore vescicale infiltrante, abbia metastasi non visibili al momento del trattamento del tumore primitivo.

Circa il 50% circa dei pazienti trattati con cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza mentre il 10-15% dei pazienti si presenta con malattia metastatica all'esordio.

Inquadramento diagnostico

Alla diagnosi di malattia muscolo-invasiva eseguita mediante TURB, segue la stadiazione della stessa che prevede l'esecuzione di un esame TAC addome e pelvi con e senza mezzo di contrasto.

In caso di sospetto di lesioni extraddominali (encefaliche, scheletriche, toraciche), il GOM valuterà la necessità di effettuare ulteriori indagini diagnostiche di approfondimento.

Per i pazienti con malattia metastatica, si rende indispensabile la valutazione con esame TAC torace, addome e pelvi con e senza m.d.c. e scintigrafia ossea . Ulteriori approfondimenti diagnostici saranno indicati a seconda delle necessità. Ad esempio l'esame RMN può ritenersi necessario in caso di approfondimenti diagnostici del distretto encefalico o della pelvi o del fegato od in caso di controindicazione all'esame TAC.

L'esame PET-FDG è in grado di determinare con sufficiente accuratezza l'impegno neoplastico dei linfonodi o di lesioni sospette, tramite la captazione del radiofarmaco, se interessati dalla malattia. Le evidenze attuali tuttavia non sono ancora sufficienti per considerare l'esame PET-FDG un'indagine di routine nella pratica clinica.

Tabella 7. Stadiazione della malattia muscolo-invasiva

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Diagnosi istologica di tumore della vescica muscolo infiltrante	TAC torace/addome/pelvi con e senza mezzo di contrasto iodato	Entro 15 giorni
	Scintigrafia ossea ed eventuali	Entro 15 giorni
	PET-TC total body con FDG in caso di elementi dubbi all'esame TAC	Entro 15 giorni

Strategia terapeutica

La cistectomia radicale (RC) con linfadenectomia estesa è generalmente considerato il trattamento standard per la malattia muscolo-invasiva con una sopravvivenza libera da progressione che oscilla tra il 66 al 68% ed una sopravvivenza a 5 anni che oscilla dal 50% al 60%. La linfadenectomia *super extended* (fino alla origine della mesenterica inferiore) dimostrerebbe un beneficio di sopravvivenza rispetto alla linfadenectomia standard (sino alla biforcazione iliaca).

Nei pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0/N+,M0) è indicata la chemioterapia neoadiuvante a base di platino. L'indicazione è supportata dalla meta-analisi di 11 studi randomizzati con complessivi 3005 pazienti esaminati, che ha mostrato un incremento del 5% di OS a 5 anni e del 9% in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni rispetto alla sola chirurgia.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante in pazienti sottoposti a cistectomia radicale per tumore della vescica pT3-pT4 e/o N+ è ancora oggetto di discussione.

Una meta-analisi aggiornata di nove studi randomizzati con 945 pazienti esaminati, ha provato un beneficio in OS [hazard ratio (HR) 0,77, 95% intervallo di confidenza (CI) 0,59-,99, P = 0.049] e in DFS (HR 0.66, 95% CI 0,45-0,91, p = 0,014) tra coloro che hanno ricevuto chemioterapia a base di cisplatino. Il beneficio DFS è risultato maggiormente evidente tra i pazienti con coinvolgimento linfonodale.

E' probabile che i pazienti ad alto rischio, come quelli con la malattia extra-vescicale e / o linfonodi positivi non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, beneficino maggiormente della chemioterapia adiuvante. Tuttavia allo stato attuale la chemioterapia adiuvante a base di platino può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma della vescica pT3-pT4 pN+, se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante.

Il trattamento non chirurgico (TURBT , radioterapia, chemioterapia) viene generalmente riservato ai pazienti che rifiutano la cistectomia, a quelli unfit per comorbidità alla chirurgia e a quelli che hanno malattia non resecabile. Vari studi hanno dimostrato che la percentuale di risposte aumenta all'aumentare delle strategie impiegate. L'associazione di TURBT, radioterapia e chemioterapia consente una percentuale di risposte del 65-85% nettamente superiore a ciascuna modalità singola.

Tabella 8. Strategia terapeutica della malattia muscolo-invasiva

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso
Malattia muscolo-infiltrante (T2-T4, N0, M0)	Chemioterapia neoadiuvante (a base di platino) alla cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Stadio pT3-pT4 N0/N+ dopo cistectomia radicale	Prendere in considerazione eventuale chemioterapia adiuvante o arruolamento del paziente in studi clinici	Entro 45 giorni post-intervento
Controindicazioni alla cistectomia o rifiuto del paziente	Terapia trimodale (TURB, radioterapia, chemioterapia)	30 giorni

PERCORSO DIAGNOSTICO/TERAPEUTICO IN PAZIENTI CON MALATTIA AVANZATA

Circa il 50% dei paziente sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza, il 10-15% circa dei pazienti si presenta invece con malattia metastatica all'esordio.

Lo standard attualmente per il trattamento della malattia uroteliale metastatica è rappresentato da schemi di chemioterapia contenenti cisplatino che risultano in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi.

Il trattamento di prima linea per pazienti fit per il cisplatino dovrebbe prevedere schemi come GC (Cisplatino + Gemcitabina), M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino) o HD-MVAC. L'associazione GC risulta a parità di efficacia, risulta associata ad una minore tossicità con una mediana di sopravvivenza di 14,9 mesi e ad un tasso di risposte obiettive di 49%.

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile risulta unfit per cisplatino per patologie cardiovascolari concomitanti o insufficienza renale. In questi casi il cisplatino è sostituito dal carboplatino. Tuttavia gli schemi contenenti carboplatino sembrano essere inferiori a quelli contenenti cisplatino e non possono essere raccomandati per i pazienti in prima linea fit al cisplatino.

I farmaci testati in seconda linea (paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, gemcitabina) hanno dimostrato una modesta efficacia e attività con tassi di risposta obiettiva compresi tra 0% ed ul 30%. La vinflunina, alcaloide della vinca di terza generazione, ha mostrato tassi di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67% dei pazienti. In uno studio di fase III randomizzato tra vinflunina e terapia di supporto, la vinflunina ha mostrato una mediana di sopravvivenza statisticamente superiore alla terapia di supporto (6.9 vs 4.3 mesi) con percentuali di tossicità accettabili. Sulla base di questi dati, la vinflunina è stata approvata in Europa per il trattamento di seconda linea del carcinoma uroteliale della vescica. (Tabella 9)

Tabella 9. Strategia terapeutica per la malattia metastatica

Condizione	Procedura
Malattia metastatica I linea	Chemioterapia con schemi a base di cisplatino (carboplatino in caso di pazienti “unfit” per cisplatino)
Malattia metastatica II linea e successive	<ul style="list-style-type: none">• Re-trattamento con cisplatino/carboplatino se ben tollerato e se progressione oltre i 12 mesi dal precedente trattamento.• Vinflunina• Arruolamento in studi clinici

FOLLOW-UP

Il follow-up per pazienti con malattia infiltrante è legata alle probabilità di ripresa della malattia e alle possibilità di trattamento al momento della ripresa di malattia.

Le indicazioni al follow-up sono basate esclusivamente sulla opinione di esperti e su studi retrospettivi. Allo stato non esiste accordo sulla migliore strategia da seguire nel follow-up e sul reale impatto del follow-up in termini di sopravvivenza.

Dopo i primi 5 anni di follow-up specialistico (raccomandato) si può prendere in considerazione l'affidamento del paziente presso il medico di medicina generale per eseguire i controlli. In caso di sospetta o accertata ripresa di malattia il paziente rientrerà nel circuito specialistico.

Tabella 10. Follow-up per la malattia muscolo-invasiva

Procedura	Raccomandazione	Qualità di evidenza	Forza della raccomandazione
Esame clinico e citologia urinaria	Ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ogni 9 mesi fino al 5° anno	D	Positiva debole
Esami ematochimici	Emocromo, funzionalità renale ed epatica ogni 3-6 mesi per i primi due anni, poi ogni 9 mesi fino al 5° anno	D	Positiva debole
Imaging	TAC torace-addome e pelvi con m.d.c. secondo le seguenti modalità: <u>Stadio pT2N0</u> : ogni 6 mesi nei primi due anni ed annualmente per i successivi 3 anni. <u>Stadio pT3-4e/o pN+</u> : ogni 4 mesi per i primi due anni ed ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	D	Positiva debole
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i pazienti non dovrebbero essere sottoposti ai seguenti esami: determinazioni dei marcatori tumorali, TAC-PET-FDG; ecografia addome, scintigrafia ossea	D	Positiva debole
Dopo i primi 5 anni	Il paziente può seguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante. In caso di sospetta o accertata ripresa di malattia il paziente rientrerà nel circuito specialistico.	D	Positiva debole

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore della vescica avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico e/o TURB sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Del Melanoma Cutaneo e delle Mucose



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
**Sant'Anna
e San Sebastiano**
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
ospedaliera
universitaria
Federico II
Integrata con il servizio sanitario regionale

...rate le figure professionali ed Unità Operative (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** melanoma.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Chirurgia
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia
ASSISTENZA <i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o Esterna ai Centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia Oncologica
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Chirurgia Oncologica UOC Dermatologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radioterapia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso per segmentazione nella fase diagnostica iniziale
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia accertata
- Follow-up post chirurgia

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE NELLA FASE DIAGNOSTICA INIZIALE

Medico di medicina generale (mmg)

Il Medico di Medicina Generale (MMG) invia il soggetto allo Specialista (Dermatologo); l'invio può avvenire anche da uno specialista che opera all'interno del Servizio Sanitario Nazionale (SSN). Indicazioni ad eseguire la visita dermatologica con dermoscopia sono il riscontro di una lesione clinicamente sospetta ed evidenziata con i criteri dell'ABCDE (A=asimmetria, B=bordi irregolari, C=colore disomogeneo, D=dimensioni >6mm, E=evoluzione) oppure la presenza di nevi associata a fattori di rischio (storia personale o familiare di melanoma, nevi multipli, numerosi e/o clinicamente atipici, fototipo chiaro, scottature in età infantile).

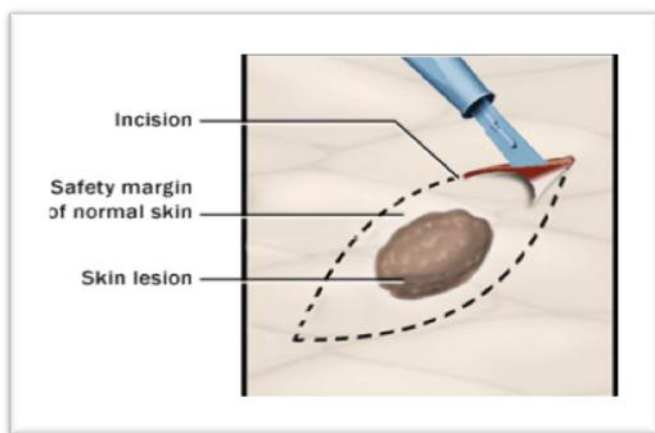
Follow-up dermatoscopico

Il follow-up dermatologico con eventuale dermoscopia va eseguito almeno ogni 12 mesi. In generale, le lesioni che dovrebbero essere sottoposte a monitoraggio nel tempo sono quelle solo lievemente atipiche, piane e non rilevate, senza storia di variazioni morfologiche e che non presentano criteri melanoma-specifici. Il follow-up non dovrebbe mai essere eseguito per le lesioni nodulari che presentano caratteri di atipia, data l'impossibilità di escludere con certezza una diagnosi di melanoma nodulare. In questi casi, infatti, è sempre consigliata l'asportazione chirurgica.

Biopsia

La biopsia deve essere escissionale preferenzialmente con margine di 2 mm di cute sana ed estesa al grasso sottocutaneo. In caso di lesioni molto voluminose o a sede difficile (volto, letto ungueale) trova indicazione una biopsia incisionale o punch.

Tecnica delle biopsia escissionale di nevo con atipie.



L'orientamento della losanga deve essere longitudinale a livello degli arti, in modo da prevenire alterazioni del decorso linfatico (biopsia del linfonodo sentinella) ed evitare, al contempo, chiusure complesse al momento della radicalizzazione. L'orientamento deve, invece, essere lungo le linee di forza cutanee a livello della testa, del collo e del tronco per

facilitare l'eventuale radicalizzazione, senza interferire sull'accuratezza della biopsia del linfonodo sentinella.

MELTUMP (Melanocytic Tumors of Uncertain Malignant Potential)

Con tale termine introdotto da Elder (Elder De, Xu X. The approach to the patient with a difficult melanocytic lesion. Pathology 36:428-434, 2004) viene indicato un gruppo eterogeneo di lesioni melanocitarie principalmente dermiche con caratteristiche morfologiche ambigue, che presentano caratteristiche di atipia, non sufficienti tuttavia a porre una diagnosi certa di malignità. In tale categoria vengono comprese entità come il tumore di Spitz atipico, il nevo penetrante profondo, il nevo blu cellulare atipico. Si tratta di un gruppo di lesioni di difficile interpretazione anche per patologi esperti. Nei casi di maggior complessità può essere indicato l'utilizzo di metodiche di ibridazione in situ fluorescente (FISH) a supporto della diagnosi morfologica e l'acquisizione di un secondo parere. Per queste lesioni l'indicazione al tipo di chirurgia da eseguire (allargamento/biopsia linfonodo sentinella) deve essere decisa sulla base della clinica (sede, età del paziente) e dopo discussione del caso con il patologo di riferimento.

Stadiazione AJCC del melanoma cutaneo 2017

Nella nuova classificazione AJCC (American Joint Committee on Cancer) del melanoma (che sarà attiva nel 2018), lo spessore di Breslow e la presenza o meno di ulcerazione costituiscono i parametri istoprognostici fondamentali per la definizione del tumore primitivo.

Nella più recente edizione del sistema di Stadiazione AJCC (8° edizione), lo spessore secondo Breslow deve essere arrotondato al decimo di millimetro (0,1 mm) più vicino (ad esempio,

oppure melanomi di spessore compreso tra 0,95 mm e 1,04 mm devono essere refertati con spessore pari a 1,0 mm). Tx indica spessore secondo Breslow non valutabile, T0 indica la condizione di non evidenza di un tumore primario (paziente che si presenta con metastasi linfonodali in assenza di melanoma primitivo riconosciuto) mentre Tis indica un melanoma in situ. Non sono più utilizzati i termini “micrometastasi” o “macrometastasi” mentre si fa riferimento a malattia “clinicamente occulta” oppure “documentata clinicamente”. Si sottolinea che il carico di malattia (cosiddetto “tumor burden”) nel linfonodo sentinella non è utilizzato per la sottoclassificazione della categoria N. I satelliti sono definiti come metastasi cutanee e/o sottocutanee riconosciute clinicamente localizzate entro 2 cm dal melanoma primitivo. Le metastasi in transit sono definite come metastasi dermiche e/o sottocutanee clinicamente evidenti poste ad una distanza >2 cm dal melanoma primitivo, nella regione compresa tra il tumore primitivo ed il primo bacino di linfonodi loco-regionali. La nuova classificazione è allegata alla fine del presente PDTA.

Comunicazione della diagnosi

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per melanoma cutaneo dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente (dermatologo o chirurgo o MMG). Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla Rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON NEOPLASIA ACCERTATA

Radicalizzazione

L'intervento di radicalizzazione prevede l'asportazione di cute e sottocute fino al piano fasciale che deve essere preservato se non infiltrato, con margini di escissione diversi a seconda dello spessore del tumore primitivo:

- Melanoma in situ: 0,5 cm
- Melanoma ≤ 2 mm: 1 cm
- Melanoma 2,01-4 mm: 2 cm
- Melanoma >4 mm: 2 cm

L'ampiezza di escissione può essere ridotta in sedi particolari (ad esempio volto, orecchio e dita)

funzionale.

Biopsia del linfonodo sentinella

- **Indicazione:** la biopsia del linfonodo sentinella è altamente raccomandata nei pazienti con lesioni a rischio intermedio (spessore di Breslow 0,8-4 mm) e trova indicazione anche nei melanomi spessi (>4 mm) allo scopo di una più accurata stadiazione e di facilitare il controllo loco-regionale della malattia. Inoltre, la biopsia del linfonodo sentinella può essere presa in considerazione nel melanoma sottile (<0.8 mm) in presenza di fattori istoprognostici di rischio (ulcerazione, ampia regressione).
- **Esame istologico:** per la valutazione isto-patologica del linfonodo sentinella si rimanda alle Raccomandazioni IMI-SIAPEC (www.siapec.it).

La biopsia del linfonodo sentinella va eseguita contestualmente all'intervento di radicalizzazione. Prevede l'esecuzione di una linfoscintigrafia pre-operatoria preferenzialmente associata all'iniezione di un colorante vitale pre-operatorio. L'incisione chirurgica deve essere sempre orientata prevedendo la possibilità di dovere eseguire successivamente lo svuotamento linfonodale. Il reperimento del linfonodo sentinella è reso possibile dall'uso intra-operatorio di una sonda per radioisotopi e dalla visualizzazione del colorante vitale. Devono essere asportati tutti i linfonodi colorati e/o con una radio emittenza superiore al 10% rispetto a quella misurata ex-vivo sul linfonodo più radio emittente tra quelli asportati. L'uso del colorante vitale, che può comportare un effetto "tatuaggio" e raramente reazioni allergiche è sconsigliato quando il tumore primitivo si presenta in sedi con particolare valore estetico e nelle donne in gravidanza.

Valutazione multidisciplinare (VM)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: chirurgo (con esperienza nel trattamento chirurgico del melanoma), radiologo, patologo, oncologo medico, radioterapista e case manager. Il case manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Opzionale la presenza di un dermatologo. Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli eventuali approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre

Gli incontri multidisciplinari settimanali prevedono l'utilizzo di un formato attraverso il quale condividere per via telematica le informazioni essenziali sul 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 in riunione multidisciplinare. Lo stesso database potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, delle unità operative di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, delle decisioni prese e dell'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente. 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.

Trattamento adiuvante

- Stadio I (T1a/b e T2a): non è consigliato un trattamento adiuvante considerata la sostanziale buona prognosi della malattia.
- Stadio IIA (T2b e T3a): la scelta potrebbe ricadere sulla decisione di trattare con interferone a basse dosi per 18 mesi i pazienti a maggior rischio (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5, sesso maschile, localizzazione al dorso o testa e collo).
- Stadio IIB (T3b e T4a): è possibile consigliare un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi.
- Stadi IIC (T4b) e III A-B: è possibile consigliare un trattamento con interferone; è possibile scegliere tra un trattamento con interferone a basse dosi e alte dosi a seconda delle caratteristiche del paziente da trattare e di una scelta condivisa con il paziente stesso.
- Stadio IIIC: è possibile consigliare un trattamento con interferone; il trattamento con alte dosi sarebbe da preferire, sebbene possa essere preso in considerazione anche l'utilizzo di interferone a basse dosi.

Per tutti gli stadi va valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico controllato.

SCHEMA	DURATA
<u>Basse dosi</u> 3 MU tre volte la settimana	18 mesi
<u>Alte dosi</u> 20 MU/m ² e.v. per 5 gg/settimana per 4 settimane + 10 MU/m ² sottocute tre volte la settimana per 11 mesi	4 settimane + 11 mesi

Raccomandazioni linee guida AIOM 2016 (www.aiom.it)

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Nel melanoma in Stadio I non deve essere eseguito alcun trattamento adiuvante.	Negativa forte
B	Nel melanoma in Stadio IIA può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi per 18 mesi solo nei pazienti con maggior rischio di ricaduta (indice mitotico elevato, spessore > di 1,5 mm) (125).	Positiva debole
B	Nel melanoma in Stadio IIB può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi per 18-24 mesi (121).	Positiva debole
B	Nel melanoma in stadio IIC-III può essere discusso un trattamento con interferone a basse dosi o ad alte dosi a seconda delle caratteristiche del paziente e dell'esperienza del centro (121).	Positiva debole

Valutazione cito/istologica e molecolare

In caso di sospetto linfonodo metastatico è indicato il prelievo citologico sotto guida ecografica. Anche in caso di sospetta recidiva di pregresso melanoma o di sospetta metastasi a distanza, a scopo diagnostico può essere sufficiente una agobiopsia percutanea eco-guidata o TAC-guidata.

In presenza di malattia metastatica devono essere eseguite le indagini molecolari necessarie per la pianificazione del trattamento terapeutico. L'analisi mutazionale dei geni B-RAF, N-RAS e C-KIT, devono essere eseguite secondo le raccomandazioni recentemente elaborate dal gruppo lavoro AIOM - SIAPEC-IAP (www.aiom.it).

Linfadenectomia radicale

La dissezione linfonodale completa è indicata in caso di linfonodo sentinella positivo o di metastasi ai linfonodi regionali clinicamente evidenti (esame obiettivo/ ecografia/ TAC) confermate da prelievo citologico anche se la sede del primitivo è ignota. L'estensione della dissezione è in rapporto alla regione anatomica da esplorare; il numero dei linfonodi esaminati definisce l'adeguatezza della dissezione stessa e la conseguente valutazione patologica.

A livello cervicale, in caso di metastasi clinicamente evidenti è indicata l'asportazione dei linfonodi di I-V livello con asportazione della parotide solo se clinicamente coinvolta. Nel caso di metastasi ai linfonodi cervicali dopo biopsia del linfonodo sentinella, la linfadenectomia deve

del linfonodo sentinella e tenendo in considerazione il drenaggio linfatico evidenziato alla linfo-scintigrafia.

Limiti:

- posteriore: margine anteriore del trapezio
- anteriore: linea mediana del collo
- superiore: margine inferiore della mandibola
- inferiore: clavicola

Incisione ad Y lungo il corpo dello sternocleidomastoideo, fino all'estremità mediale della clavicola. Dal terzo medio di essa, si diparte una seconda incisione orizzontale, obliqua in alto, fino a 2 cm dalla sinfisi mentoniera; allestimento dei tre lembi cutanei; la dissezione linfonodale inizia a livello dell'estremità inferiore del muscolo sternocleidomastoideo, retratto posteriormente, e procede prossimalmente lungo i grossi vasi del collo, risparmiando la vena giugulare interna ed il nervo accessorio spinale, che decorre sulla superficie profonda del capo superiore del muscolo sternocleidomastoideo; la dissezione prosegue in senso anteriore rimuovendo i linfonodi del triangolo sottomandibolare. Nel caso di melanoma in cui sia indicata la parotidectomia superficiale si completa lo svuotamento con i seguenti tempi chirurgici:

- prolungamento dell'incisione cutanea in regione antitragica
- isolamento del tronco del facciale e creazione del piano di clivaggio tra tessuto parotideo e rami nervosi
- asportazione del lobo superficiale e della parotide

Linfonodale ascellare

Per l'ascella la linfoadenectomia deve comprendere il I, II e III livello linfonodale.

Limiti:

- superiore: muscolo succlavio
- inferiore: nervo toracico lungo, all'ingresso del dentato anteriore
- posteriore: margine anteriore del muscolo grande dorsale
- anteriore: margine laterale del muscolo grande pettorale

Incisione orizzontale della cute dal pilastro ascellare anteriore a quello posteriore. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale, secondo i limiti dello svuotamento. Linfoadenectomia del I,

toraco-dorsale

Inguino-iliaco-otturatorio

Per l'inguine la linfadenectomia prevede l'asportazione dei linfonodi inguinali, iliaci esterni ed otturatorii.

Tempo inguinale

Limiti:

- superiore: fascia del muscolo obliquo esterno
- inferiore: apice del triangolo di Scarpa
- mediale: margine del muscolo adduttore lungo della coscia
- laterale: margine del muscolo sartorio

Incisione della cute a losanga, 5 cm sopra la spina iliaca anteriore-superiore fino all'apice del triangolo di Scarpa, a 10-12 cm dal legamento inguinale. Allestimento dei lembi cutanei fino al piano fasciale. Isolamento, legatura e sezione della vena grande safena al vertice inferiore del triangolo di Scarpa ed alla giunzione safeno-femorale. Legatura e sezione di tutte le collaterali dei vasi femorali, fino ad isolare l'arteria, la vena. Asportazione dei linfonodi superficiali e profondi.

Tempo iliaco

Limiti:

- superiore: biforcazione dell'arteria iliaca comune
- inferiore: linfonodo di Cloquet
- mediale: fossa otturatoria

Sezione del legamento inguinale e della parete muscolare a 3 cm dalla spina iliaca anteriore superiore, per un tratto di circa 10 cm, in verticale. Legatura e sezione dei vasi epigastrici e circonflessi interni. Linfadenectomia iliaca esterna (arteria e vena), a partire dall'incrocio dell'uretere, per via extraperitoneale. Linfadenectomia otturatoria.

Le linfadenectomie per melanoma devono essere sottoposte a controllo di qualità attraverso la verifica puntuale e periodica del numero di linfonodi asportati. Il numero minimo di linfonodi dopo linfadenectomia radicale per melanoma raccomandato per sede è riportato di seguito.

Linfadenectomia Ascellare	Linfadenectomia Cervicale		Linfadenectomia Inguino-iliaco-otturatoria
	≤3 livelli	>4 livelli	
12	7	14	13

sospetto o iniziale linfedema degli arti è indicata una visita fisiatrica per definire una eventuale presa in carico riabilitativa.

La presa in carico riabilitativa in presenza di linfedema include una prima fase di diagnosi clinica ed eventualmente strumentale per definirne lo stadio ed escludere l'eventuale presenza di altre complicanze. La fase terapeutica riabilitativa si avvale della conoscenza di norme igienico comportamentali e posturali e di un trattamento riabilitativo specifico che consiste in cicli di 10 sedute di linfo-drenaggio manuale, a cadenza quotidiana, sempre abbinato a bendaggio.

A questo si associa sempre la prescrizione di un tutore elastocompressivo di almeno II classe, da indossare tutto il giorno.

I cicli di terapia riabilitativa potranno essere ripetuti ciclicamente ove necessario.

Terapia medica

- Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione V600 è indicato il trattamento con inibitori di B-RAF più MEK (combinazione). In alternativa è proponibile una terapia con immunoterapia (combinazione ipilimumab/nivolumab, oppure monoterapia con nivolumab o pembrolizumab) in particolare nei casi che non necessitino di terapia cortisonica continuativa. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo trattamento con farmaci target (BRAF/MEK inibitori) e con immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.
- Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in assenza di mutazione V600, è proponibile una terapia con immunoterapia (combinazione ipilimumab/nivolumab, oppure monoterapia con nivolumab o pembrolizumab). Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo fallimento con immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.

1000 mg/m ² ev g1 ogni 3 settimane
Temozolomide Temozolomide 200mg/m ² 7die po g1-5 ogni 4 settimane
Fotemustina 100 mg/m ² g 1 ogni settimana per 3 settimane seguita da pausa di 5 settimane e successivamente 100 mg/mq ev g 1 ogni 3 settimane
Carboplatino AUC 6 ev giorno 1 + Paclitaxel 175mg/m ² g 1 ogni 3 settimane
Cisplatino 20 mg/m ² /die ev g 1-4 e 22-25 + Vinblastina 2 mg/m ² /die ev g 1-4 e 22-25 + Dacarbazina 800/m ² ev g 1,22 ogni 6 settimane
Ipilimumab 3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane
Nivolumab 3 mg/Kg ev g1 ogni 2 settimane
Pembrolizumab 2 mg/Kg ev g1 ogni 3 settimane
Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab 1 mg/Kg ev g1 + Ipilimumab 3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane per 4 cicli e successivamente Nivolumab 3 mg/kg ev g1 ogni 2 settimane
Vemurafenib 960 mg x 2/die per os
Dabrafenib 150 mg x2/die per os
Vemurafenib + Cobimetinib 960 mg x 2/die per os + Cobimetinib 60 mg/die per os gg 1-21 ogni 28
Dabrafenib + Trametinib 150 mg x2/die per os + Trametinib 2 mg/die per os

Va sempre valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico.

Chirurgia radicale

La chirurgia radicale delle lesioni in transito trova indicazione in caso di un numero limitato di metastasi operabili conservativamente. Deve essere eseguita con margini istologicamente negativi. Può essere indicata la biopsia del linfonodo sentinella per l'elevata percentuale di metastasi linfonodali occulte.

Trattamento locoregionale

- L'elettrochemioterapia trova indicazione nelle metastasi in transito degli arti non resecabili (come alternativa alla perfusione ipertermica antitumorale in pazienti ad alto rischio chirurgico oppure come completamento dopo perfusione ipertermica antitumorale) e nelle metastasi localizzate e di numero limitato del tronco, capo e collo.
- Radioterapia. La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione in caso di metastasi in transito non eleggibili per altri trattamenti loco-regionali.

nell'applicazione di un campo elettrico nel nodulo/noduli da trattare attraverso una sonda munita di aghi, seguita dalla somministrazione sistemica o direttamente nella lesione di un farmaco chemioterapico (Bleomicina) che viene assorbito all'interno della cellula neoplastica attraverso il meccanismo dell'elettroporazione. E' una metodica con basso profilo di morbilità e ripetibile in più sedute. In presenza di pochi noduli e di piccole dimensioni i tassi di risposta sono superiori al 90%, con risposte complete nella metà dei casi.

Chirurgia

La chirurgia delle metastasi può avere indicazione con intento:

- Curativo: tenendo in considerazione i fattori:
 - Sede
 - Numero di metastasi
 - Numero di organi coinvolti
 - Intervallo libero di malattia
 - Tempo di raddoppiamento
 - Livelli di lattico deidrogenasi
 - Performance status
- Completamento: chirurgia sulla malattia residua nell'ambito di un trattamento integrato
- Palliativo: ad esempio per metastasi gastrointestinali sanguinanti o occludenti

Radioterapia

La radioterapia a scopo palliativo trova indicazione nel trattamento sintomatico di metastasi encefaliche, ossee, linfonodali addominali o pelviche che provocano dolore da compressione o stasi linfatica, lesioni cutanee/sottocutanee sanguinanti. Utili schemi di radioterapia ipofrazionata per la particolare radioresistenza (> 4 Gy). In caso di metastasi cerebrali multiple è indicato un trattamento radiante panencefalico con tecnica standard (30 Gy in 10 sedute o 20 Gy in 5 sedute); se le lesioni si presentano di numero contenuto (< 3) e con dimensioni < 3 cm è preferibile una tecnica radiante stereotassica. La radioterapia stereotassica può essere indicata anche in pazienti oligometastatici con malattia extra-cerebrale.

Valutazione cure simultanee

I criteri generali per avviare un paziente ad un programma di cure simultanee sono:

- Malattia avanzata, non terminale

- Presenza di quadri clinici complessi (dolore, dispnea, torace/pelvi congelata, trombizzazione grossi vasi, linfostasi ed edema e trasudato arti inferiori, carcinomatosi meningeo, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, distress psicologico).
- Necessità di cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente. Il team di cure simultanee è costituito da:

- medico palliativista
- oncologo medico
- psicologo

Cure palliative

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

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

Viene considerato non appropriato un trattamento antitumorale entro 30 giorni prima del decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

FOLLOW-UP POST CHIRURGIA

- Melanoma in situ: I pazienti dovrebbero eseguire una visita dermatologica annuale per la valutazione delle lesioni pigmentate della cute.
- Melanoma stadio IA (pT1a). Controllo clinico a cadenza semestrale/annuale a giudizio dello specialista per 5 anni con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno controlli dermatologici annuali. Esami diagnostici quali ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva, RMN, TAC, PET, etc. possono essere effettuati solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico.
- Melanoma stadio IB-IIA (pT1b-pT3a). Controllo clinico a 3-12 mesi a giudizio dello specialista per 5 anni, con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di eventuali ulteriori melanomi. Esami strumentali: solo in caso di necessità sulla base dell'esame clinico. Dopo il 5° anno controlli dermatologici annuali. Esami strumentali opzionali: ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico), Rx Torace ed ecografia addominale (ogni 12 mesi). Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.
- Melanoma stadio IIB (pT3b-pT4a). Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno, con particolare attenzione ai linfonodi distrettuali ed all'insorgenza di ulteriori melanomi. Dopo il 5° anno, controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali: Rx Torace ed ecografia addominale (ogni 6 mesi); Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva (ad ogni controllo clinico).
- Melanoma stadio IIC (pT4b) e stadio III. Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali. TAC, ogni 6-12 mesi per i primi 3 anni, quindi annualmente fino al 5° anno; negli anni successivi Rx torace ed ecografia addominale annuale. Ecografia delle stazioni linfonodali relative alla lesione primitiva ed ecografia epatica (ad ogni controllo clinico).
- Melanoma stadio III inoperabile o stadio IV. Controllo clinico trimestrale per i primi due anni, semestrale dal 3° al 5° anno. Dopo il 5° anno controlli clinici annuali fino al 10° anno. Visita dermatologica ogni 12 mesi anche dopo il 10° anno. Esami strumentali. TAC, ogni 3-6 mesi.

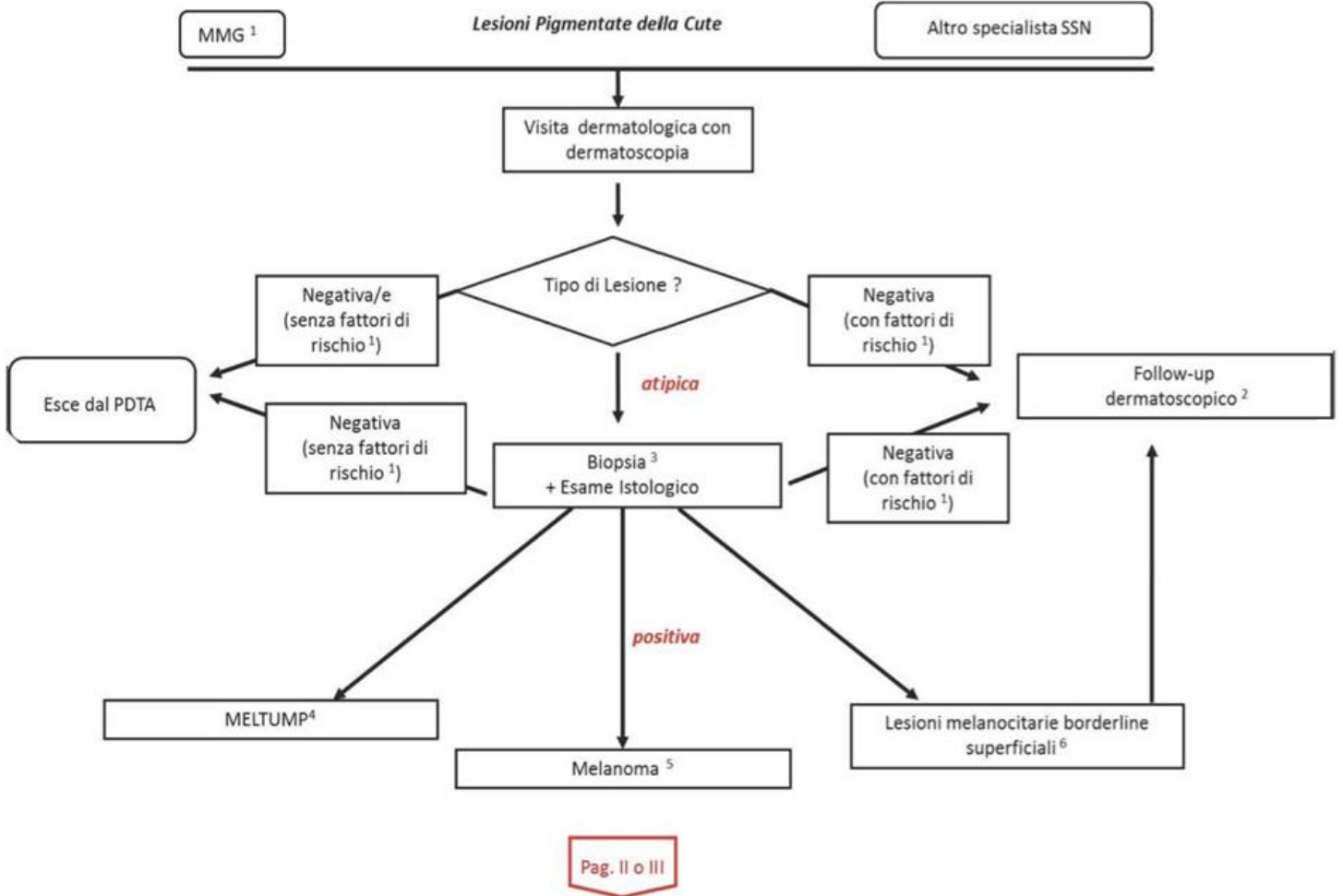
solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

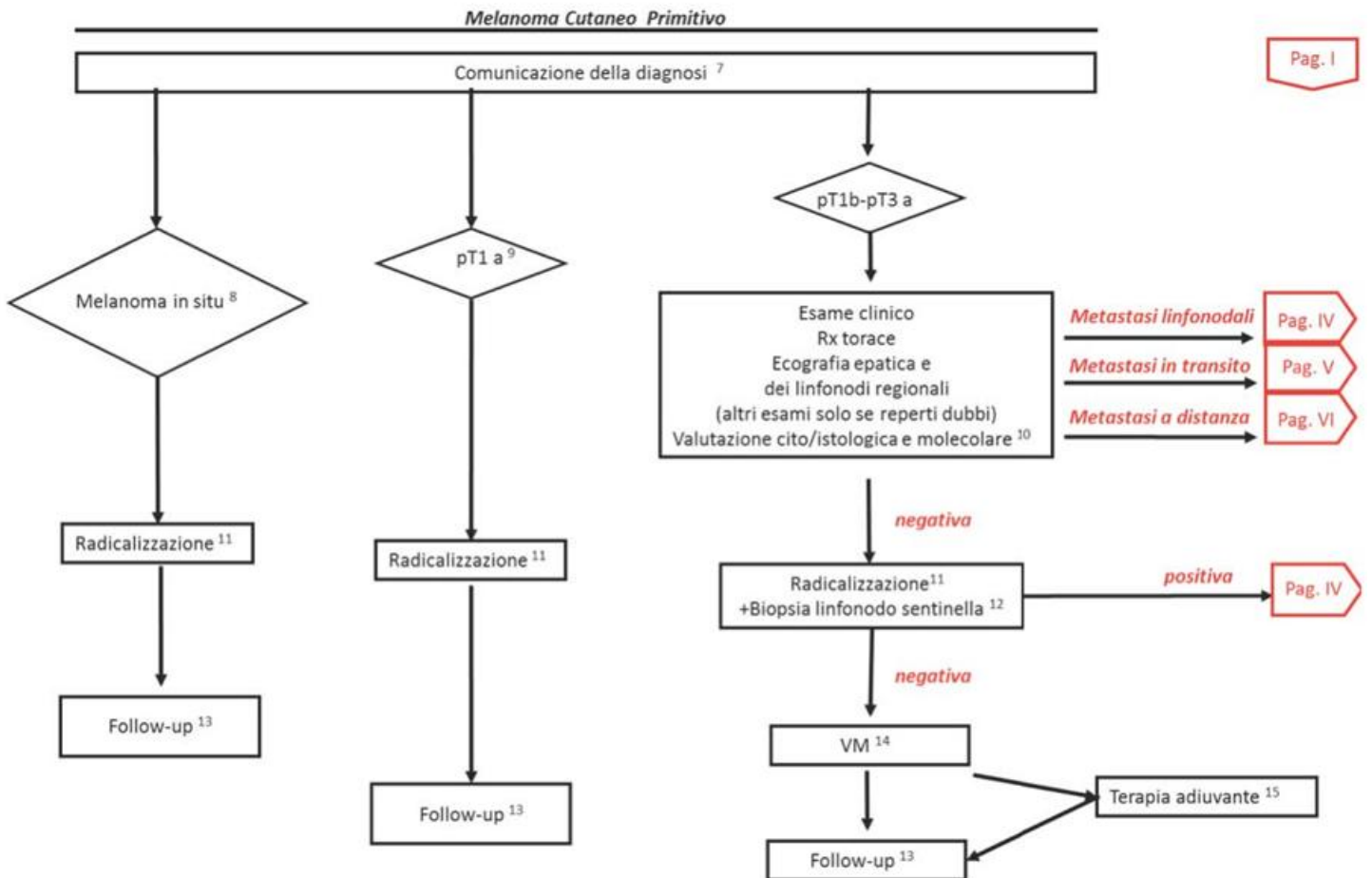
Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (IMI/AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per melanoma avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 21 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione (**procedura di asportazione chirurgica e/o stadiazione ampliamento con o senza biopsia del linfonodo sentinella**).
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

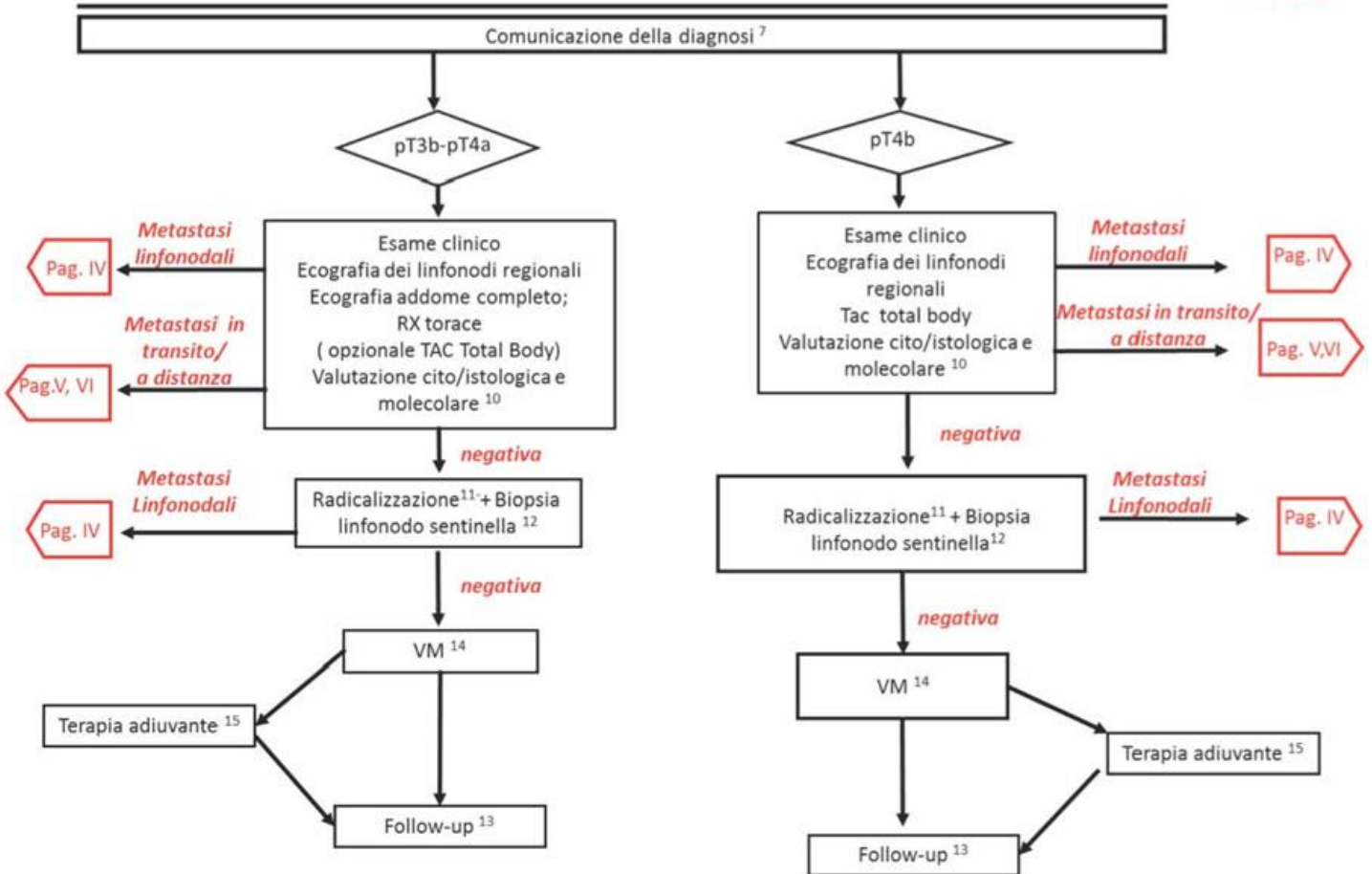
ALLEGATI





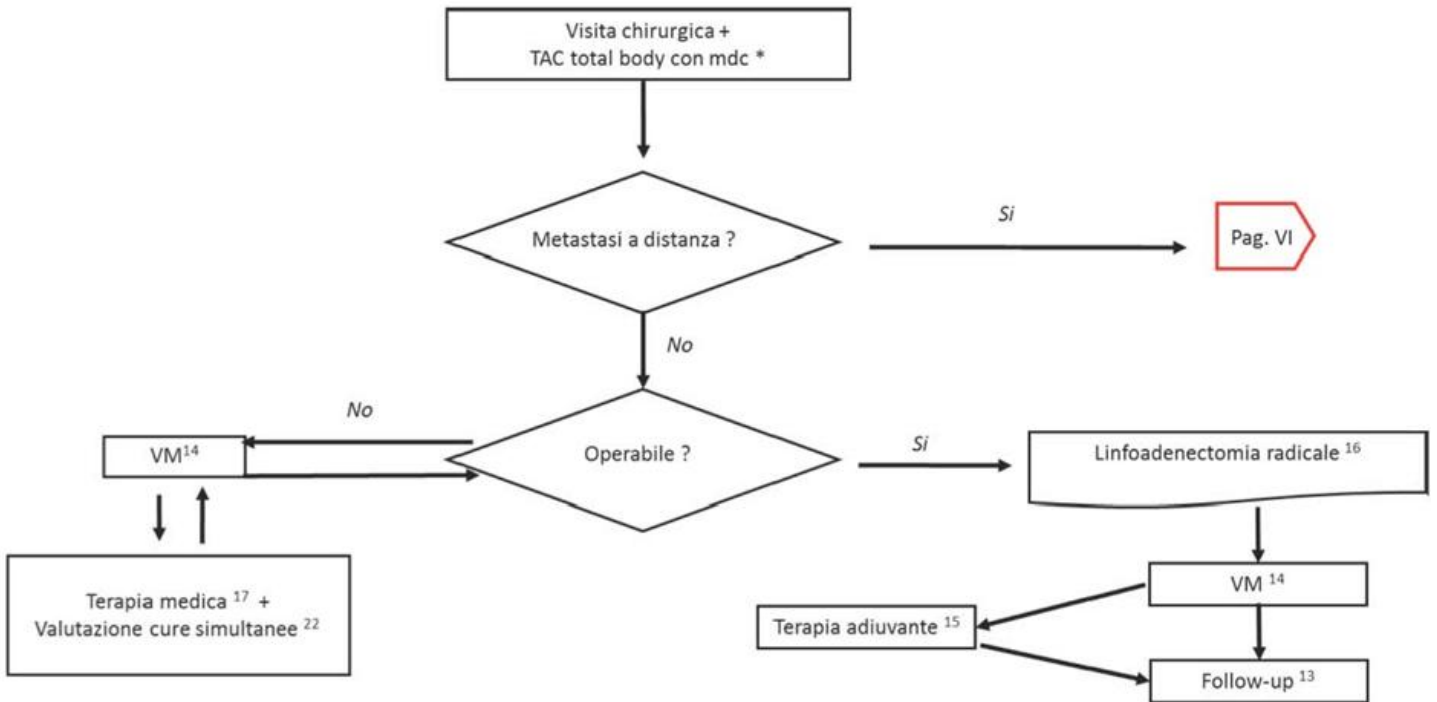
Pag. 1

Melanoma Cutaneo Primitivo

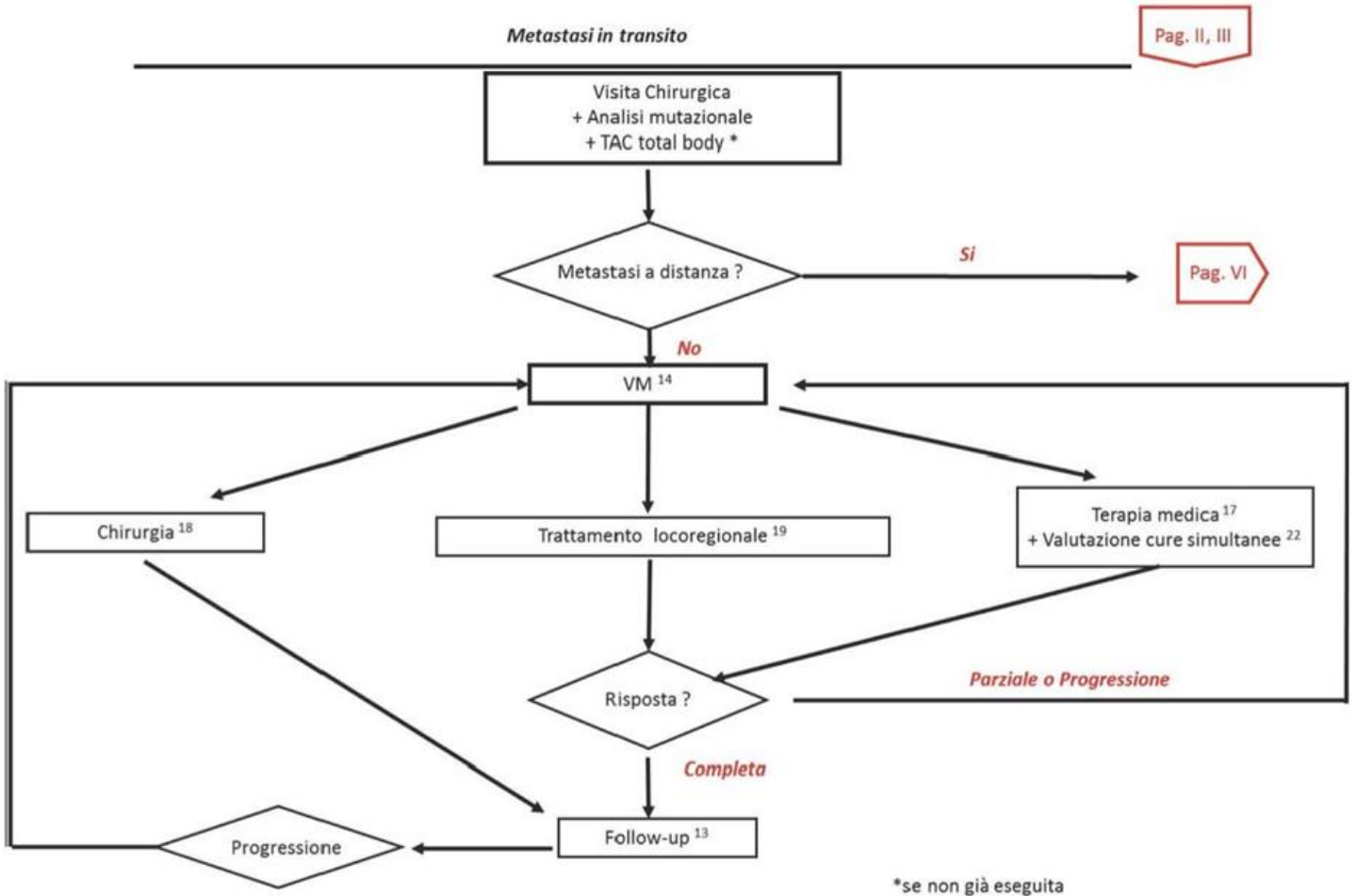


Metastasi Linfonodali

Pag. II, III

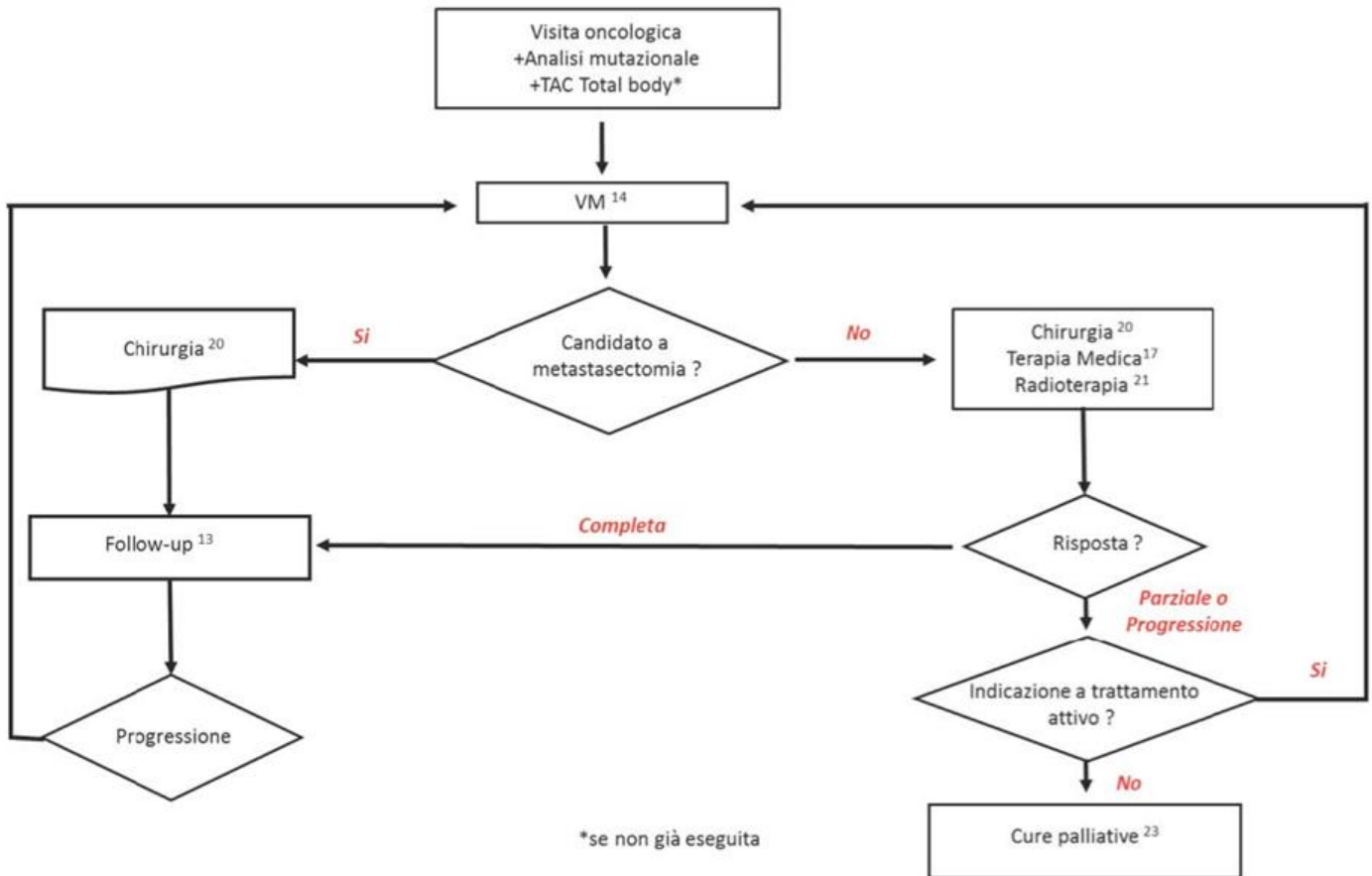


*se non già eseguita



Metastasi a distanza

Pag. II, III, IV, V



Categoria T	Spessore di Breslow[^]	Ulcerazione
T1 ≤ 1,0 mm		
T1a	a: <0,8 mm	Assente
T1b	b: <0,8 mm 0,8-1,0 mm	Presente Assente/Presente
T2 >1,0-2,0 mm		
T2a	a: >1,0-2,0 mm	Assente
T2b	b: >1,0-2,0 mm	Presente
T3 >2,0-4,0 mm		
T3a	a: >2,0-4,0 mm	Assente
T3b	b: >2,0-4,0 mm	Presente
T4 > 4,0 mm		
T4a	a: > 4,0 mm	Assente
T4b	b: > 4,0 mm	Presente
Categoria N^{^^}	N[*] di linfonodi regionali coinvolti	Metastasi in-transit, satelliti, e/o microsattellitosi
N1	1 linfonodo coinvolto oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsattellitosi in assenza di linfonodi regionali coinvolti	
N1a	a: 1 linfonodo clinicamente occulto (diagnosticato con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N1b	b: 1 linfonodo dimostrato clinicamente	b: Assenti
N1c	c: Linfonodi regionali non coinvolti	c: Presenti
N2	2-3 linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsattellitosi con 1 linfonodo regionale coinvolto	
N2a	a: 2 o 3 linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)	a: Assenti
N2b	b: 2 o 3 linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente	b: Assenti
N2c	c: 1 linfonodo clinicamente occulto o diagnosticato clinicamente	c: Presenti

<p>N3a</p> <p>N3b</p> <p>N3c</p>	<p>4 o più linfonodi coinvolti oppure metastasi in-transit, satelliti, e/o microsatellitosi con 2 o più linfonodi regionali coinvolti oppure qualsiasi numero di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti) con o senza metastasi in transit, satelliti e/o microsatellitosi</p> <p>a: 4 o più linfonodi clinicamente occulti (diagnosticati con biopsia del linfonodo sentinella)</p> <p>b: 4 o più linfonodi, di cui almeno 1 dimostrato clinicamente oppure presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero</p> <p>c: 2 o più linfonodi clinicamente occulti o diagnosticati clinicamente e/o presenza di pacchetti linfonodali (linfonodi confluenti), in qualsiasi numero</p>	<p>a: Assenti</p> <p>b: Assenti</p> <p>c: Presenti</p>
<p>Sede</p>	<p>Sede Anatomica</p>	<p>LDH</p>
<p>M1</p>	<p>Evidenza di metastasi a distanza</p>	
<p>M1a</p> <p>M1a(0)</p> <p>M1a(1)</p>	<p>a: Metastasi a distanza alla cute, tessuti molli compreso il muscolo e/o linfonodi non regionali</p>	<p>Non valutato o non specificato</p> <p>Non elevato</p> <p>Elevato</p>
<p>M1b</p> <p>M1b(0)</p> <p>M1b(1)</p>	<p>b: Metastasi a distanza al polmone con o senza sedi di malattia M1a</p>	<p>Non valutato o non specificato</p> <p>Non elevato</p> <p>Elevato</p>
<p>M1c</p> <p>M1c(0)</p> <p>M1c(1)</p>	<p>c: Metastasi a distanza a sedi viscerali diverse dal SNC con o senza sedi di malattia M1a oppure M1b</p>	<p>Non valutato o non specificato</p> <p>Non elevato</p> <p>Elevato</p>
<p>M1d</p>	<p>d: Metastasi a distanza al SNC con o senza sedi di</p>	<p>Non valutato o non specificato</p>

M1d(1)

Stadiazione clinica e patologica del melanoma cutaneo

Stadiazione clinica

T	N	M	cTNM
Tis	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IB
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
Any T, Tis	≥N1	M0	III
Any T	Any N	M1	IV

* La stadiazione clinica comprende la microstadiazione del melanoma primitivo e la valutazione clinica, radiologica delle metastasi. Per definizione, potrebbe essere utilizzata dopo escissione completa del tumore primitivo con accertamento clinico per metastasi regionali ed a distanza.

T	N	M	pTNM
is	N0	M0	0
T1a	N0	M0	IA
T1b	N0	M0	IA
T2a	N0	M0	IB
T2b	N0	M0	IIA
T3a	N0	M0	IIA
T3b	N0	M0	IIB
T4a	N0	M0	IIB
T4b	N0	M0	IIC
T0	N1b, N1c	M0	IIIB
T0	N2b, N2c, N3b or N2c	M0	IIIC
T1a/b-T2a	N1a or N2a	M0	IIIA
T1a/b-T2a	N1b/c or N2b	M0	IIIB
T2b/T3a	N1a-N2b	M0	IIIB
T1a-T3a	N2c or N3a/b/c	M0	IIIC
T3b/T4a	Any $N \geq N1$	M0	IIIC
T4b	N1a-N2c	M0	IIIC
T4b	N3a/b/c	M0	IIID
Any T, Tis	Any N	M1	IV

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) Del Melanoma Coroidale



Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del GOM melanoma oculare.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Oculistica
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Oculisti	UOC Oculistica
ASSISTENZA <i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai Centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Oculisti	UOC Oculistica
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Oculistica UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radioterapia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso per segmentazione nella fase diagnostica iniziale
- Percorso terapeutico per pazienti con neoplasia accertata
- Follow-up

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE NELLA FASE DIAGNOSTICA INIZIALE**Visita oculistica oncologica**

Visita effettuata da un oculista oncologo esperto, in un centro di oncologia oculare attrezzato con ecografo A-B scan, tomografia a coerenza ottica, funduscamera con sistema di archiviazione delle immagini digitale, sistema di acquisizione e archiviazione digitale per angiografia con fluoresceina o verde di indocianina.

Fattori di rischio

Non è definito il numero di fattori di rischio necessario a decidere già in prima istanza per il trattamento. Tale decisione è lasciata all'oculista oncologo di provata esperienza.

A seguire un elenco di fattori di rischio di trasformazione di un nevo coroideale in melanoma. Modificata da Shields CL et al, Arch Ophthalmol 2009;127:981-7.

	Hazard Ratio (95% CI)
Spessore della lesione >2 mm	2.09 (1.48-2.94)
Distacco sieroso retinico presente	3.16 (1.53-6.57)
Ridotta acuità visiva	1.67 (1.08-2.57)
Fotopsie	2.34 (1.37-4.00)
Distanza dal nervo ottico <3mm	1.82 (1.26-2.62)
Presenza pigmento arancio	2.75 (1.88-4.01)
Escavazione coroideale o riflettività interna bassa all'ecografia	2.92 (2.05-4.14)
Assenza di alone perilesionale	6.48 (1.59-26.34)

Comunicazione della diagnosi

E' diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività della diagnosi di melanoma coroideale dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente.

Il medesimo referente, costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica, e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTI CON NEOPLASIA ACCERTATA

Stadiazione

Non esiste un protocollo di stadiazione condiviso a livello internazionale o di provata superiorità. Considerando che più del 95% delle metastasi da melanoma coroideale si localizzano a livello epatico, e che quando sono presenti anche in altri siti sostanzialmente sono sempre accompagnate da localizzazioni epatiche sincrone, la stadiazione più seguita dai maggiori centri comprende: ecografia epatica ed analisi della funzionalità epatica. Tuttavia, in caso di metastasi epatiche, è indicato eseguire una TAC del torace e dell'addome. Si tenga presente che la malattia metastatica è presente in meno del 2% dei pazienti alla diagnosi. La classificazione del melanoma coroideale più seguita è la classificazione TNM, proposta dall'American Joint Committee on Cancer (AJCC), riportata di seguito:

T4: le dimensioni del tumore sono:

maggiori di 15 mm di spessore e qualsiasi misura di diametro, o
maggiori di 18 mm di diametro e qualsiasi misura di spessore, o
comprese tra 12.1 e 15.0 mm di spessore e tra 15.1 e 18 mm di diametro

T4a: il tumore è un T4 di dimensioni e non interessa il corpo ciliare né cresce all'esterno del bulbo oculare

T4b: il tumore è un T4 di dimensioni e interessa il corpo ciliare

T4c: il tumore è un T4 di dimensioni e non interessa il corpo ciliare ma cresce all'esterno del bulbo oculare.

La parte di tumore che cresce all'esterno del bulbo oculare è inferiore o uguale a 5mm

T4d: il tumore è un T4 di dimensioni e sia interessa il corpo ciliare sia cresce all'esterno del bulbo oculare.

La parte di tumore che cresce all'esterno del bulbo oculare è inferiore o uguale a 5mm

T4e: il tumore si estende al di fuori del bulbo oculare, con la parte del tumore che interessa l'esterno del bulbo oculare maggiore di 5 mm di diametro. Il tumore può essere di qualsiasi dimensione.

CATEGORIE N PER IL MELANOMA DELL'IRIDE, DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE

NX: i linfonodi non possono essere valutati

N0: il tumore non si è diffuso ai linfonodi vicini

N1: il tumore si è diffuso ai linfonodi vicini

CATEGORIE M PER IL MELANOMA DELL'IRIDE, DEL CORPO CILIARE E DELLA COROIDE

M0: il tumore non si è diffuso alle parti distali del corpo

M1: il tumore si è diffuso alle parti distali del corpo

M1a: la più grande area di diffusione del tumore è inferiore o uguale a 3 cm di diametro

M1b: la più grande area di diffusione del tumore è compresa tra 3.1 e 8 cm di diametro

M1c: la più grande area di diffusione del tumore è uguale o superiore a 8 cm di diametro

Lesione trattabile conservativamente

Le definizioni di lesioni trattabili conservativamente è riportata dalle linee guida dell'American Brachytherapy Society. In particolare, sono esclusi dalla brachiterapia tumori con estrinsecazione extraoculare massiva (T4e), e tumori in occhi ciechi e dolenti.

Le terapie conservative utilizzate nel trattamento del melanoma coroideale sono: brachiterapia, protonterapia, radioterapia stereotassica. In caso di ricorso a terapie radianti alternative si rimanda alla letteratura specifica.

Terapia del tumore primitivo

Il trattamento della malattia confinata alla coroide dipende dall'estensione locale della malattia secondo il sistema classificativo proposto dal COMS.

Le tecniche maggiormente impiegate riguardano l'enucleazione chirurgica, il trattamento radiante attraverso differenti tecniche e le terapie conservative non chirurgiche e non radianti (fotocoagulazione, termoterapia transpupillare) riservate a casi rari e selezionati.

Trattamento del tumore di piccole dimensioni

Per tumori di piccole dimensioni è possibile adottare una strategia di attenta osservazione attraverso un follow-up ultrasonografico da ripetersi ogni 3 mesi, in particolare nei soggetti asintomatici ed anziani e riservare un trattamento locale qualora si osservasse una rapida crescita tumorale o alla comparsa di segni/sintomi quali l'invasione del nervo ottico o della sclera. In alternativa, può essere adottata una terapia locale come ad esempio la fotocoagulazione o la termoterapia transpupillare o la resezione locale.

Trattamento del tumore di medie dimensioni

Per i tumori di medie dimensioni attualmente viene sempre più proposta la brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125. Tale scelta deriva dall'analisi di uno studio randomizzato (con performance e detection bias per ovvi motivi di trattamenti diversi) che ha confrontato la brachiterapia con Iodio 125 rispetto all'enucleazione. La sopravvivenza a 5 anni si è dimostrata equivalente (82% vs 81% in favore della brachiterapia) così come la percentuale di soggetti che hanno sviluppato malattia metastatica a 5 anni (9% vs 11%). Il 12% dei pazienti trattati con brachiterapia ha dovuto essere sottoposto a successiva enucleazione. Il trattamento conservativo ha permesso di conservare il globo oculare nella maggioranza dei pazienti trattati, oltre a mantenere un'acuità visiva soddisfacente in circa il 50% dei casi.

L'uso della terapia protonica con l'impiego di fotoni o elio ha portato a risultati analoghi con percentuali di controllo locale pari al 90-95%, ricadute a distanza in circa il 20% dei soggetti ed il 10-20% dei soggetti trattati con enucleazione di salvataggio (217, 218). Questi risultati non sono

conclusioni derivano da considerazioni retrospettive.

Trattamento del tumore di grandi dimensioni

Generalmente i tumori di grandi dimensioni si giovano dell'enucleazione come unico intervento dotato di intento curativo. Alcuni studi hanno osservato una fattibilità della brachiterapia con placche episclerali allo Iodio 125 in questi casi, anche se tale approccio dovrebbe essere considerato una seconda scelta. Non sembra avere alcun tipo di impatto l'impiego di radioterapia orbitale pre-enucleazione. Le nuove tecniche di radioterapia stereotassica e radiochirurgia dovrebbero essere impiegate all'interno di studi clinici controllati.

Valutazione multidisciplinare (vm)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: oculista oncologo, radiologo, radiologo interventista, oncologo medico, radioterapista e case-manager. Il case-manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Opzionali la presenza di un chirurgo oncologo e di un chirurgo plastico. Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici riferiti dai diversi centri della ROC, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti. La valutazione multidisciplinare dei casi complessi può essere condotta anche per via telematica.

Chirurgia/trattamento locoregionale

Non esiste un protocollo terapeutico di provata superiorità per pazienti con malattia metastatica limitata al fegato condiviso a livello internazionale. In linea generale quando la metastasi è unica e resecabile, si consiglia il trattamento chirurgico, mentre in caso di metastasi non resecabili o multiple può essere indicato il ricorso ad un trattamento locoregionale. Va sempre valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione a uno studio clinico.

Nel caso di metastasi a distanza diffuse il trattamento prevede l'uso di immunoterapia (combinazione ipilimumab/nivolumab, nivolumab, pembrolizumab, ipilimumab), in particolare nei casi che non necessitino di terapia cortisonica continuativa. Il trattamento con chemioterapia trova oggi indicazione solo dopo fallimento dell'immunoterapia. Le opzioni di trattamento prevedono l'utilizzo di dacarbazina, temozolomide o fotemustina oppure in casi selezionati di regimi polichemioterapici.

Dacarbazina 250 mg/m ² /die ev g 1-5 ogni 3 settimane 1000 mg/m ² ev g1 ogni 3 settimane
Temozolomide Temozolomide 200mg/m ² 7die po g1-5 ogni 4 settimane
Fotemustina 100 mg/m ² g 1 ogni settimana per 3 settimane seguita da pausa di 5 settimane e successivamente 100 mg/mq ev g 1 ogni 3 settimane
Carboplatino AUC 6 ev giorno 1 + Paclitaxel 175mg/m ² g 1 ogni 3 settimane
Cisplatino 20 mg/m ² /die ev g 1-4 e 22-25 + Vinblastina 2 mg/m ² /die ev g 1-4 e 22-25 + Dacarbazina 800/m ² ev g 1,22 ogni 6 settimane
Ipilimumab 3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane
Nivolumab 3 mg/Kg ev g1 ogni 2 settimane
Pembrolizumab 2 mg/Kg ev g1 ogni 3 settimane
Nivolumab + Ipilimumab Nivolumab 1 mg/Kg ev g1 + Ipilimumab 3 mg/kg ev g1 ogni 3 settimane per 4 cicli e successivamente Nivolumab 3 mg/kg ev g1 ogni 2 settimane

Valutazione cure simultanee

In presenza di una malattia avanzata l'approccio si concretizza con due modalità di intervento rivolti alla persona malata ed al suo nucleo familiare. I criteri generali per avviare un paziente ad un programma di cure simultanee sono:

- malattia avanzata, non terminale
- terapie antitumorali in corso
- presenza di quadri clinici complessi (dolore, dispnea, torace/pelvi congelata, trombizzazione grossi vasi, linfostasi ed edema e trasudato arti inferiori, carcinomatosi meningeo, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, di stress psicologico.
- necessità di cure continuative

cure simultanee all'interno del Dipartimento Oncologico, a cui afferisce il paziente. Il team di cure simultanee è costituito da:

- medico palliativista
- oncologo medico
- psicologo
- infermiere (che funge da case-manager),
- nutrizionista

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. Gli incontri hanno l'obiettivo di evidenziare i bisogni del paziente, condividere gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, condividere all'interno della rete le informazioni sul paziente e le successive decisioni. Il database così ottenuto potrà costituire l'elemento di valutazione del numero di pazienti proposti per le cure simultanee, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo, compresi gli accessi al PS. Come da normativa regionale, la continuità delle cure al domicilio e nelle residenze protette previste deve essere garantito dalla rete territoriale delle cure palliative. La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo.

Cure palliative

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

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

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.

FOLLOW-UP

Non esiste un protocollo di follow-up condiviso a livello internazionale per lesioni coroideali pigmentate con fattori di rischio intermedio. Alcune raccomandazioni sono riportate nelle linee guida dell'American Brachytherapy Society. In caso di documentata crescita dimensionale della lesione o comparsa di nuovi fattori di rischio o peggioramento delle caratteristiche cliniche dei fattori di rischio presenti si determina la diagnosi di melanoma coroideale.

Follow-up post chirurgia

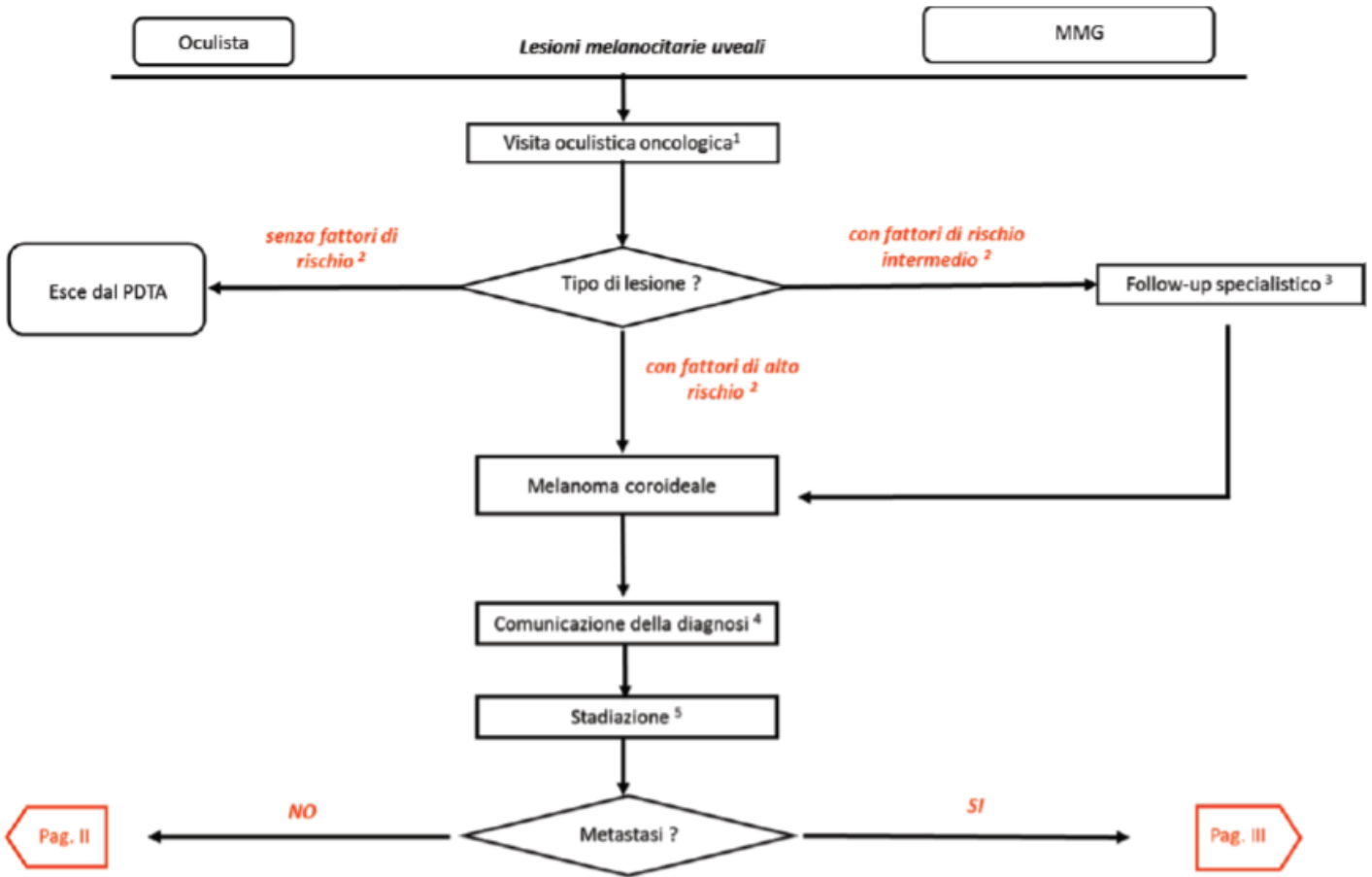
Lo schema di follow-up sistemico più seguito dai maggiori centri comprende:

- visita oculistica oncologica, associata a monitoraggio ecografico della lesione, il mese successivo al trattamento, ogni sei mesi per i primi sei anni, e annualmente fino alla scadenza del decimo anno.
- ecografia epatica ogni 6 mesi e TAC, ogni 12 mesi, fino alla scadenza del decimo anno. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.
- melanoma oculare stadio IV. Controllo TAC ogni 3 mesi per i primi 2 anni, quindi semestrale fino al 5 anno. Successivamente, il controllo TAC va effettuato ogni 12 mesi dal 6° al 10° anno. Opzionale RMN encefalica ogni 12 mesi. Ulteriori esami diagnostici (RMN, TAC, PET, etc.) solo in caso di necessità sulla scorta dell'esame clinico.

La si è tenuto conto delle più recenti linee guida internazionali (ESMO, NCCN).

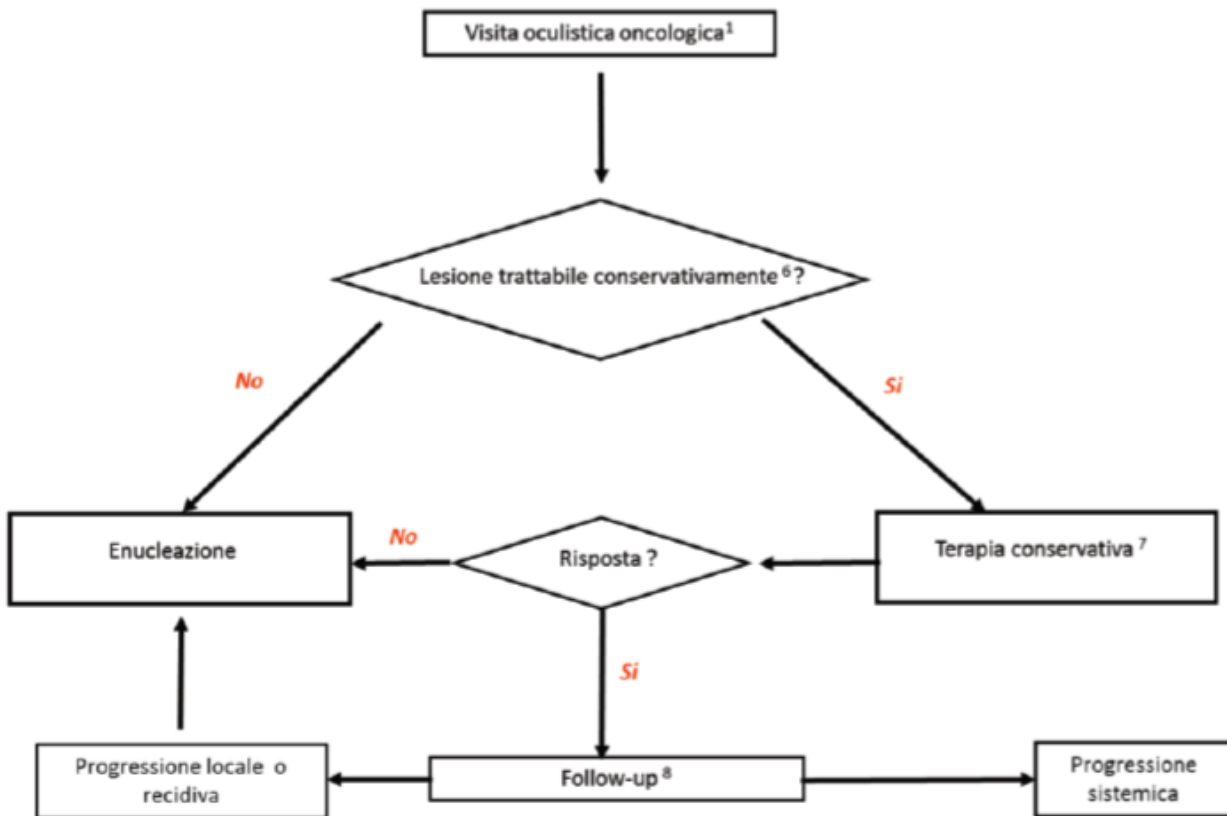
Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per il melanoma della corioide avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.



Pag I

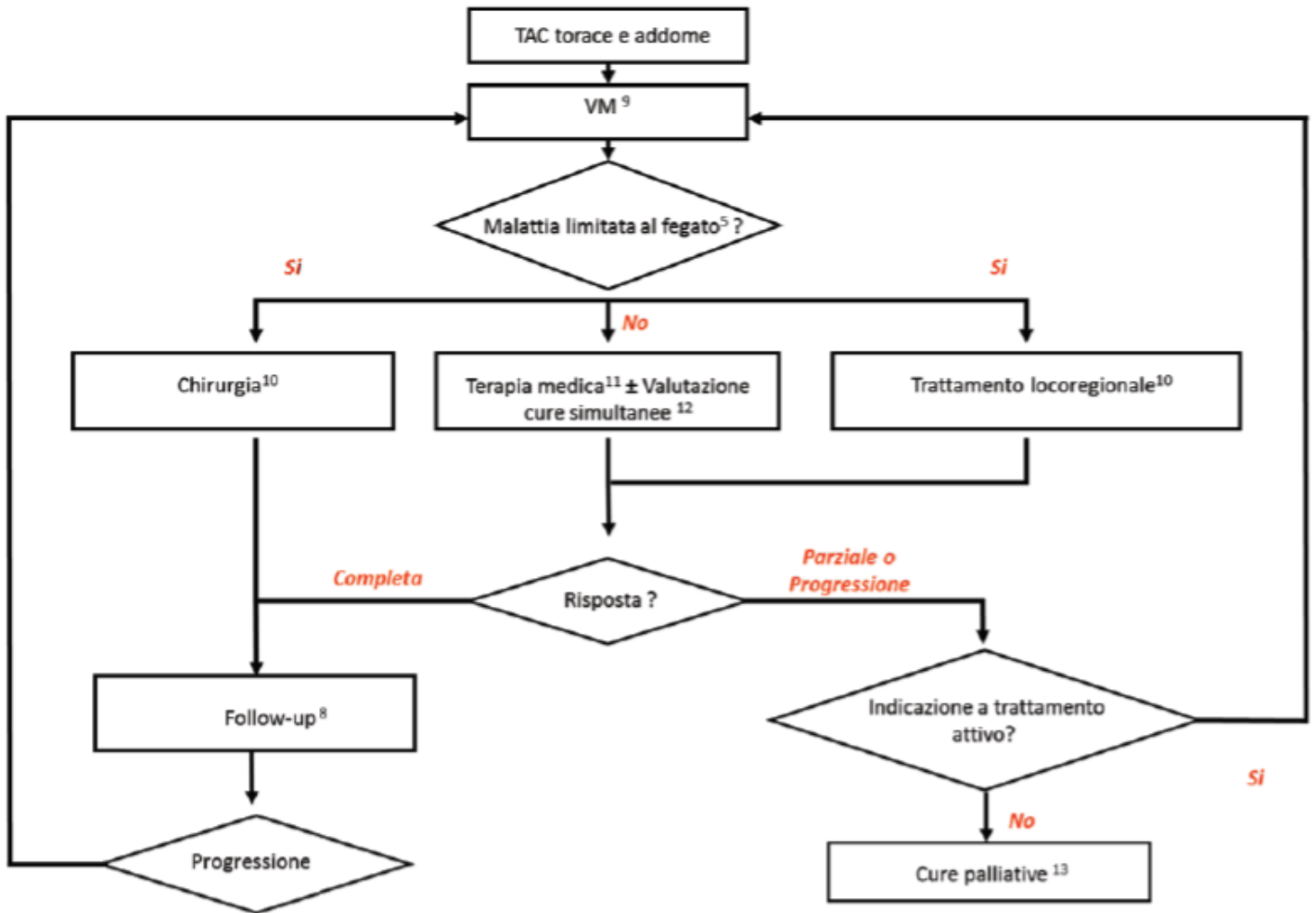
Melanoma Coroideale



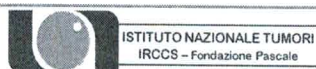
Pag. III

Pag I,II

Metastasi a distanza



Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il Tumore del Polmone



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza e che costituiscono il **GOM** polmone.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico Psicooncologo	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Toracici	UOC Chirurgia Toracica
ASSISTENZA <i>Rete Interna ai centri della Rete Oncologica Campana o esterna ai centri</i>	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Toracici	UOC Chirurgia Toracica
	Pneumologi	UOC Pneumologia
	Radioterapisti	UOC Radioterapia (a seconda della fase assistenziale)
	Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle strutture universitarie o in Rete Formativa)	Day Hospital Ricovero Ordinario
	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Chirurgia Toracica UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Radioterapia UOC Pneumologia

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con nodulo polmonare non solitario
- Percorso diagnostico/stadiativo per persone con nodulo polmonare solitario
- Percorso terapeutico per persone con neoplasia polmonare accertata e follow-up dopo chirurgia

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NODULO POLMONARE NON SOLITARIO

Donne ed uomini adulti, con sospetto tumore polmonare sulla base di una radiografia del torace e di un successivo esame TC e/o di sintomi sistemici ad esso collegato (es. tosse, dispnea, emoftoe), dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale polmonare. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione (figura 1). La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (pneumologo, radiologo, radiologo interventista, genetista, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare, chirurgo toracico, oncologo, radioterapista e psiconcologo). L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici di I livello (TC torace-addome con e senza mdc, PET, TC encefalo in caso di sintomatologia e scintigrafia ossea in caso di dolore e/o aumento della fosfatasi alcalina), in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici confermino il sospetto di malignità, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami cito/istologici di II livello necessari per la diagnosi (fibrobroncoscopia con biopsia, esame citologico dell'escreato, biopsia polmonare TC-guidata in base alla localizzazione della lesione, biopsia linfonodo superficiale, biopsia d'organo ECO/TC guidata).

In caso di esame citologico la procedura dovrà essere preferenzialmente effettuato in presenza di anatomo-patologo per la valutazione della adeguatezza del prelievo, per ridurre al minimo la necessità del ricorso ad accessi successivi. Nel caso in cui l'esame cito/istologico risulti non diagnostico, il paziente sarà indirizzato alle procedure più invasive necessarie (broncoscopia mediante EBUS con agoaspirato trans-bronchiale, biopsia chirurgica mediante mediastinoscopia, videotoracotomia e minitoracotomia). In caso di sospetto o certezza di neoplasia polmonare metastatica, verranno avviate contestualmente all'esame istologico le indagini molecolari (identificazione delle mutazioni EGFR, riarrangiamento genico di ALK, ROS e tipizzazione immunohistochimica di PDL 1). Il referto cito/istologico, comprensivo di valutazioni di biologia molecolare, dovrà essere disponibile entro 15 giorni dalla procedura.

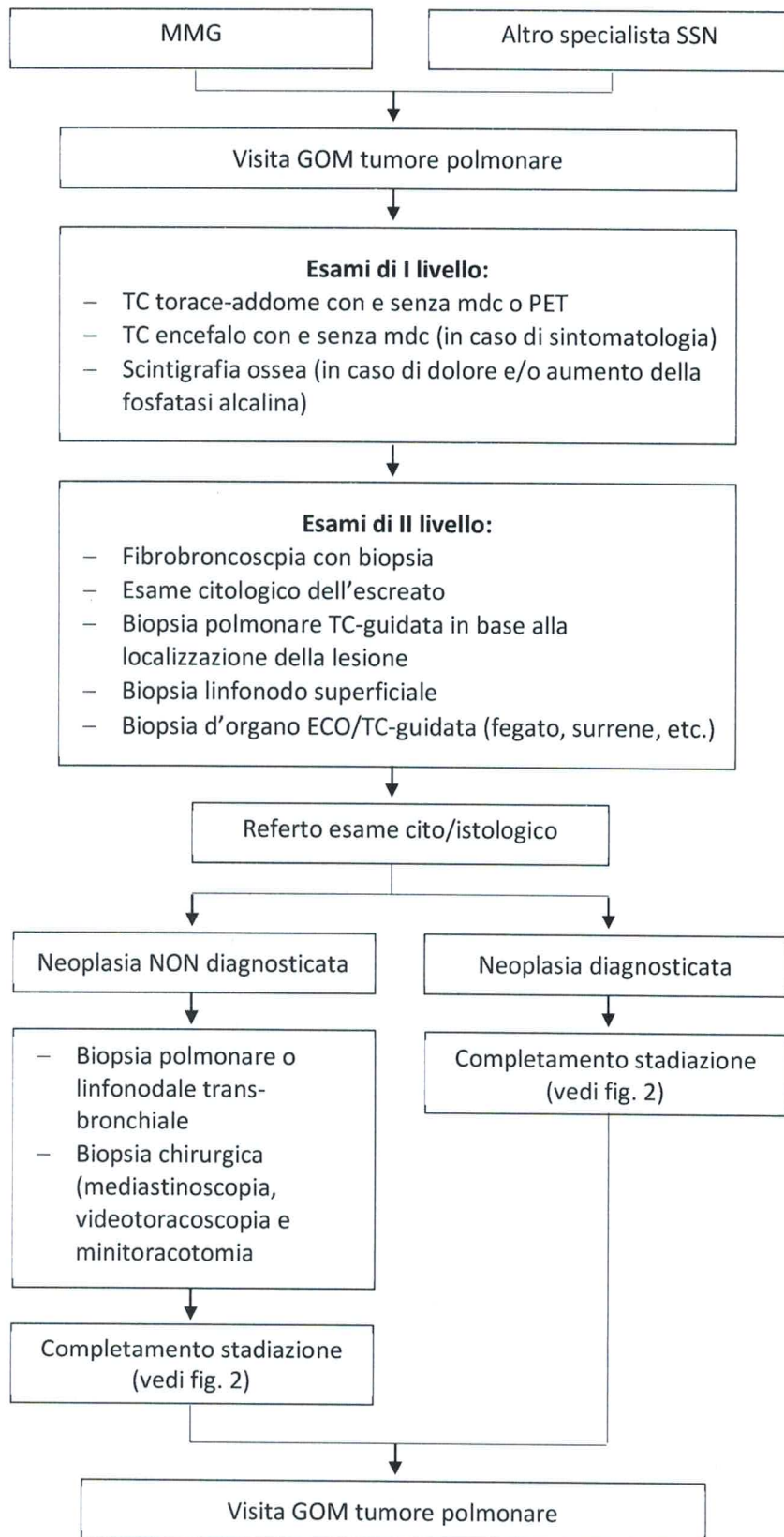


Figura 1. Percorso diagnostico del paziente con sospetto di tumore polmonare (nodulo non solitario)

In presenza di esame cito/istologico positivo per neoplasia, il paziente sarà sottoposto agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (figura 2), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

In caso di diagnosi di tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC), la definizione di estensione del primitivo (T) deve essere ottenuta mediante TC toracica con mezzo di contrasto e broncoscopia. La valutazione del coinvolgimento linfonodale (N) deve essere eseguita tramite TC con mdc e/o PET, agoaspirato transbronchiale e/o trans-esofageo e/o mediastinoscopia, mediastinotomia e/o videotoracosopia. La PET costituisce un'indagine di livello superiore e dovrebbe essere utilizzata sistematicamente nei candidati a resezione, con la necessità di conferma biptica in caso di positività a livello linfonodale. La PET è inoltre utile per escludere localizzazioni secondarie a distanza, non visibili alla TC, in pazienti candidati a ricevere un trattamento radicale chemio-radioterapico. La stadiazione endoscopica del parametro N con agoaspirazione/agobiopsia transbronchiale (TBNA), Endo-Bronchial Ultra Sound-TBNA (EBUS-TBNA) e eco-esofagoscopia (EUS-FNA) deve essere effettuata come indagine di primo impiego per l'acquisizione cito-istologica di linfonodi sospetti (ingranditi alla TC e/o PET positivi). Nel caso di negatività del prelievo è indicato proseguire con metodiche chirurgiche (mediastinoscopia). La videotoracosopia (VATS) deve essere utilizzata nelle stazioni linfonodali monolaterali non accessibili con le metodiche sovraesposte e per effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche, e nei casi di tumore con versamento pleurico, e nello staging dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari.

Nel caso di tumore polmonare a piccole cellule (SCLC) una stadiazione clinica di base deve richiedere l'effettuazione di TC total body con e senza mdc e se necessaria PET total body.

In entrambe le istologie, in presenza di sintomi specifici (dolore e/o incremento della fosfatasi alcalina, sintomatologia neurologica) si provvederà anche alla scintigrafia ossea e RM encefalo con mdc.

Qualora la diagnosi di certezza cito/istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, le procedure diagnostiche-stadiative dovranno essere attuate entro i 21 giorni successivi alla Presa in Carico.

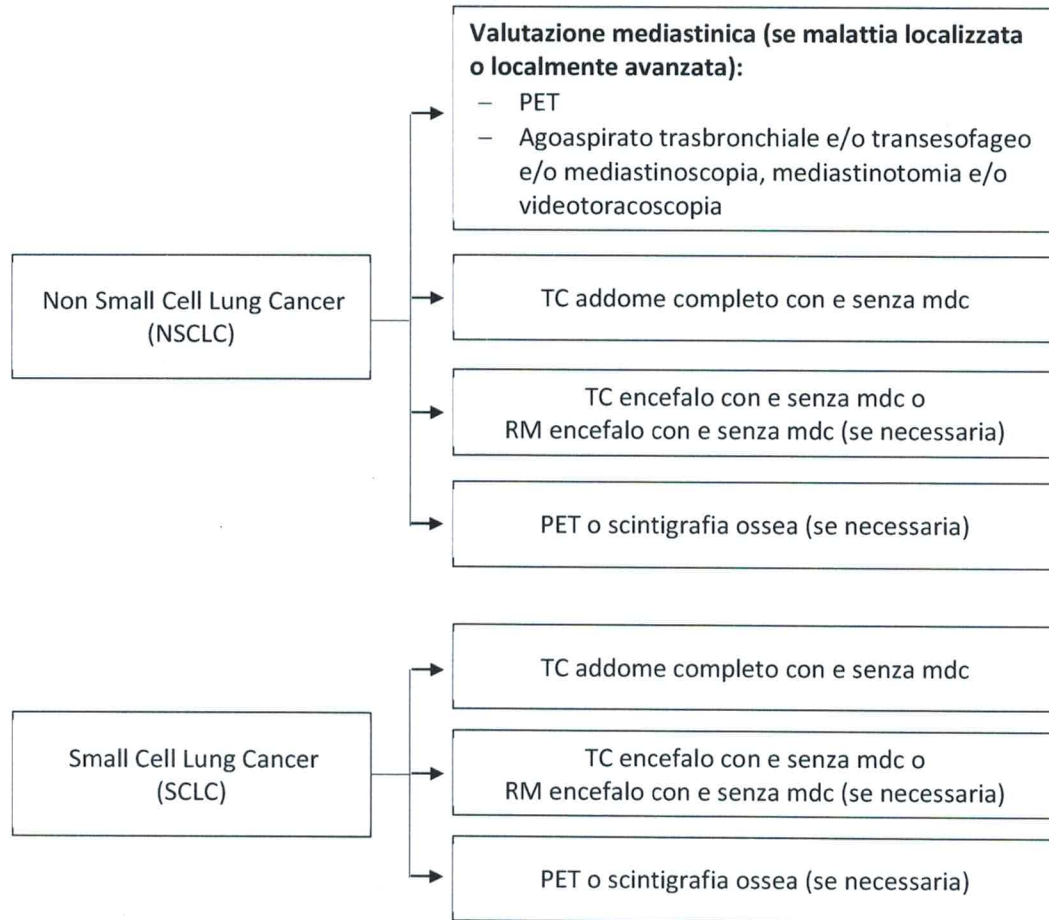


Figura 2. Percorso di stadiazione per tumore polmonare accertato (pazienti già sottoposti a TC torace nel percorso diagnostico)

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NODULO POLMONARE SOLITARIO

In caso di riscontro occasionale di nodulo polmonare solitario sospetto verrà effettuata una valutazione multidisciplinare al fine di determinare la probabilità di diagnosi di neoplasia polmonare e di definire la migliore strategia diagnostica o di follow-up (figura 3). Tale valutazione prende in considerazione:

- fattori di rischio legati al paziente: età, storia di fumo, anamnesi positiva per tumori, anamnesi personale o familiare di patologia neoplastica, fattori occupazionali, anamnesi personale positiva per malattie polmonari (es. broncopneumopatia cronico-ostruttiva, fibrosi

polmonare), esposizione ad agenti infettivi (es. tubercolosi) o infezioni (es. immunodepressione, aspirazioni, infezioni polmonari);

- fattori di rischio radiologici: dimensioni, forma, densità del nodulo, anormalità del parenchima associato (irregolarità dei margini suggestive di fenomeni infiltrativi, cicatrici o alterazioni sospette di infiammazione, ground glass perilesionale), modalità di impregnazione contrastografica, captazione alla PET.

La TC dinamica è considerata nell'ambito della diagnostica per immagini il test più sensibile per lo studio del nodulo polmonare. La PET si è dimostrata più accurata rispetto alla TC nella caratterizzazione del nodulo polmonare solitario. L'analisi del comportamento metabolico si integra con i dati forniti dalla TC relativi a forma, dimensione, densità e vascolarizzazione. La sensibilità della PET è nettamente ridotta per i noduli di dimensioni inferiori ai 8-10 mm. In caso di noduli polmonari di dimensioni superiori al centimetro dovrebbero essere effettuata la PET: i noduli che presentano un basso sospetto di neoplasia possono essere indirizzati ad una sorveglianza meno aggressiva, mentre i noduli con forte sospetto di neoplasia devono essere tutti valutati cito/istologicamente per la limitata specificità della metodica. Per le modalità e le tempistiche della sorveglianza dei noduli con basso sospetto di neoplasia si rimanda alle linee guida adattate dalla Fleischner Society.

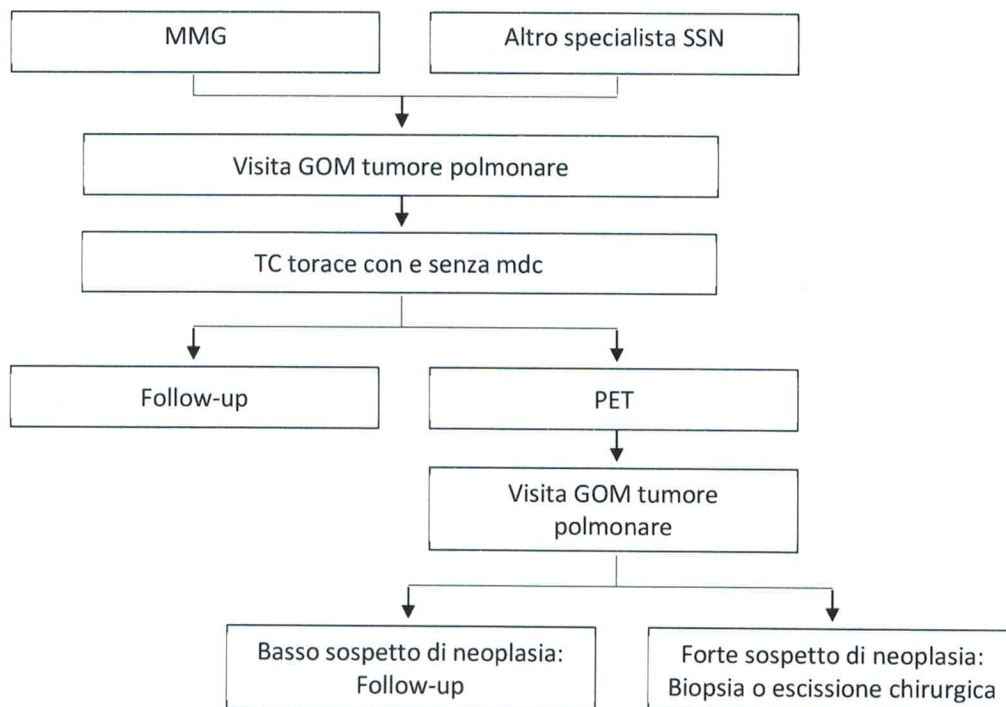


Figura 3. Percorso terapeutico nodulo polmonare solitario

PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA POLMONARE ACCERTATA E FOLLOW-UP DOPO CHIRURGIA

Se la procedura diagnostica è condotta internamente al Centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up.

La terapia del tumore polmonare differisce a seconda delle caratteristiche anatomico-patologiche (NSCLC versus SCLC) e dello stadio (malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico radicale, malattia localmente avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale "ab initio", e malattia avanzata). I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN) e saranno aggiornate nel tempo secondo la loro evoluzione.

– NSCLC LOCALIZZATO

In caso di diagnosi istologica di NSCLC localizzato (stadio I, II), l'intervento chirurgico andrà eseguito entro i 30 giorni successivi al completamento della fase diagnostica-stadiativa e degli esami necessari per la valutazione funzionale (prove di funzionalità respiratoria, scintigrafia polmonare perfusionale, ecocardiogramma etc.), nei centri di I fascia per la patologia tumorale polmonare della Rete, al fine di garantire i più elevati standard di qualità.

Il referto istologico definitivo dovrà essere reso disponibile entro 15 giorni dall'intervento. Se l'intervento chirurgico è condotto internamente al centro di II livello, sarà cura del Case Manager prenotare al momento della disponibilità dell'esame cito/istologico una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura o follow-up. In caso di pazienti sottoposti ad intervento chirurgico presso strutture esterne al Centro di II livello, la Presa in Carico verrà comunque garantita entro 7 giorni dal primo contatto presso un GOM della Rete (figure 4-8). La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello, su indicazione del GOM responsabile della Presa in Carico. L'inizio di un'eventuale trattamento sistemico (chemioterapia, ecc.) dovrà avvenire entro 40 giorni dall'intervento chirurgico. Il ricorso a procedure radioterapiche post-chemioterapia o chirurgia dovrà avvenire in tempi compatibili con quanto previsto dalle più aggiornate linee guida del settore.

Per i pazienti allo stadio II-III patologico radicalmente operati e ben selezionati (buon performance status, assenza di patologie concomitanti maggiori, con buona e rapida ripresa post-operatoria) deve essere raccomandata la chemioterapia adiuvante con regimi a base di platino.

La radioterapia post-operatoria non è raccomandata in pazienti allo stadio I-II radicalmente operati. Non è possibile formulare una raccomandazione specifica relativa alla radioterapia post-operatoria in caso di stadio IIIA N2 radicalmente operato in quanto ancora oggetto di studio.

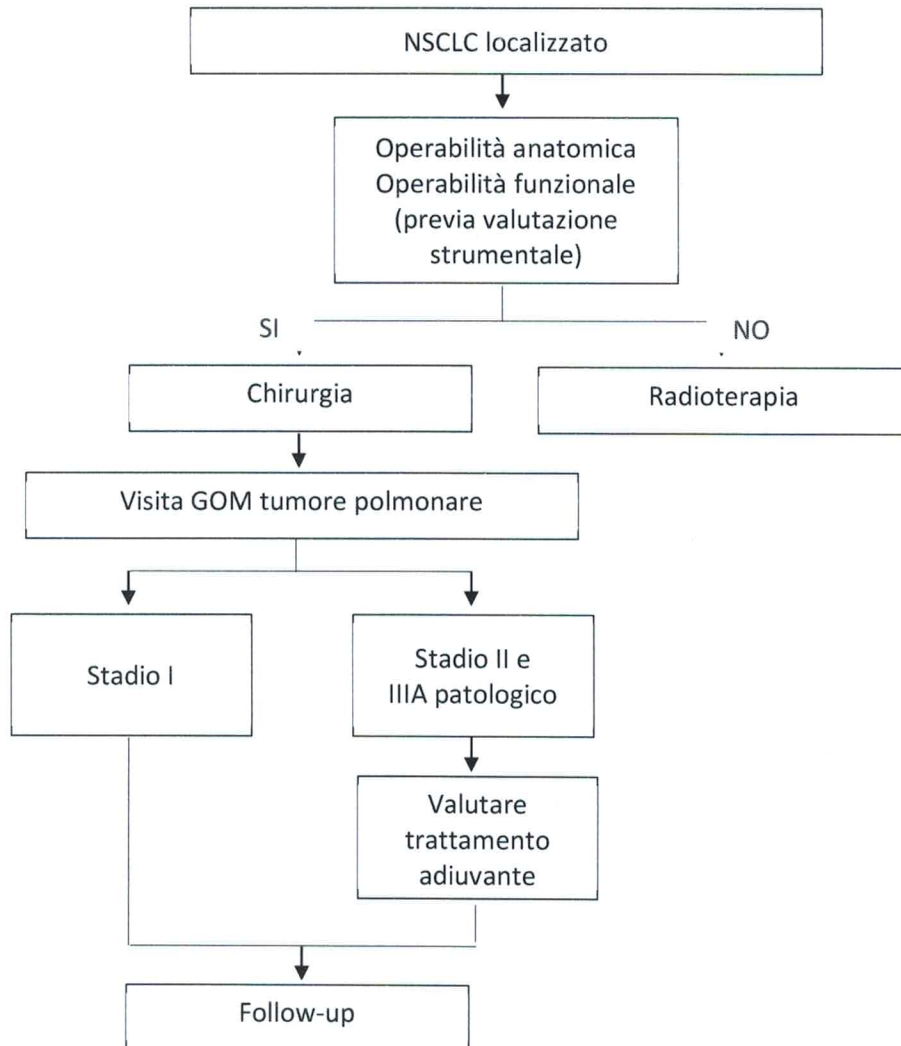


Figura 4. Percorso terapeutico per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localizzato

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. I pazienti con una storia di neoplasia polmonare rimangono a rischio di eventi correlati alla neoplasia di base o a condizioni cliniche non correlate per tutta la durata della vita (figura 5). In caso di recidiva, il paziente sarà opportunamente rivalutato dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida del momento. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati. Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

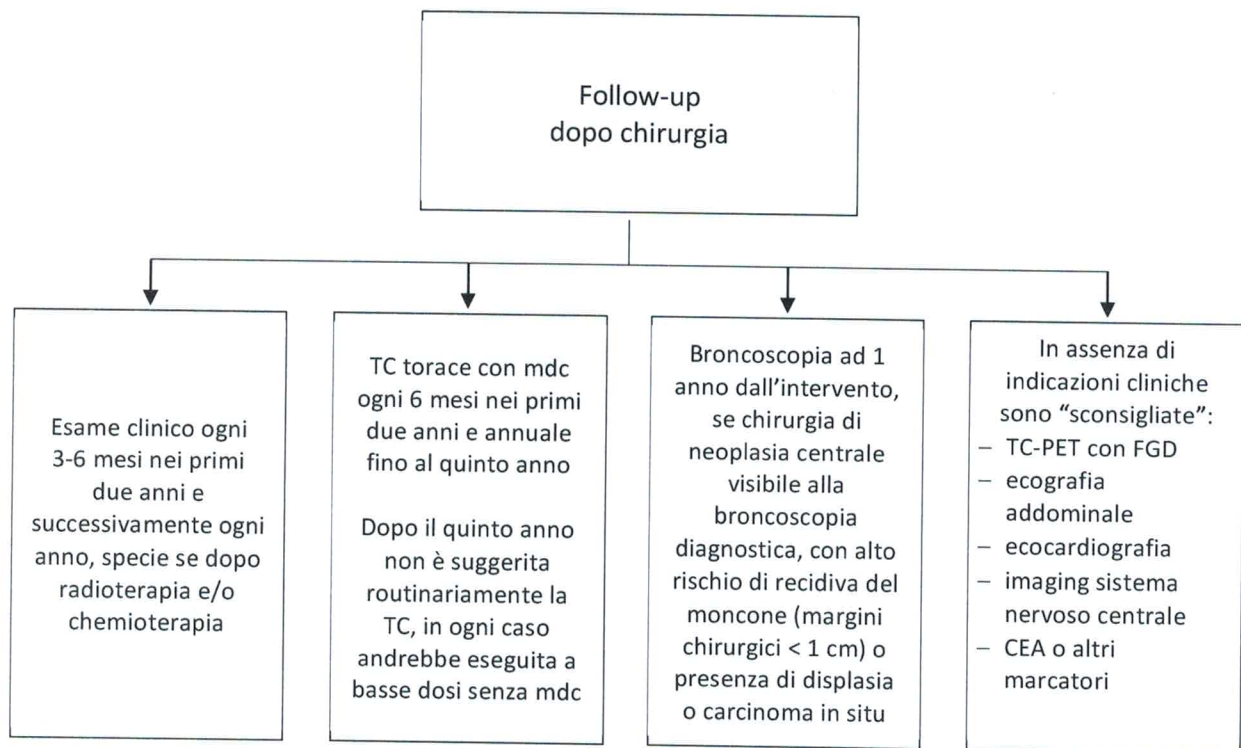


Figura 5. Follow-up dopo terapia chirurgica

– NSCLC LOCALMENTE AVANZATO

In caso di diagnosi istologica di NSCLC localmente avanzato potenzialmente resecabile “ab initio” (stadio N2 minimo), la pianificazione dell’approccio terapeutico sarà decisa dal GOM nell’ambito di una valutazione multidisciplinare. Un trattamento di induzione con doppiette a base di platino seguito da chirurgia nei pazienti in risposta, è fortemente raccomandato e dovrà essere iniziato entro 15 giorni.

In caso di NSCLC localmente avanzato non resecabile “ab initio” stadio N2 non-minimo (multiple stazioni linfonodali, malattia “bulky”), la chemio-radioterapia (concomitante, nei pazienti adeguatamente selezionati, o sequenziale) rappresenta lo standard terapeutico. In casi selezionati, dopo opportuna valutazione multidisciplinare, può essere valutata una eventuale chirurgia dopo aver effettuato una chemioterapia neoadiuvante da iniziare entro 15 giorni. Nei pazienti con stadio N3 la chemio-radioterapia (concomitante, nei pazienti adeguatamente selezionati, o sequenziale) deve rappresentare lo standard terapeutico (figura 6). In caso di terapia concomitante il trattamento chemio-radioterapico dovrà iniziare entro 15 giorni. In caso di terapia sequenziale la chemioterapia dovrà iniziare entro 15 giorni e la radioterapia entro 30 giorni dalla fine della chemioterapia.

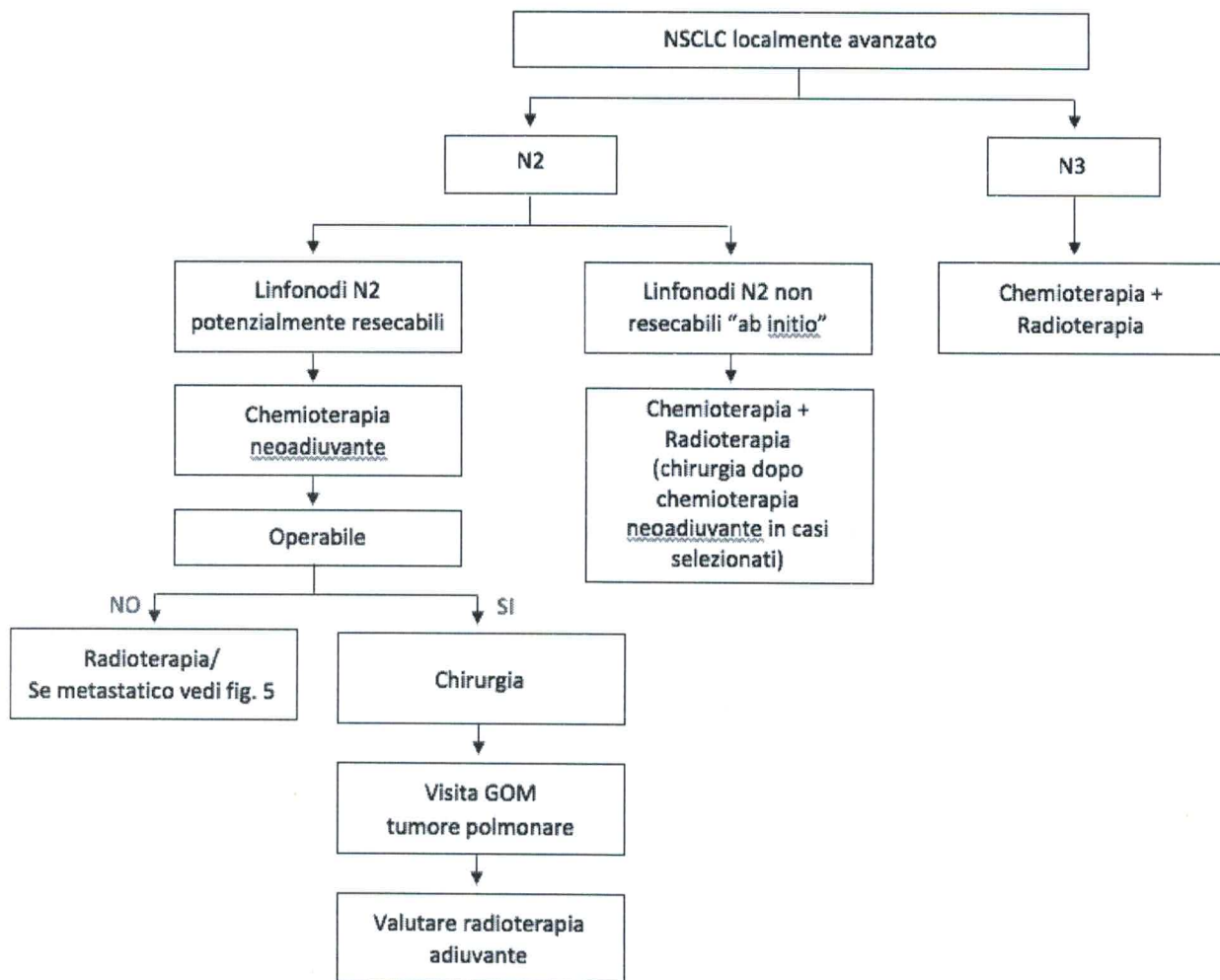


Figura 6. Percorso terapeutico per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) localmente-avanzata

– NSCLC AVANZATO

In caso di diagnosi istologica di NSCLC in stadio avanzato, la scelta del trattamento medico da proporre al paziente si basa sulle caratteristiche del paziente, sull’istologia e sulle caratteristiche biologiche della malattia (figura 7). Nei pazienti affetti da NSCLC con presenza di mutazioni attivanti l’Epidermal Growth Factor Receptor (EGFR) e candidati a trattamento di prima linea, deve essere proposta una terapia con inibitore di tirosino-chinasi (TKIs) di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib). La determinazione delle mutazioni di EGFR deve essere condotta sul tessuto tumorale. Tuttavia, in assenza di tessuto il test EGFR può essere effettuato su DNA tumorale circolante isolato dal plasma (biopsia liquida). Pazienti in progressione di malattia dopo trattamento con EGFR-TKI, verranno avviati alla determinazione della mutazione T790M su tessuto mediante biopsia su tumore primitivo o lesione secondaria o su plasma, per eventuale trattamento con inibitore TK di III generazione (osimertinib). Nei pazienti affetti da NSCLC con presenza di

traslocazione del gene Anaplastic Lymphoma Kinase (ALK) e candidati a trattamento di prima linea, deve essere proposta una terapia con inibitore TK di ALK (crizotinib).

A progressione di malattia è indicato un trattamento con inibitore di ALK di nuova generazione (ceritinib, alectinib), non disponibile al momento in pratica clinica.

In assenza di tali alterazioni genetiche (EGFR, ALK) nei pazienti invece con tumore con forte espressione all'immunoistochimica di PD-L1 ($\geq 50\%$) in prima linea di trattamento è indicata una immunoterapia con pembrolizumab,. In assenza di forte espressione di PD-L1 ($< 50\%$) o nei casi in cui lo stato mutazionale non sia noto, un regime a due farmaci contenenti platino (in associazione o meno a bevacizumab, anticorpo monoclonale coinvolto nell'angiogenesi indicato nell'istologia non-squamosa) costituisce la terapia di prima scelta. Per gli stessi in seconda linea, i pazienti verranno indirizzati a trattamento immunoterapico con nivolumab anche senza positività per il biomarker (PD-L1) o con pembrolizumab in caso di espressione almeno all'1% di PD-L1 (se non eseguita altra immunoterapia in precedenza) o docetaxel in associazione o meno a nintetanib (inibitore TK coinvolto nell'angiogenesi indicato nell'istologia adenocarcinoma). Tutti i trattamenti per la malattia avanzata dovranno essere iniziati entro 15 giorni.

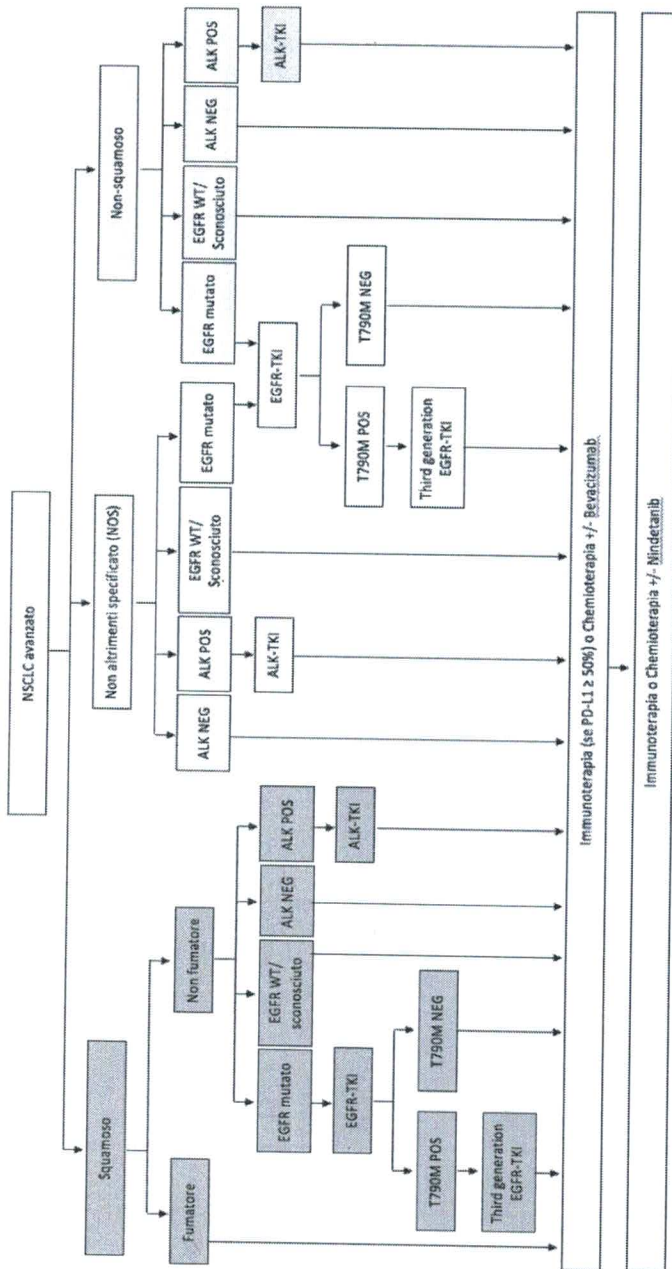


Figura 7. Percorso terapeutico per tumore polmonare non a piccole cellule (NSCLC) avanzato

– SCLC

In caso di diagnosi istologica di SCLC in stadio limitato, i pazienti in buone condizioni generali verranno indirizzati verso trattamento chemio-radioterapico (concomitante in pazienti opportunamente selezionati o sequenziale) utilizzando in pazienti fit come schema chemioterapico la combinazione di cisplatino ed etoposide . In presenza di risposta al trattamento, va valutato un trattamento radioterapico encefalico profilattico (PCI). Nel caso di SCLC esteso, i pazienti verranno indirizzati a trattamento chemioterapico (nel paziente fit con carboplatino o cisplatino ed etoposide in prima linea) e valutazione per eventuale PCI in presenza di risposta al trattamento polichemioterapico di induzione (figura 8). I tempi di effettuazione dei trattamenti chemioterapici e radioterapici dovranno essere uniformi a quelli già esposti in precedenza.

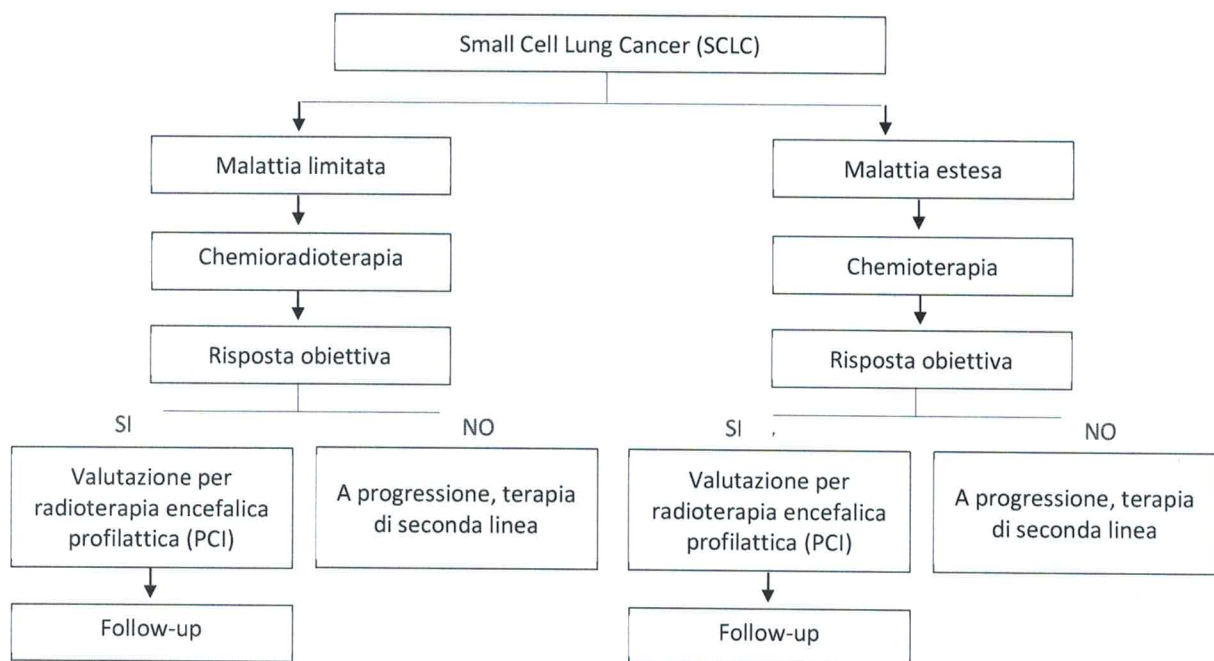


Figura 8 Percorso terapeutico per carcinoma polmonare a piccole cellule (SCLC)



Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM, AIOT) ed internazionali (ESMO, ASCO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore del polmone avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico la paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per i tumori del pancreas esocrino



In **tabella 1** sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** pancreatico.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio Civile- Associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi medici	UOC Oncologia medica
	Dirigenti di I livello	
ASSISTENZA	Oncologi medici-Dirigenti di I livello	UOC oncologia medica Ambulatorio
	Psiconcologo (ove presente)	Day Hospital
	Assistenti in formazione	Ricovero ordinario
	(nelle strutture universitarie o in rete formativa)	
<i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o Esterna ai Centri</i>	Personale infermieristico	
	Farmacisti	UOC Oncologia medica
	Personale infermieristico	Unità di manipolazione di chemioterapici Antineoplastici U.MA.C.A/U.F.A.
	Personale dedicato	UOC Chirurgia Generale UOC Cito/Istopatologia UOC di Patologia Clinica e Molecolare UOC Radiodiagnostica e radiologia interventistica UOC Medicina Nucleare UOC di Neuroradiologia UOC Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva UOC Radioterapia

UOC di Nutrizione Clinica
UOC Genetica/Farmacogenomica
UOC Medicina di Laboratorio
UOC Anestesiologia per
posizionamento CVC e terapia
del dolore
UOC di Medicina Interna,
Malattie Emorragiche e
Trombotiche

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso Diagnostico/Stadiativo per paziente con sospetta neoplasia pancreaticata o lesioni pancreatiche precancerose
- Percorso Terapeutico per paziente con neoplasia pancreaticata accertata ed in fase precoce
- Percorso Terapeutico per paziente con neoplasia pancreaticata accertata ed in fase localmente avanzata resecabile e non-resecabile
- Percorso terapeutico per paziente con neoplasia pancreaticata accertata in fase metastatica
- Follow-up per paziente con patologia pancreaticata progressiva

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA PANCREATICA O EVIDENZA DI LESIONI PANCREATICHE PRECANCEROSE

I tumori del pancreas esocrino sono asintomatici nelle fasi iniziali e solo tardivamente possono manifestarsi con sintomi e segni per lo più aspecifici, che sono spesso causa di un ritardo diagnostico, in quanto trattati come patologie non neoplastiche con le quali entrano in diagnosi differenziale. I sintomi possono essere piuttosto aspecifici e possono essere in prima ipotesi evidenziati e seguiti dal MMG che deve indirizzare precocemente il paziente in centri di I e II livello per un corretto inquadramento della sintomatologia. Pertanto, donne e uomini di almeno 18 anni con sospetto clinico di neoplasia del pancreas (es. calo ponderale, anoressia, diabete mellito

di nuova insorgenza senza storia familiare, pancreatite acuta idiopatica, comparsa improvvisa di depressione, presenza di trombosi artero-venose in assenza di fattori di rischio, ittero, dolore addominale con irradiazione dorsale e alla scapola) o con evidenza di Neoplasia Cistica Mucinoso (MCN) e Neoplasia Mucinoso Papillare Intraduttale (IPMN), scoperte accidentalmente o in ambito di programmi di screening dovranno afferire, opportunamente indirizzate dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento, presso un centro oncologico di II livello per la valutazione del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale pancreatico. Il/la paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso l'ambulatorio dedicato alla patologia entro 7 giorni lavorativi dal momento del primo contatto. I singoli centri partecipanti alla rete, infatti, rendono disponibile un contatto telefonico e/o telematico cui il Cittadino può far riferimento. Il/la paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso l'ambulatorio dedicato alla patologia. Il Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami laboratoristici, radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi, in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. In caso di mancanza di tale figura di coordinamento, tale incarico sarà ricoperto periodicamente da un medico afferente al GOM.

- ✓ Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il/la paziente sarà indirizzato/a all'inquadramento del problema da parte del MMG.
- ✓ I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti ritenuti più opportuni caso per caso.

Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, il/la paziente sarà sottoposto/a agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (Figura 1), riportati in tabella 2, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, ESMO), al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico. Entro 15 giorni dalla prima visita deve essere completata la stadiazione strumentale. Qualora non fosse stata eseguita un'indagine diagnostica cito/istologica di certezza, tale procedura (FNAB, FNAC, biopsia eco/TC-guidata, ecoendoscopia) dovrà essere attuata entro 14 giorni dalla presa in carico del paziente. Il referto della suddetta procedura dovrà

essere reso disponibile entro 14 giorni dalla procedura. Successivamente il Case-Manager o il medico specialista coinvolto nel GOM di patologia prenoteranno entro 7 giorni dalla conclusione della fase diagnostico-stadiativa la visita per la definizione del percorso di cura. Nel caso in cui la procedura cito/istologica di certezza sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni lavorativi.

Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM della struttura definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico, e se ritenuto opportuno la struttura farà riferimento alla Rete per una second opinion.

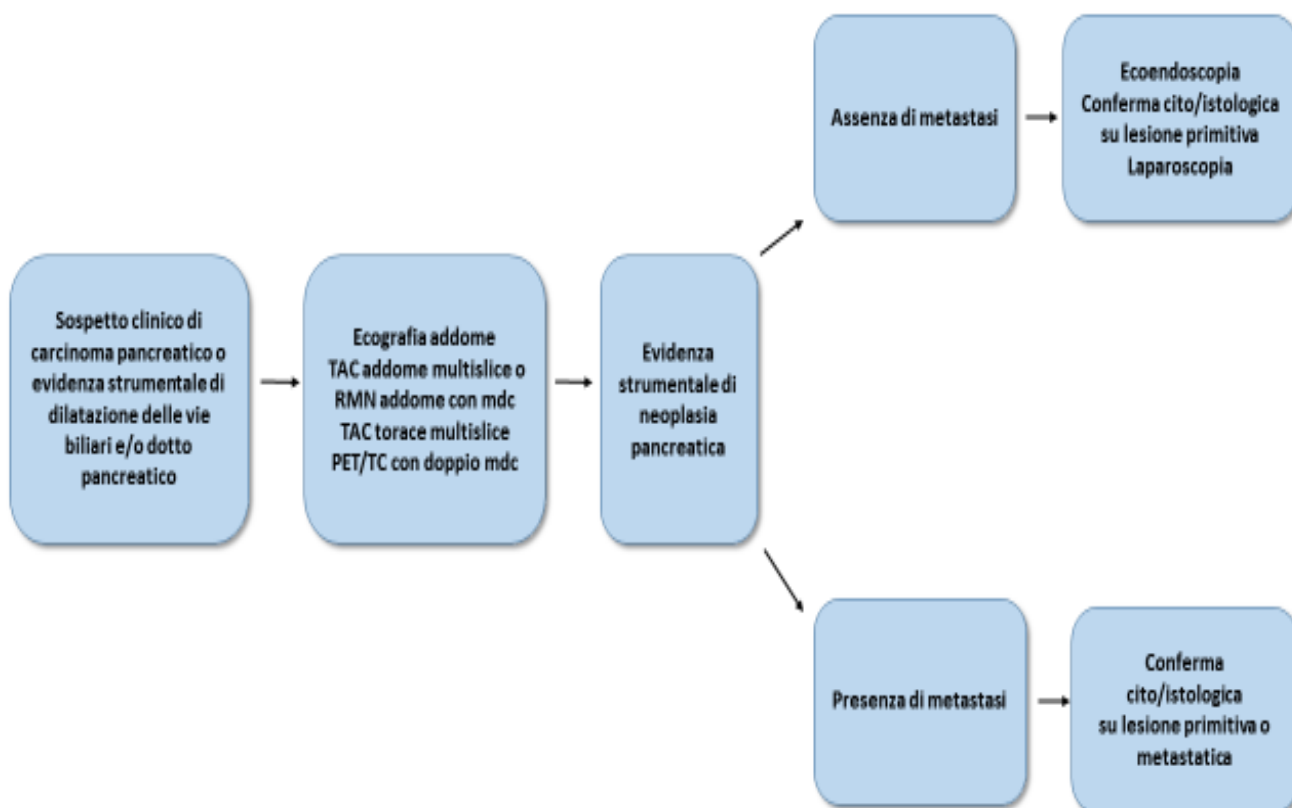


Figura 1. Percorso diagnostico in casi di sospetto clinico di neoplasia pancreatica

Tabella 2. Percorso stadiativo-assistenziale per tumore del pancreas

<p>Malattia resecabile</p>	<p>Anamnesi ed esame obiettivo Emocromo e routine ematochimica Marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9-GICA) TC torace- addome e pelvi con mdc Ecoendoscopia con biopsie o ecografia pancreatica con biopsie Valutazione anatomopatologica comprendente l'istotipo Counseling oncogenetico se sospetta ereditarietà Counseling oncofertilità, se pazienti in età fertile con necessità di trattamenti antitumorali Counseling psicologico Supporto nutrizionale <u>Esami di II livello in casi selezionati e/o sintomatici:</u> RMN addome con mdc Colangio-RMN</p>
<p>Malattia borderline e localmente avanzata</p>	<p>Anamnesi ed esame obiettivo Emocromo e routine ematochimica Marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9-GICA, Ca 125) TC torace- addome e pelvi con mdc Ecoendoscopia con biopsie o ecografia pancreatica con biopsie Valutazione anatomopatologica comprendente l'istotipo Counseling oncogenetico se sospetta ereditarietà Counseling oncofertilità, se pazienti in età fertile con necessità di trattamenti antitumorali Counseling psicologico Supporto nutrizionale Valutazione del dolore e terapia antalgica Valutazione angiologica Valutazione diabetologica e/o internistica <u>Esami di II livello in casi selezionati e/o sintomatici:</u> RMN addome con mdc 18 FDG-PET total body Colangio RMN ed eventuale posizionamento di stent</p>
<p>Malattia metastatica</p>	<p>Anamnesi ed esame obiettivo Emocromo e routine ematochimica Marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9-GICA, Ca 125) TC torace- addome e pelvi con mdc Ecoendoscopia con biopsie o ecografia con biopsie su lesione pancreatica o lesione metastatica se più facilmente</p>

	<p>aggredibile</p> <p>Valutazione anatomopatologica comprendente l'istotipo</p> <p>Counseling oncogenetico se sospetta ereditarietà</p> <p>Counseling oncofertilità, se pazienti in età fertile con necessità di trattamenti antitumorali</p> <p>Counseling psicologico</p> <p>Supporto nutrizionale</p> <p>Valutazione del dolore e terapia antalgica</p> <p>Valutazione angiologica</p> <p>Valutazione diabetologica e/o internistica</p> <p><u>Esami di II livello in casi selezionati e/o sintomatici:</u></p> <p>RMN addome con mdc</p> <p>RMN encefalo</p> <p>18 FDG-PET total body</p> <p>Colangio RMN ed eventuale posizionamento di stent palliativo</p>
--	---

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA PANCREATICA ACCERTATA ED IN FASE PRECOCE

Solo il 20% dei pazienti presenta una malattia potenzialmente suscettibile di resezione chirurgica alla diagnosi e la sopravvivenza globale a 5 anni dalla chirurgia non supera il 20%. Nella figura 2 e nella figura 3 è rappresentato il percorso per tumore del pancreas localizzato, in conformità alle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate (AIOM, ESMO, NCCN).

Le figure professionali di riferimento nell'ambito del percorso saranno rappresentate dall'Oncologo Medico, dal Chirurgo Generale dedicato al trattamento dei tumori pancreatici, dal Radioterapista e dal Gastroenterologo. Il trattamento chirurgico andrà eseguito nei centri di II livello della Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello.

L'intervento chirurgico dovrà essere programmato dal medico specialista membro del GOM entro 20-30 giorni successivi al completamento della fase diagnostico-stadiativa. La diagnosi istologica

definitiva del tumore dovrà essere disponibile entro 14 giorni dall'intervento. Successivamente il Case-Manager o il medico specialista coinvolto nel GOM di patologia prenoteranno entro 7 giorni la visita per la definizione del percorso di cura. Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni lavorativi, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura e follow-up. L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire entro 10 settimane dall'intervento chirurgico.

In considerazione della complessità del trattamento del/della paziente affetto/a da neoplasia del pancreas, tutti i pazienti con questa diagnosi devono effettuare:

- consulenza nutrizionale,
- counseling psicologico,
- counseling genetico con eventuali analisi genetiche nel caso in cui si sospetti una patologia ereditaria,
- counseling di oncofertilità, soprattutto nei pazienti in età fertile che necessitino di trattamenti antitumorali
- valutazione chirurgica o anestesiológica per l'eventuale necessità di posizionamento di adeguato accesso venoso centrale e periferico nei pazienti che necessitino di trattamenti antitumorali.

L'accesso venoso centrale sarà quindi posizionato da personale dedicato in centri di I e II livello prima dell'inizio del trattamento. L'infermiere Case-Manager o il medico specialista coinvolto nel GOM provvederà all'organizzazione e prenotazione di tutte le visite necessarie dopo la diagnosi di tumore del pancreas e prima di intraprendere il trattamento oncologico.

Il rapporto con il Nutrizionista dedicato, il gastroenterologo e lo psiconcologo sarà effettuato in modo continuativo durante il successivo periodo del trattamento e di follow-up del/della paziente, mentre il chirurgo o anestesista con il compito di impiantare l'accesso venoso (o il personale infermieristico dedicato presso gli ambulatori di posizionamento PICC di pertinenza oncoematologica) si occuperanno delle eventuali complicanze legate alla gestione dell'accesso venoso centrale stesso (es. infezioni), della diagnosi ed del trattamento di queste ultime con un tempo di

attesa massimo per la prima visita dopo l'insorgenza della complicanza di 3 giorni e con un tempo di reimpianto di accesso venoso, in caso di rottura, fuoriuscita, infezione o dislocazione dei dispositivi di 7-14 giorni (con le dovute eccezioni legate al singolo caso). Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza. In caso di recidiva il/la paziente sarà opportunamente rivalutata dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico. Tale percorso sarà modificato nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

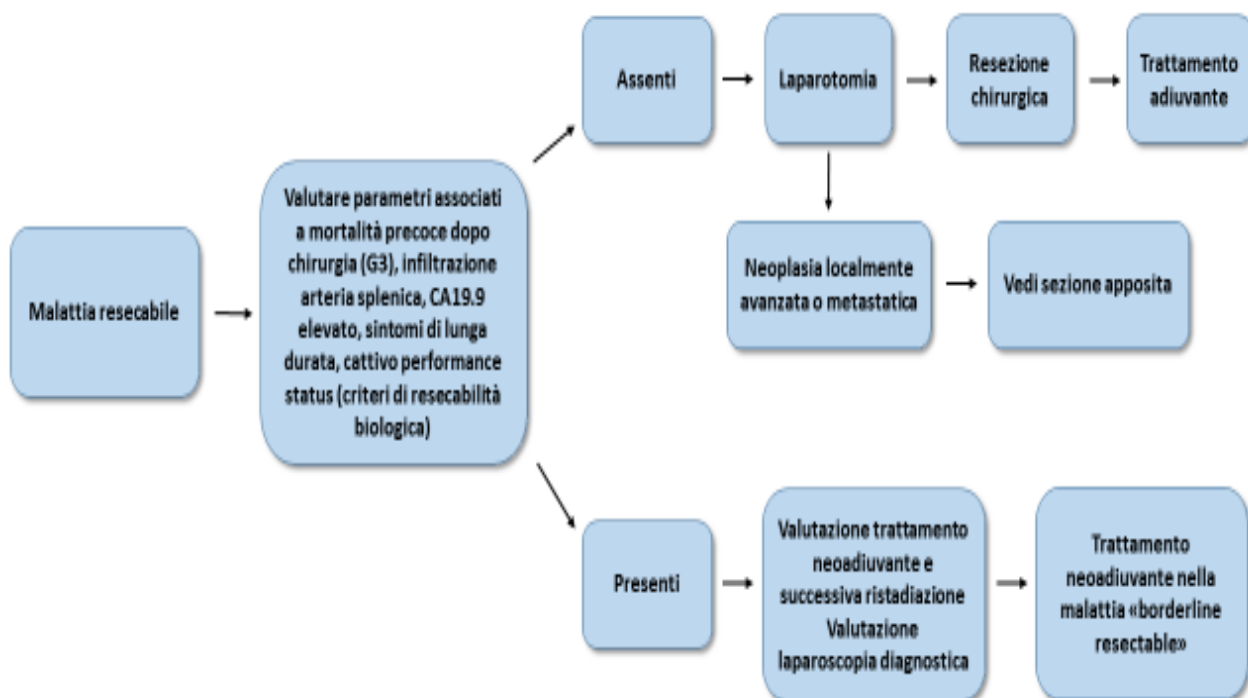


Figura 2. Percorso terapeutico globale per tumore del pancreas localizzato

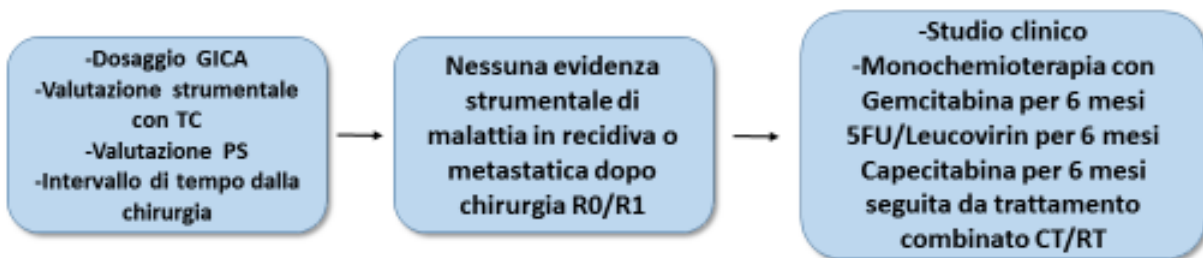


Figura 3. Percorso terapeutico adiuvante per tumore del pancreas localizzato

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA PANCREATICA ACCERTATA BORDERLINE RESECTABLE ED IN FASE AVANZATA

In caso di tumore pancreatico accertato in fase borderline resecabile o localmente avanzato, è indispensabile una corretta e attenta valutazione della potenziale resecabilità della neoplasia:

- i pazienti con tumore potenzialmente resecabile sia da un punto di vista chirurgico sia da un punto di vista biologico, dovranno essere sottoposti al trattamento chirurgico primario;
- i pazienti con tumore pancreatico potenzialmente resecabile chirurgicamente, ma non biologicamente (elevato Ca 19.9 alla diagnosi, G3, paziente sintomatico) o con tumore

localmente avanzato saranno, invece, sottoposti a trattamento chemioterapico primario o chemio-radioterapico (neoadiuvante) e successivamente a rivalutazione di malattia

E' necessario che il/la paziente sia inquadrato nel suo complesso fin dal momento della diagnosi nell'ambito dell'ambulatorio dedicato afferente al GOM per patologia, scoraggiando le valutazioni specialistiche isolate a causa della complessità della patologia. Le figure professionali coinvolte nella valutazione pre-trattamento e nella rivalutazione saranno l'oncologo medico, il radiologo, il chirurgo ed il radioterapista.

Il GOM dovrà valutare il/la paziente nella sua interezza, considerando sia trattamenti standard sia l'inserimento in protocolli clinici per farmaci innovativi, sempre dopo aver discusso con il paziente e tenendo conto delle sue volontà e possibilità. Inoltre, Il GOM dovrà valutare la sintomatologia del paziente e supportarlo nella palliazione della sintomatologia correlata mediante supporto nutrizionale, counseling psiconcologico, counseling genetico in caso si sospetti una patologia ereditaria, supporto antalgico e l'esecuzione di interventi chirurgici o endoscopici a scopo palliativo; tali visite dovranno essere svolte entro e non oltre i 7 giorni dalla prenotazione.

Sarà compito del Case Manager del GOM la prenotazione delle consulenze presso gli ambulatori dedicati afferenti al GOM stesso. Per l'impianto e la gestione degli accessi venosi centrali e periferici, vedi disposizioni nel paragrafo precedente (percorso terapeutico per persone con neoplasia pancreatica in stadio precoce).

Il trattamento chirurgico andrà eseguito nei centri di II livello della Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello. L'intervento chirurgico dovrà essere programmato dal medico specialista membro del GOM entro 20-30 giorni successivi al completamento della fase diagnostico-stadiativa. La diagnosi istologica definitiva del tumore dovrà essere disponibile entro 14 giorni dall'intervento. Successivamente il Case-Manager o il medico specialista coinvolto nel GOM di patologia prenoteranno entro 7 giorni la visita per la definizione del percorso di cura. Nel caso in cui la procedura sia condotta in un centro esterno, sarà cura del paziente o del MMG o di altro specialista di riferimento prenotare una nuova visita, che sarà erogata entro 7 giorni lavorativi, per consentire al GOM la definizione del successivo percorso di cura e follow-up. L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire entro 10 settimane dall'intervento chirurgico.

Nel caso in cui la chirurgia non sia fattibile in prima istanza il/la paziente dovrà essere indirizzato a un trattamento chemioterapico e/o chemio-radioterapico entro e non oltre le 3 settimane dalla visita effettuata dal GOM per la definizione del percorso di cura del paziente.

In caso di mancata risposta ai trattamenti a scopo neoadiuvante (chemioterapia e/o chemio-radioterapia) sia nel caso di malattia localmente avanzata che in caso di malattia metastatica, il paziente seguirà le stesse indicazioni dei casi di malattia metastatica.

Si riporta nelle figure 4, 5 e 6 il percorso terapeutico per persone affette da neoplasia pancreaticca potenzialmente resecabile e localmente avanzata. I percorsi indicati sono stati costruiti in base alle raccomandazioni presenti nelle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate, e saranno modificati secondo la loro evoluzione.

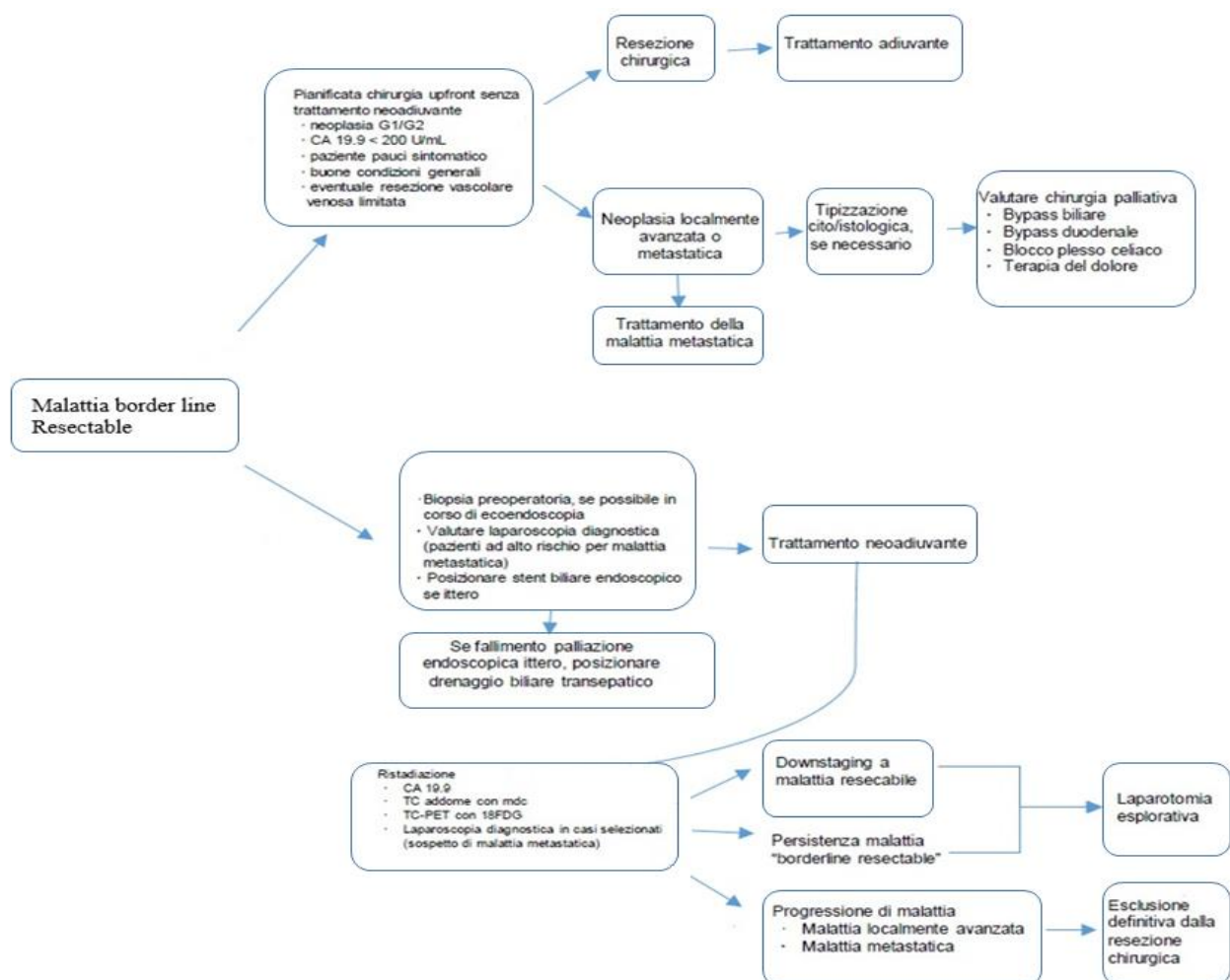


Figura 4. Percorso terapeutico-assistenziale per pazienti con tumore del pancreas con resecabilità borderline

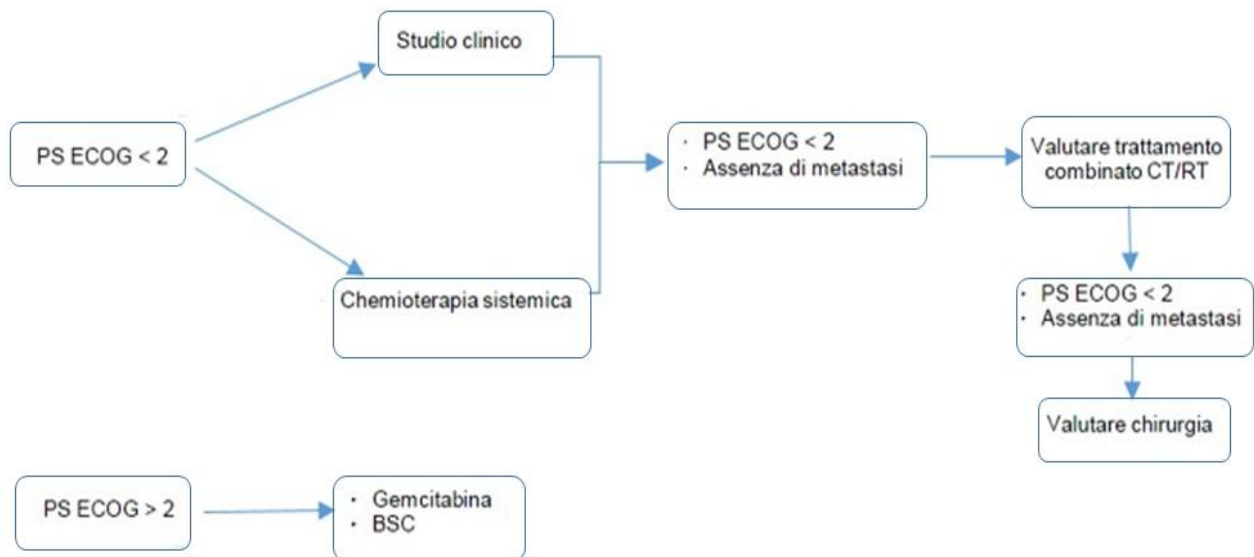


Figura 5. Percorso terapeutico-assistenziale per pazienti con tumore del pancreas localmente avanzato

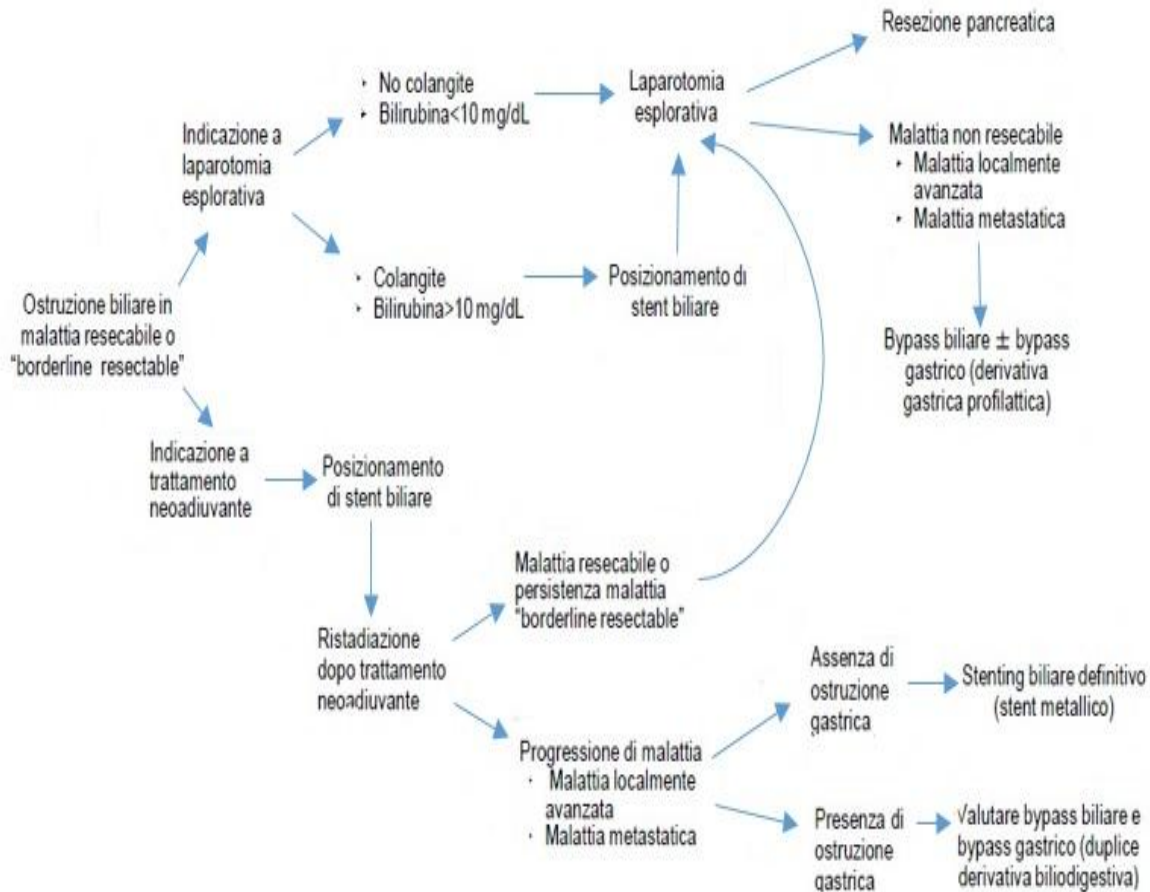


Figura 6. Percorso terapeutico-assistenziale per pazienti con ostruzione biliare per tumore del pancreas resecabile o potenzialmente resecabile

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA PANCREATICA ACCERTATA IN FASE METASTATICA

Si riporta nella figura 7 il percorso terapeutico per persone affette da neoplasia pancreaticata metastatica. Il percorso indicato è stato costruito in base alle raccomandazioni presenti nelle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate, e sarà modificato secondo la loro evoluzione.

Più del 50% dei pazienti affetti da carcinoma pancreatico esocrino riceve la diagnosi quando la malattia è già in una fase metastatica con una sopravvivenza mediana di 4-6 mesi dalla diagnosi in assenza di una terapia specifica.

La maggior parte dei/delle pazienti affette da neoplasia pancreaticata presenta un significativo corteo sintomatologico che accompagna l'evoluzione della malattia e che comprende dolore, nausea e vomito, astenia, anoressia, dimagrimento, ittero, disturbi dell'alvo, anemia e malessere generale. Per queste ragioni, il tumore del pancreas è una patologia ad alto bisogno di cure simultanee.

La chemioterapia è il trattamento di scelta nei pazienti con tumore metastatico alla diagnosi o progredito dopo trattamento adiuvante. L'inizio della chemioterapia dovrà avvenire entro e non oltre le 3 settimane dalla presa in cura del paziente da parte del GOM. La durata della terapia può essere decisa su base individuale, tenendo conto della volontà del/della paziente, del suo PS, della finalità del trattamento, della tossicità e della risposta osservata.

I pazienti in progressione dopo una prima linea di trattamento e che mantengono buone condizioni generali (ECOG PS 0-1) dovrebbero ricevere un trattamento sistemico di seconda linea, standard o nell'ambito di studi clinici.

Il GOM dovrà valutare la sintomatologia del/della paziente e supportarlo/a nella palliazione dei sintomi mediante un rapporto nutrizionistico continuativo, un counseling psiconcologico, un counseling genetico in caso si sospetti una patologia ereditaria, un supporto antalgico e l'esecuzione di interventi chirurgici derivativi o endoscopici palliativi come in caso di ittero ostruttivo. Tale scopo sarà raggiunto mediante l'attivazione da parte del Case Manager del GOM o del medico specialista coinvolto nel GOM, di consulenze presso gli ambulatori dedicati presso l'UOC di Nutrizione clinica, servizio di psico-oncologia, UOC Genetica medica, UOC anestesiology e terapia del dolore afferenti al GOM stesso, e che dovranno essere effettuate entro 7 giorni dalla richiesta. Il rapporto con il nutrizionista dedicato, il gastroenterologo, il palliativista e lo psico-oncologo prevedrà contatti e visite continuative durante il successivo periodo del trattamento, con cadenza decisa di volta in volta dallo specialista. In questi pazienti, inoltre, la gestione multidisciplinare di sintomi dovuti a ostruzione biliare e ad occlusione digestiva è di fondamentale importanza non solo per il mantenimento di una accettabile qualità di vita, ma anche per poter effettuare un eventuale trattamento chemioterapico. Il trattamento dell'ostruzione biliare o duodenale può essere eseguito per via endoscopica o chirurgica in strutture di II livello dedicate,

in quanto la chirurgia palliativa per il cancro del pancreas non è una chirurgia minore. Dopo il posizionamento di uno stent biliare per via endoscopia o, come seconda scelta, per via transepatica, il/la paziente dovrà continuare ad essere seguito dal GOM per il monitoraggio ed il trattamento precoce delle complicanze legate a tale intervento. In considerazione dell'urgenza del trattamento, il paziente potrà afferire a strutture di primo soccorso territoriali se non disponibile un accesso in urgenza alla struttura di appartenenza (Figura 8).

Per i pazienti che necessitano l'impianto e la gestione degli accessi venosi centrali e periferici vedi disposizioni nel paragrafo precedente (percorso terapeutico per persone con neoplasia pancreaticata in stadio precoce).

I pazienti con malattia metastatica in scadute condizioni generali, candidati solo a terapia palliativa e in cui l'aspettativa di vita è di pochi mesi, devono comunque essere valutati dal GOM per un eventuale posizionamento di stent biliare, duodenale e o per chirurgia derivativa per la palliazione dei sintomi quali ittero e ostruzione gastro-dodenale.

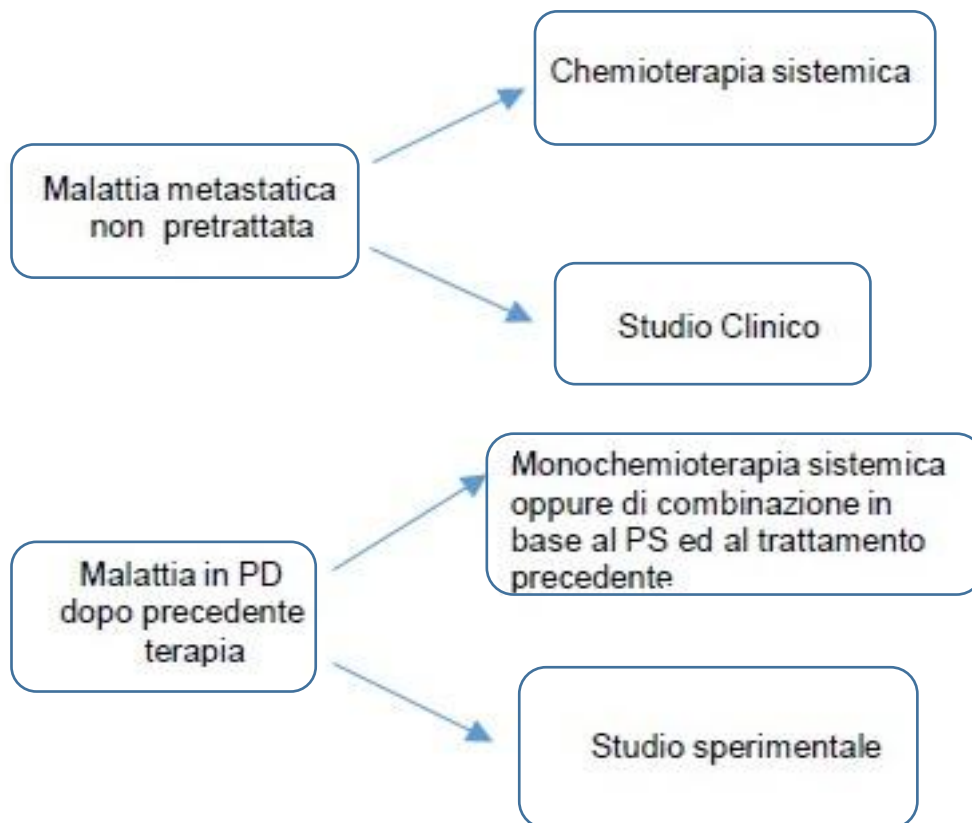


Figura 7. Percorso terapeutico-assistenziale per pazienti con tumore del pancreas metastatico

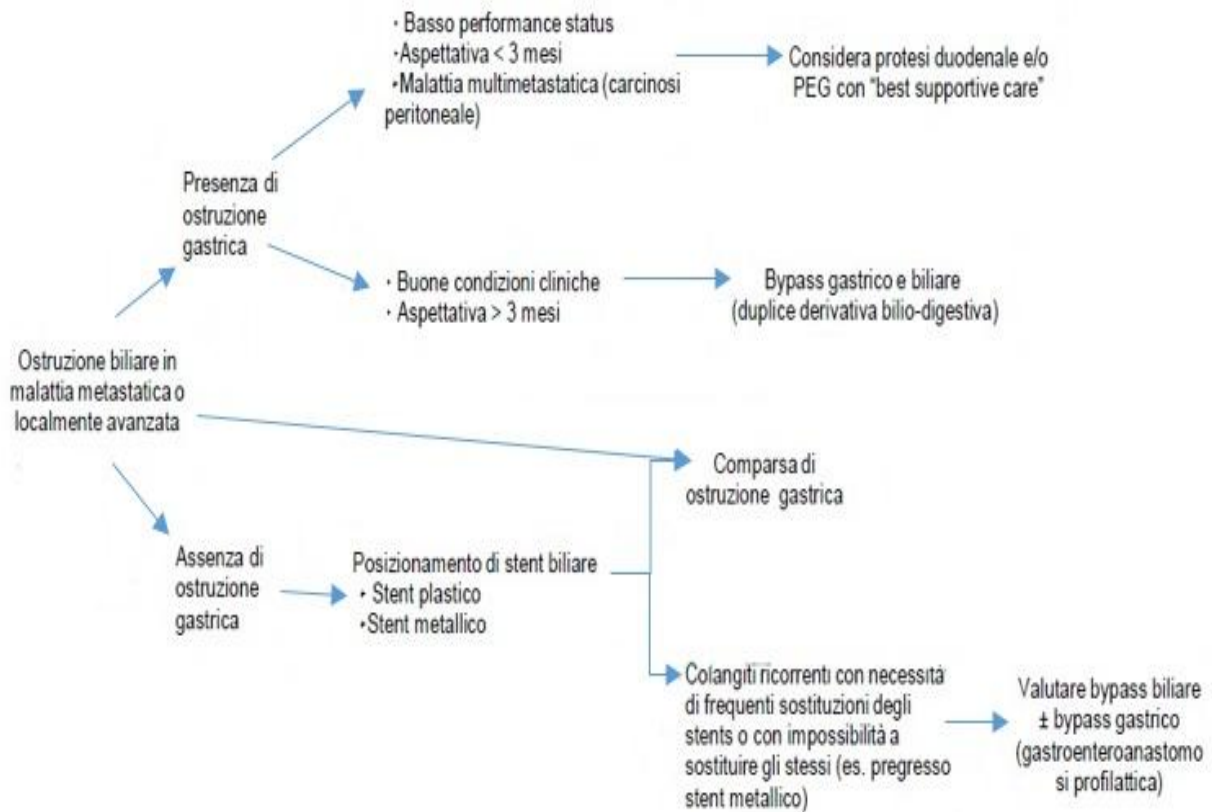


Figura 8. Percorso terapeutico-assistenziale per pazienti con ostruzione biliare e tumore del pancreas localmente avanzato non operabile o metastatico

FOLLOW-UP PER PAZIENTE CON NEOPLASIA PANCREATICA PREGRESSA

Qualora la malattia sia suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale per i successivi 10 anni ai fini sia dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (tabella 3), sia della presenza di complicanze legate all'intervento chirurgico. Ad oggi, non esistono programmi di follow-up standardizzati. In caso di recidiva il/la

paziente sarà opportunamente rivalutato/a dal GOM al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali. Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati e le principali linee guida per la gestione della patologia.

Tabella 3. Scheda di follow-up nei pazienti trattati per neoplasia pancreaticata

Procedura	Timing
<u>Per il primo anno</u>	
- Esame clinico	Ogni 3-4 mesi
- Esami ematochimici e Ca19.9	
- TC Torace-addome con mdc alternata con Ecografia addome e Rx torace	
<u>Dal secondo al quinto anno</u>	
- Esame clinico	Ogni 6 mesi
- Esami ematochimici + Ca 19.9	
- TC Torace-addome con mdc alternata con Ecografia addome e Rx torace	
<u>Dopo il quinto anno</u>	
- Esame clinico	Ogni 6 mesi
- esami ematochimici e Ca19.9	
- TC Torace-addome con mdc alternata con Ecografia addome e Rx torace	
Gestione delle complicanze	Identificazione di problematiche postchirurgiche correlate all'alimentazione ed al supporto nutrizionale
Procedure non raccomandate	Scintigrafia ossea; TC-PET solo nei casi in cui ci sia TC/RMN negative o dubbie per esiti cicatriziali correlati all'intervento chirurgico

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per le neoplasie del pancreas avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, l'intervento chirurgico, qualora possibile, o la conferma cito/istologica sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto cito/istologico dovrà essere disponibile **entro 15 giorni dalle procedure biottiche o dall'intervento chirurgico**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campania.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per il carcinoma dello stomaco



In tabella 1 sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** gastrico.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica
	Volontari (se presenti)	Servizio Civile- Associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi medici	UOC Oncologia medica
	Dirigenti di I livello	
ASSISTENZA	Oncologi medici-Dirigenti di I livello	UOC Oncologia medica Ambulatorio
	Psiconcologo (ove presente)	Day Hospital
	Assistenti in formazione (nelle strutture universitarie o in rete formativa)	Ricovero ordinario
	<i>Rete Interna ai Centri della Rete Oncologica Campana o Esterna ai Centri</i>	Personale infermieristico
	Farmacisti	UOC Oncologia medica
	Personale infermieristico	Unità di manipolazione di chemioterapici Antineoplastici U.M.A.C.A./U.F.A.
	Personale dedicato	UOC Chirurgia Generale UOC Cito/Istopatologia UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Gastroenterologia UOC Endoscopia digestiva UOC Radioterapia UOC di Nutrizione Clinica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Anestesiologia per posizionamento CVC e terapia del dolore

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso Diagnostico/Stadiativo per paziente con sospetta neoplasia gastrica
- Percorso Terapeutico per paziente con neoplasia gastrica accertata ed in fase precoce
- Percorso Terapeutico per paziente con neoplasia gastrica accertata ed in fase avanzata
- Follow-up per paziente con patologia gastrica pregressa

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA GASTRICA.

I tumori dello stomaco sono asintomatici nelle fasi iniziali (earlygastriccancer) e solo tardivamente possono manifestarsi con sintomi e segni per lo più aspecifici, che sono spesso causa di un ritardo diagnostico, in quanto trattati come patologie gastriche benigne (gastrite, ulcera gastrica). Donne ed uomini di almeno 18 anni con sospetto clinico di neoplasia dello stomaco (es. calo ponderale, anoressia, epigastralgia refrattaria ai comuni trattamenti, disfagia, ematemesi, sarcofobia, melena, anemizzazione cronica con astenia e pallore, comparsa di tumefazioni linfonodali sospette) dovranno afferire, opportunamente indirizzate dal proprio MMG o altro medico specialista di riferimento, presso un centro oncologici di II livello per la valutazione del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale gastrica. Il/la paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso l'ambulatorio dedicato alla patologia. L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami laboratoristici, radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi, in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. In caso di mancanza di tale figura di coordinamento, tale incarico sarà ricoperto periodicamente da un medico afferente al GOM. (Figura 1)

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il/la paziente sarà indirizzato/a all'inquadramento del problema da parte del MMG.

I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso.

Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, il/la paziente sarà sottoposta agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, riportati in tabella 2, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, ESMO), sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico. Tali esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della Presa in Carico.

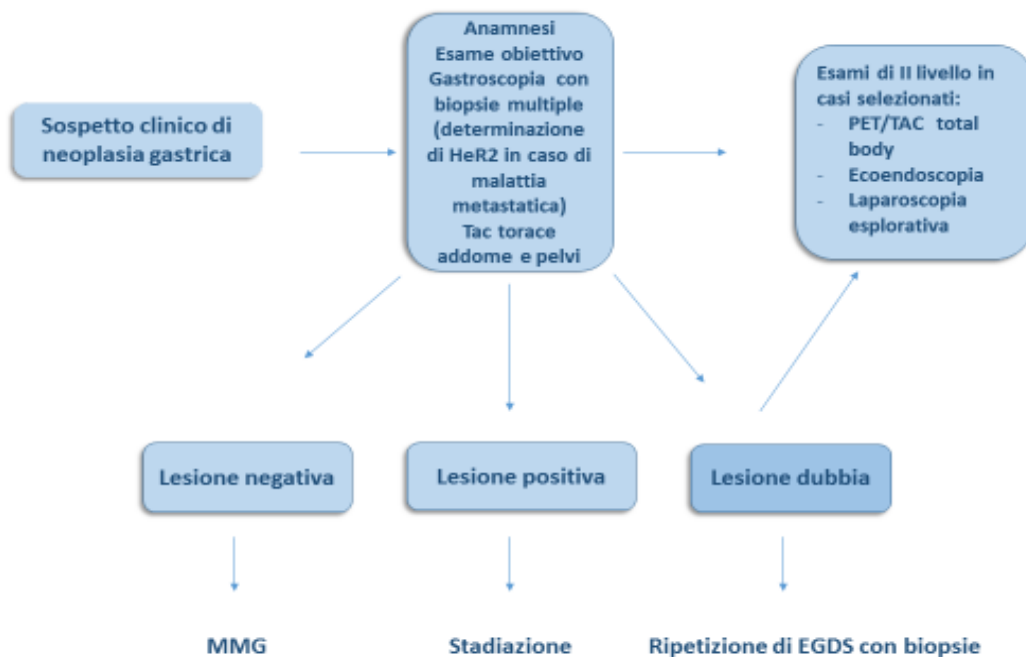


FIGURA 2. Percorso diagnostico in casi di sospetto clinico di neoplasia gastrica

Tabella 2. Percorso stadiativo-assistenziale per tumore dello stomaco

<p>Malattia localizzata</p>	<p>Anamnesi ed esame obiettivo Emocromo e routine ematochimica Marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9) TC torace- addome e pelvi con mdc EGDS o Ecoendoscopia con biopsie multiple Valutazione anatomopatologica comprendente l'istotipo Consuelling oncogenetico se sospetta ereditarietà Consuellingoncofertilità, se pazienti in età fertile con necessità di trattamenti antitumorali Consuelling psicologico Supporto nutrizionistico <u>Esami di II livello in casi selezionati e/o sintomatici:</u> RMN addome con mdc Scintigrafia ossea total body 18 FDG-PET total body</p>
<p>Malattia localmente avanzata</p>	<p>Anamnesi ed esame obiettivo Emocromo e routine ematochimica Marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9, Ca 125) TC torace- addome e pelvi con mdc EGDS o Ecoendoscopia con biopsie multiple Valutazione anatomopatologica comprendente l'istotipo e la determinazione dello stato di Her-2 Consuelling oncogenetico se sospetta ereditarietà Consuellingoncofertilità, se pazienti in età fertile con necessità di trattamenti antitumorali Consuelling psicologico Supporto nutrizionistico</p>

	<p>Valutazione del dolore e terapia antalgica <u>Esami di II livello in casi selezionati e/o sintomatici:</u> RMN addome con mdc RMN encefalo Scintigrafia ossea total body 18 FDG-PET total body</p>
Malattia metastatica	<p>Anamnesi ed esame obiettivo Emocromo e routine ematochimica Marcatori tumorali (CEA, Ca 19.9, Ca 125) TC torace- addome e pelvi con mdc EGDS o Ecoendoscopia con biopsie multiple Valutazione anatomopatologica comprendente l'istotipo e la determinazione dello stato di Her-2 Consuelling oncogenetico se sospetta ereditarietà Consuellingoncofertilità, se pazienti in età fertile con necessità di trattamenti antitumorali Consuelling psicologico Supporto nutrizionistico Valutazione del dolore e terapia antalgica <u>Esami di II livello in casi selezionati e/o sintomatici:</u> RMN addome con mdc RMN encefalo Scintigrafia ossea total body 18 FDG-PET total body</p>

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA GASTRICA ACCERTATA ED IN FASE PRECOCE

La terapia del tumore dello stomaco differisce a seconda che la malattia si presenti alla diagnosi in fase precoce o in fase avanzata. Si riporta in tabella 3 il percorso per tumore dello stomaco in fase non metastatica, in conformità alle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate (AIOM, ESMO, NCCN). Tali trattamenti saranno modificati, pertanto, secondo la loro evoluzione. Le figure professionali di riferimento nell'ambito del percorso saranno almeno rappresentate dall'Oncologo Medico, dal Chirurgo Generale dedicato al trattamento dei tumori del tratto gastro-esofageo alto e dal Radioterapista. Il trattamento chirurgico andrà eseguito nei centri di II della Rete Oncologica per garantire elevati standard di qualità. La gestione medica e radioterapica andrà effettuata nei centri di I e II livello.

In considerazione della complessità del trattamento del paziente affetto da neoplasia dello stomaco, tutti i pazienti affetti da neoplasie gastriche alla diagnosi devono essere sottoposti a consulto nutrizionistico con eventuale integrazione nutrizionale, counselling psicologico, counselling genetico con eventuali analisi genetiche nel caso si sospetti una patologia ereditaria, counselling di oncofertilità, soprattutto nei pazienti giovani che necessitino di trattamenti antitumorali. L'eventuale valutazione chirurgica o anestesologica per il posizionamento di adeguato accesso venoso centrale o periferico (laddove non disponibile presso un ambulatorio dedicato nella UOC di Oncoematologia) nei pazienti che necessitino di trattamenti antitumorali. L'accesso venoso centrale sarà quindi posizionato da personale dedicato in centri di I e II livello prima dell'inizio del trattamento. L'infermiera del GOM provvederà alla organizzazione e prenotazione di tutte le visite necessarie dopo la diagnosi di tumore dello stomaco e prima di intraprendere il trattamento. Il rapporto con il Nutrizionista dedicato e lo psicooncologo saranno rapporti continuativi durante il trattamento, mentre il chirurgo o anestesista con il compito di impiantare l'accesso venoso (o il personale infermieristico dedicato presso gli ambulatori di posizionamento PICC di pertinenza oncoematologica) si occuperanno delle eventuali complicanze legate alla gestione dell'accesso venoso centrale stesso (es. infezioni), alla diagnosi ed al trattamento di queste ultime con un tempo di attesa massimo per la prima visita dopo l'insorgenza della complicanza di 3 giorni e con un tempo di reimpianto di accesso venoso, in caso di rottura, fuoriuscita, infezione o dislocazione dei dispositivi di 7 giorni (con le dovute eccezioni legate al singolo caso). In caso di pazienti non

operabili per patologie concomitanti e che presentino disfagia, sarà valutata dal GOM la possibilità di posizionamento di endoprotesi.

Tabella 3. Percorso terapeutico per tumore dello stomaco non metastatico

Stadio	Trattamento
Tis-T1a, N0	Chirurgico: <ul style="list-style-type: none"> - Resezione endoscopica mucosale (EMR) oppure - Dissezione endoscopica sottomucosale (ESD) in caso di tumori < 20 mm, G1, senza invasione vascolare e/o linfatica - Gastrectomia R0, totale o subtotale distale in base alla sede della neoplasia con linfadenectomia D1-D2 e ricostruzione alla Roux (da preferire rispetto alla Billroth)
T1b, N0	Chirurgico: <ul style="list-style-type: none"> - Gastrectomia R0, totale o subtotale distale in base alla sede della neoplasia con linfadenectomia D2 e ricostruzione alla Roux (da preferire rispetto alla Billroth)
≥ T2 o N+	Trattamenti integrati: <ul style="list-style-type: none"> - Polichemioterapiaperioperatoria e chirurgia - Radiochemioterapia preoperatoria nelle forme giunzionali in pazienti con buon performance status (PS) - Chirurgia seguita da monochemioterapia adiuvante o da chemioradioterapia adiuvante in caso di resezioni R1 (residuo microscopico) o linfadenectomia < D2. Tale opzione è da riservare a pazienti non trattati in fase preoperatoria, in quanto sono sempre preferibili i trattamenti preoperatori.
Paziente non resecabile per contrindicazioni	Medico: <ul style="list-style-type: none"> - Chemioradioterapia - Chemioterapia esclusiva

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON NEOPLASIA GASTRICA ACCERTATA ED IN FASE AVANZATA

Si riporta in tabella 4 il percorso terapeutico per persone affette da neoplasia gastrica in fase localmente avanzata o metastatica. I percorsi indicati sono stati costruiti in base alle raccomandazioni presenti nelle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate, e saranno modificati secondo la loro evoluzione.

La chemioterapia rappresenta l'opzione terapeutica di riferimento per i pazienti con carcinoma gastrico localmente avanzato o metastatico. In caso di tumore localmente avanzato, è indispensabile una corretta e attenta valutazione della potenziale reseccabilità della neoplasia: i pazienti con tumore localmente avanzato, ma potenzialmente operabile, infatti, saranno sottoposti a polichemioterapia di conversione preoperatoria con rivalutazioni strumentali ogni IV cicli di trattamento al fine di valutarne l'operabilità. Le figure professionali coinvolte nella valutazione pre-trattamento e nella rivalutazione saranno principalmente l'Oncologo medico, il radiologo, il medico nucleare ed il Chirurgo. In caso di non risposta al trattamento o di malattia localmente avanzata, ma mai operabile alla diagnosi, il paziente verrà sottoposto ad un trattamento chemioterapico (vedi malattia metastatica).

In caso di tumore metastatico alla diagnosi, oggi è mandatoria la valutazione istologica dello stato dell'iperespressione del recettore Her-2 mediante tecnica immunohistochimica e di ibridazione in situ nei casi di dubbia positività (2+). Tale valutazione deve necessariamente essere effettuata presso centri di anatomia patologica accreditati nell'ambito di strutture di I livello ed il risultato dovrà essere disponibile entro 7 giorni lavorativi dalla richiesta, salvo difficoltà tecniche caso specifiche. Il risultato, in ogni caso, dovrà essere disponibile prima dell'inizio del trattamento di I linea. Il GOM valuterà il paziente nella sua interezza, considerando sia trattamenti standard sia l'inserimento in protocolli clinici per farmaci innovativi, sempre dopo aver discusso con il paziente e tenendo conto delle sue volontà e possibilità. Inoltre, il GOM dovrà valutare la sintomatologia del paziente e supportarlo nella palliazione dei sintomi mediante un rapporto nutrizionistico continuativo, un counselling psiconcologico, un counselling genetico in caso si sospetti una patologia ereditaria, un supporto antalgico e l'esecuzione di interventi chirurgici o endoscopici palliativi in caso di sanguinamenti o stenosi serrate. Tale scopo sarà raggiunto

Terapia antalgica

Chemioterapia di II linea in pazienti con performance status (PS) 0-1 in progressione dopo una I linea di trattamento.

Valutare l'inserimento in trials clinici

Chemioterapia di III linea in pazienti con performance status (PS) 0-1 in progressione dopo una II linea di trattamento.

Valutare l'inserimento in trials clinici

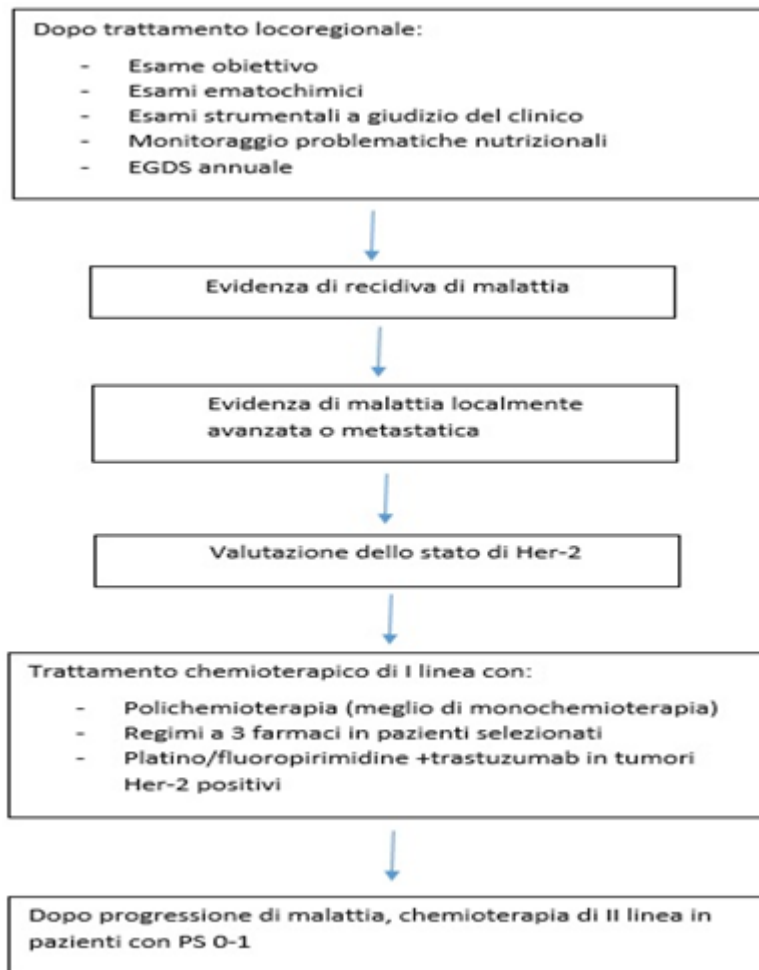
FOLLOW-UP PER PAZIENTE CON PATOLOGIA GASTRICA PREGRESSA

Qualora la malattia fosse suscettibile di trattamento chirurgico radicale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare del caso, il/la paziente rientrerà in un adeguato percorso di follow-up clinico-strumentale per i successivi 10 anni ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza (vedi Figura 3 e tabella 5) e della presenza di complicanze legate all'intervento chirurgico (es. anemia, dumping syndrome). Ad oggi, non esistono programmi di follow-up standardizzati. In caso di recidiva il/la paziente sarà opportunamente rivalutato/a dall'Oncologo Medico al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico, in accordo a quelle che saranno le più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali. Tali percorsi saranno modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati e le principali linee guida per la gestione della patologia.

Tabella 5. Scheda di follow-up nei pazienti trattati per neoplasia gastrica

	Timing	Follow-up
0-2 anni	Ogni 3-4 mesi	<ul style="list-style-type: none">- Visita clinica- Esami ematochimici- EGDS ogni anno; TC total body con mdc ogni anno; Ecografia addome ogni 6 mesi- Esami strumentali da eseguire su necessità clinica
3-5 anni	Ogni 6 mesi	<ul style="list-style-type: none">- Visita clinica- Esami ematochimici- EGDS ogni 2 anni; TC total body con mdc ogni anno; Ecografia addome ogni 6 mesi- Esami strumentali da eseguire su necessità clinica
> 5 anni	Ogni anno	<ul style="list-style-type: none">- Esami strumentali da eseguire su necessità clinica- Follow-up da effettuare presso ambulatori specialistici o presso MMG

Figura 3. Percorso in caso di recidiva durante follow-up per carcinoma gastrico



Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore dello stomaco avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campana
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, l'intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico dovrà essere disponibile **entro 15 giorni dalle procedure biotiche o dall'intervento chirurgico**.
- Il *Case Manager* incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, la paziente presso altre Istituzioni appartenenti alla Rete Oncologica Campana.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente al CORPUS, sarà cura del *Case Manager* recuperare il referto e prenotare **entro 7 giorni** dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 28 giorni** dall'intervento chirurgico.

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Tumore del Rene



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
**Sant'Anna
e San Sebastiano**
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
ospedaliera
universitaria
Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

In tabella sono riportate le figure professionali ed Unità Operative Complesse (UOC) o Semplici (UOS) deputate all'accoglienza, Presa in Carico ed Assistenza nell'ambito del **GOM** rete.

ACCOGLIENZA	Personale infermieristico	UOC Oncologia Medica/Urologia
	Case Manager	Identificato nell'ambito del GOM
	Volontari (se presenti)	Servizio civile - altre associazioni
PRESA IN CARICO	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi Oncologi	UOC Urologia
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Urologi Oncologi	UOC Urologia
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Psiconcologi	Ambulatorio
	Assistenti in Formazione (nelle	Day Hospital
	<i>Rete Interna ai centri</i>	Ricovero Ordinario
	<i>della Rete</i>	
<i>Oncologica</i>		
<i>Campana o esterna</i>	Personale infermieristico	
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)
	Personale Dedicato	UOC Oncologia Medica UOC Urologia UOC Anatomia Patologica UOC Genetica/Farmacogenomica UOC Radiodiagnostica UOC Medicina Nucleare UOC Terapie Palliative

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo del paziente con sospetta neoplasia renale
- Percorso terapeutico della neoplasia renale localizzata
- Percorso terapeutico della neoplasia renale avanzata
- Follow up

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO DEL PAZIENTE CON SOSPETTA NEOPLASIA RENALE

Il tumore del rene è , in Italia, il settimo per frequenza e costituisce il 2-3% di tutte le neoplasie dell'uomo con maggiore incidenza nel sesso maschile. Oltre il 90% dei tumori renali si sviluppano dal parenchima (adenocarcinoma), di questi l'istotipo più comune è il carcinoma renale a cellule chiare (70-80% dei casi), seguito dal carcinoma renale papillare (10-15%), carcinoma cromofobo (5%), dei dotti collettori e sarcomatoide. Meno del 10% insorge dalla pelvi renale o dall'uretere (carcinomi a cellule di transizione o uroteliali).

Anamnesi familiare

Fattori di rischio ben definiti sono rappresentati da: fumo di tabacco, obesità, ipertensione arteriosa, la malattia cistica renale e l'esposizione occupazionale a cancerogeni chimici. Esistono forme definite familiari che indicano per i parenti di primo grado di pazienti con tumore del rene un rischio raddoppiato di sviluppare la stessa neoplasia. Una piccola quota di tumori si manifesta anche in alcune sindromi genetiche: in particolare nei pazienti con sindrome di Von Hippel Lindau, nei quali è frequente l'insorgenza di tumore a cellule chiare e il carcinoma renale ereditario papillare, molto frequente nella leiomiomatosi ereditaria e nella sindrome di Birt-Hogg-Dubé.

Anamnesi personale

La maggior parte dei tumori renali rimane asintomatica fino agli stadi tardivi di malattia. Più del 50% dei tumori renali sono scoperti incidentalmente in corso di imaging non-invasivo eseguite per sintomi aspecifici o per altre malattie addominali. La triade classica: dolore al fianco, macroematuria e massa addominale palpabile , è rara e correlata con malattia avanzata ad istologia

aggressiva. Nel caso in cui si presentino i segni clinici sopra citati, il paziente deve rivolgersi all'urologo oncologo. Sindromi paraneoplastiche sono presenti in circa il 30% dei tumori renali sintomatici. Alcuni dei pazienti sintomatici hanno sintomi correlati alle metastasi, come dolore osseo o tosse persistente.

Esame obiettivo

L'esame obiettivo ha un ruolo limitato nella diagnosi di tumore renale. Tuttavia vi sono alcuni reperti che devono attivare una tempestiva valutazione radiologica, tra cui: la presenza di una massa addominale palpabile, una linfadenomegalia laterocervicale palpabile, l'insorgenza di edema mono o bilaterale degli arti inferiori.

Laboratorio

I dati di laboratorio utili sono: la creatinina serica, il filtrato glomerulare stimato, l'emocromo, la VES, la funzione epatica, la fosfatasi alcalina, la latticodeidrogenasi, il calcio serico, i parametri di coagulazione e l'esame delle urine. In caso di masse renali centrali o che invadano il sistema collettore, citologia urinaria e valutazione endoscopica sono indicate per escludere una neoplasia uroteliale. La valutazione della funzione renale mediante scintigrafia renale è utile in caso di funzione renale compromessa in base ai valori di creatinina e GFR stimato, in caso di rene solitario o di tumori renali multipli bilaterali e in pazienti con grave comorbidità in cui sia prevedibile un futuro deterioramento della funzione renale.

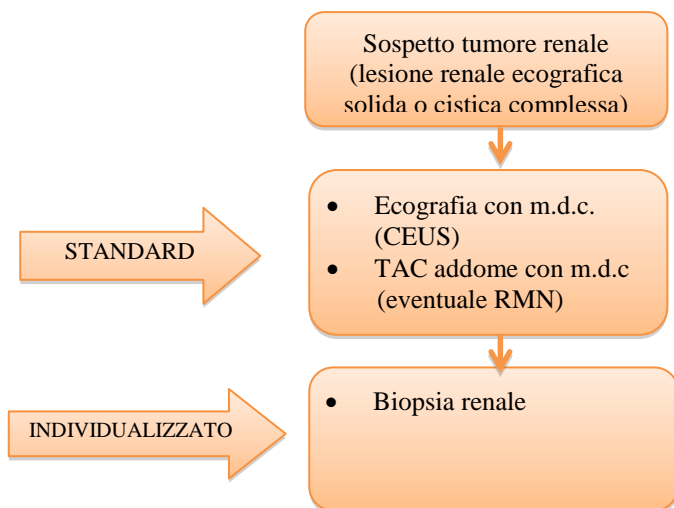
Diagnostica per immagini

Ecografia renale

L'esame strumentale attraverso il quale viene più frequentemente diagnosticata una neoplasia renale in assenza di segni/sintomi specifici, è l'ecografia. In presenza di una formazione renale di tipo cistico con setti interni o di una formazione nodulare ipoecogena, l'ecografia di base deve essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico (CEUS) che consente di differenziare le formazioni vascolarizzate, suggestive di una neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate come le cisti semplici o quelle a contenuto ecogeno di tipo proteinaceo o ematico. Le lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico possono essere anche caratterizzate mediante il ricorso alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN).

L'esecuzione di una biopsia renale eco-guidata o TC-guidata è oggi considerata una procedura diagnostica di *routine* nella caratterizzazione delle masse renali di dubbia natura o non suscettibili di approccio chirurgico; il timore di un aumentato rischio di complicazioni emorragiche o di colonizzazione neoplastica lungo il tratto bioptico appartengono oramai al passato (*vedi flow chart*).

DIAGNOSI



Stadiazione pre-operatoria

La conferma della diagnosi di tumore del rene comporta il successivo step che lo specialista (oncologo/urologo) deve effettuare (Tabella 1). La PET/TC (tomografia ad emissione di positroni) non è attualmente raccomandata nella diagnosi in quanto la scarsa avidità del carcinoma renale a cellule chiare per il glucosio, attribuisce alla metodica un rischio elevato di falsi negativi e ad oggi, il suo utilizzo nel carcinoma renale non è giustificato.

Tabella 1. Esami per la stadiazione

Test	Raccomandazioni
TC torace con e senza m.d.c.	
Scintigrafia ossea o RNM colonna	In pazienti sintomatici*
TC/RMN cerebrale	In pazienti sintomatici *

* in caso di sintomatologia ossea e/o cerebrale

Per la stadiazione del carcinoma renale si fa generalmente riferimento al sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer, VII versione, 2010 e successive integrazioni (Tabella 2-3), specificando se si tratta di una stadiazione clinica basata sull'imaging (cTNM) oppure patologica dopo intervento (pTNM).

Tabella 2. Classificazione TNM del carcinoma renale (settima edizione- revisione 2010)

T primario (T)	
Tx	Il tumore primitivo non può essere determinato
T0	Assenza di tumore primitivo
T1	Tumore con dimensione maggiore uguale o inferiore a 7 cm, limitato al rene
T1a	Tumore con dimensione maggiore uguale o inferiore a 4 cm, limitato al rene
T1b	Tumore con dimensione maggiore superiore a 4 cm, ma non superiore a 7 cm, limitato al rene
T2	Tumore con dimensione maggiore superiore a 7 cm, limitato al rene
T2a	Tumore con dimensione maggiore superiore a 7 cm, ma inferiore o uguale a 10 cm, limitato al rene
T2b	Tumore con dimensione maggiore superiore a 10 cm, limitato al rene
T3	Tumore che invade i vasi maggiori/il tessuto adiposo perinefrico, ma non attraversa la ghiandola surrenalica omolaterale e la fascia di Gerota
T3a	Tumore che invade la vena renale oppure i suoi vasi segmentari (con fibre muscolari) oppure che invade il tessuto adiposo perirenale o del seno renale ma che non supera la fascia di Gerota
T3b	Tumore che invade la vena cava al di sotto del diaframma
T3c	Tumore che invade la vena cava al di sopra del diaframma o che infiltra la parete della vena cava inferiore
T4	Tumore che supera la fascia di Gerota includendo l'estensione alla ghiandola surrenalica omolaterale
N - Linfonodi regionali	
Nx	Non valutabili i linfonodi regionali
N0	Assenza di metastasi ai linfonodi regionali
N1	Metastasi ad uno linfonodo regionale
N2	Metastasi a più di un linfonodo regionale
Definizione di metastasi a distanza (M)	
MX	Non valutabili le metastasi a distanza
M0	Metastasi a distanza assenti
M1	Metastasi a distanza presenti

Tabella 3. Stadiazione in accordo con la classificazione TNM 2010 (settima edizione- revisione 2010)

STADIAZIONE			
Stadio I	T1	N0	M0
Stadio II	T2	N0	M0
Stadio III	T3	N0	M0
	T1,T2,T3	N1	M0
Stadio IV	T4	Ogni N	M0
	Ogni T	N2	M0
	Ogni T	Ogni N	M1

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA NEOPLASIA RENALE LOCALIZZATA

Chirurgia

L'approccio chirurgico rappresenta l'unico trattamento curativo disponibile nella malattia localizzata. Gli interventi chirurgici per tumore renale dovrebbero essere concentrati in reparti urologici di riferimento. Il numero minimo auspicabile di interventi chirurgici (nefrectomie parziali + nefrectomie radicali) è di 30/anno per Unità operativa di Urologia. La Nefrectomia Radicale consiste nell'asportazione chirurgica del rene neoplastico, con dissezione extrafasciale (esterna alla fascia di Gerota), con accesso primario al peduncolo vascolare e legatura e sezione dell'arteria renale alla emergenza.

L'asportazione del surrene e la linfoadenectomia locoregionale sono modulate di caso in caso.

La chirurgia *Nephron Sparing* consiste nell'asportazione della neoformazione preservando il restante parenchima renale: può essere una *enucleo-resezione* (asportazione della neoformazione con una rima di parenchima sano circostante), o una *enucleazione* (asportazione della neoformazione seguendo il piano di clivaggio della pseudo-capsula), o di una *resezione polare* o *a cuneo* (asportazione della neoformazione assieme a un polo renale o un cuneo di parenchima sano). Laddove si esegue chirurgia Nephron Sparing è necessaria la presenza di un radiologo interventista. La chirurgia renale conservativa laparoscopica trova in questo momento le stesse indicazioni delle tecniche chirurgiche conservative *open* con *outcome* oncologici e complicanze intra-operatorie sovrapponibili e degenza inferiore. Le evidenze sull'impiego del robot (*robot-assisted*) in assistenza alla chirurgia laparoscopica sono limitate. Il paziente è considerato "non candidabile (*unfit*) a chirurgia se in possesso di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- età avanzata
- alto rischio operatorio
- rifiuto da parte del paziente alla chirurgia

In questi casi la sorveglianza attiva potrebbe essere un'opzione da considerare.

Terapia medica

Molti sforzi sono stati fatti negli ultimi 30 anni per sviluppare un'efficace e pragmatica strategia per il trattamento adiuvante del RCC. Il trattamento chemioterapico e la radioterapia non si sono rivelati strategie efficaci nell'approccio terapeutico adiuvante del carcinoma renale a cellule

chiare. I trattamenti più ampiamente studiati e utilizzati in terapia adiuvante, comprendono l'interferone alfa (IFN- α), l'interleuchina 2 (IL-2), usati singolarmente o in combinazione, e i vaccini, sebbene gli studi randomizzati nel *setting* adiuvante non hanno dimostrato alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale. Senza dubbio le attese maggiori nel campo della terapia adiuvante del RCC si concentrano ora sui farmaci a bersaglio molecolare che hanno dimostrato la maggiore efficacia nel *setting* metastatico.

Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con intento curativo al momento della diagnosi, la terapia sistemica neoadiuvante con farmaci a bersaglio molecolare può essere presa in considerazione al fine di permettere la sotto-stadiazione del tumore primario e la riduzione di fattori pro-angiogenetici circolanti quali presupposti per la fattibilità e la radicalità chirurgica.

PERCORSO TERAPEUTICO DELLA NEOPLASIA RENALE AVANZATA

Il paziente può arrivare all'Oncologo inviato dal Medico di Medicina Generale, dall'Urologia e da altre Unità Operative come Medicina interna e Chirurgia generale oppure a seguito di accesso in Pronto Soccorso per sintomi acuti. Nel caso dell'Urologia, la diagnosi di malattia metastatica può avvenire sia in un paziente precedentemente operato e seguito in follow-up post-operatorio che in un paziente al primo riscontro di massa renale.

Si stima che circa il 40-50% di tutti i pazienti con carcinoma renale sviluppano malattia metastatica, a volte già presente alla diagnosi (circa 20% dei casi) oppure negli anni successivi al trattamento locale, fino anche a oltre 30 anni dalla diagnosi.

Salvo i pazienti con localizzazioni singole potenzialmente resecabili che possono guarire con il trattamento chirurgico, il carcinoma renale metastatico è considerato non guaribile in quanto in tutti gli studi condotti con i trattamenti sistemici attuali (inibitori tirosin chinasi, mTOR inibitori, anticorpi anti VEGF) il tasso di remissione completa duratura è molto basso, con una sopravvivenza mediana che in studi recenti ha superato i 30 mesi.

Esistono svariati sistemi di classificazione prognostica per il paziente con tumore renale metastatico, fra cui il più recente è il modello di HENG, basato sulla presenza dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:

- Performance status secondo Karnofsky uguale o inferiore a 80,
- Tempo intercorso fra diagnosi e comparsa di metastasi inferiore a 12 mesi,
- Ipercalcemia (calcemia corretta su livelli di albumina),
- Anemia (emoglobina inferiore al valore normale),
- Neutrofilia (neutrofili superiori al valore normale),
- Piastrinosi (piastrine superiori al valore normale).

I pazienti a buona prognosi (nessun fattore di rischio), intermedia (da 1 a 2 fattori) o sfavorevole (3 o più fattori) hanno una mediana di sopravvivenza stimata di 43.2, 22.5 e 7.8 mesi, rispettivamente. Questo algoritmo prognostico mantiene la sua validità anche nei pazienti che iniziano una seconda linea di trattamento sistemico, con mediana di sopravvivenza di 35.8, 16.6, e 5.4 mesi, rispettivamente.

Le principali opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica sono rappresentate dai trattamenti sistemici oncologici, integrati ove possibile con trattamenti chirurgici (sul tumore primitivo e/o sulle metastasi) e loco-regionali (radioterapia, termoablazione, crioablazione, etc).

In considerazione della molteplicità di opzioni e di specialisti coinvolti, l'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da carcinomi del rene. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni specifiche del singolo individuo, oltre a garantire l'accesso a tutte le opzioni di cura disponibili indipendentemente dal primo specialista che vede il paziente.

La strategia di cura del tumore del rene è multimodale (figure coinvolte: oncologo ed urologo).

Essa dipende dallo **stadio di malattia** (localizzata o avanzata), dall'**istologia del tumore** (cellule chiare vs altri istotipi), dalla **categoria di rischio** (favorevole 0 criteri, intermedio 1-2 criteri, sfavorevole >2 criteri) **fattori prognostici di Heng** (performance status sec Karnofsky < 80%, livello di emoglobina < limite inferiore del range di normalità, calcio plasmatico corretto > limite superiore del range di normalità, periodo dalla diagnosi al trattamento < 1 anno, conta assoluta dei neutrofili > limite superiore del range di normalità, conta piastrinica > limite superiore del range di normalità).

Chirurgia

Qualora il tumore renale si manifesti all'esordio in fase metastatica, in genere si ritiene indicato procedere comunque alla rimozione chirurgica del tumore primitivo quando fattibile. Pazienti con Performance Status scaduto, esteso carico di malattia sistemica in vari organi, o gravi comorbidità, traggono minore beneficio dalla nefrectomia con conseguente ritardo nell'inizio della terapia sistemica; in questi casi è preferibile iniziare un trattamento sistemico (previa biopsia) e rivalutare l'ipotesi chirurgica in caso di risposta e miglioramento clinico. Pazienti sintomatici per il tumore primitivo (ematuria e/o dolore) hanno indicazione più stringente alla nefrectomia allo scopo di controllare i sintomi. Pazienti con uno o pochi siti di malattia metastatica (soprattutto se a sede polmonare), con risposta duratura al trattamento sistemico, possono essere valutati per resezione chirurgica della malattia metastatica, possibilmente sempre con intento di radicalità oncologica. Pazienti metastatici alla diagnosi non candidabili a nefrectomia oppure pazienti che sviluppano sospette lesioni metastatiche dopo un pregresso intervento per tumore renale possono essere candidati ad eseguire una biopsia per conferma istologica e, se possibile, definizione dell'istotipo.

Terapia medica

Gli obiettivi principali del trattamento sono quelli di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, di migliorare la qualità della vita e di prolungare la sopravvivenza. I farmaci più frequentemente utilizzati oggi sono gli agenti antiangiogenici a somministrazione orale (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, cabozantinib) oppure l' m-TOR inibitore (everolimus). Altre opzioni sono rappresentate dai farmaci a somministrazione endovenosa temsirolimus (m-TOR inibitore) e bevacizumab (anticorpo anti-VEGF, registrato in associazione ad Interferone-alfa somministrato per via sottocutanea), entrambi questi farmaci sono attualmente raramente impiegati. L'uso dell'Interleuchina 2 oggi non è più raccomandato in relazione allo sfavorevole rapporto rischio/beneficio, mentre interessante è l'ingresso dei nuovi farmaci immunologici anti PD1 o PD-L1 (nivolumab). L'introduzione dei farmaci biologici e immunologici nell'armamentario terapeutico del carcinoma renale metastatico (mRCC) ha determinato notevoli risultati in termini di efficacia ma ha anche documentato una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali che meritano una corretta gestione al fine di preservare la qualità di vita del paziente e permettere la continuità di cura. Un controllo proattivo degli effetti collaterali permette di massimizzare l'*outcome* clinico.

La scelta del trattamento (tipo di farmaco, ed eventualmente altre terapie) viene stabilito in base a:

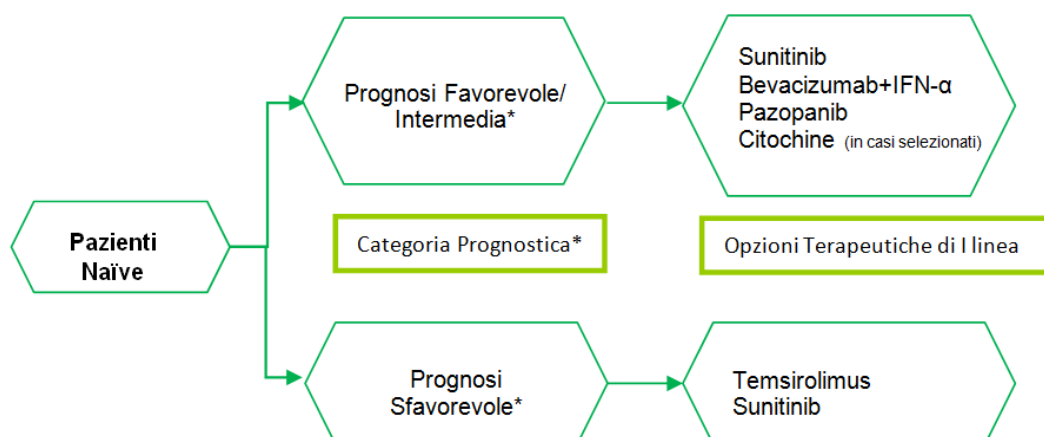
- andamento ed estensione della malattia metastatica,
- caratteristiche istologiche e molecolari di malattia,
- classe prognostica di Heng (oppure secondo il modello precedente di Motzer),
- presenza e intensità di sintomi legati alla malattia,
- condizioni generali e autonomia funzionale del paziente,
- comorbidità ed età del paziente,
- terapia farmacologica concomitante,
- risposta e tolleranza ai trattamenti precedenti,
- preferenza del paziente in relazione ai possibili effetti collaterali attesi dei diversi agenti,
- disponibilità di trial clinico.

Poichè la malattia metastatica non ha un andamento univoco, in casi selezionati può essere indicato posticipare l'inizio delle terapie sistemiche ed effettuare un secondo controllo clinico/radiologico a distanza di circa 3 mesi per valutare la velocità di evoluzione della malattia.

I pazienti candidabili ad attesa terapeutica hanno in genere una o più delle seguenti caratteristiche:

- Lungo intervallo libero dalla nefrectomia
- Basso carico di malattia/unico organo coinvolto
- Bassa velocità di crescita delle lesioni (< 10% in 4 mesi)
- Assenza di sintomi legati alla malattia
- Paziente in grado di comprendere vantaggi e rischi dell'attesa terapeutica

L'algoritmo terapeutico per le terapie sistemiche registrate nel carcinoma renale è il seguente:

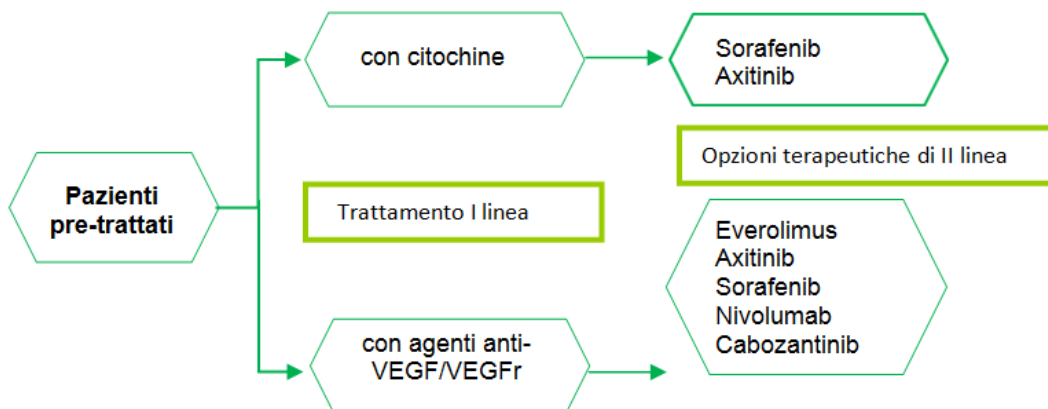


(*) I fattori individuati dal Memorial Sloan Kettering Center (MSKC) o criteri di Motzer di seguito riportati stratificano i pazienti in tre categorie prognostiche (prognosi favorevole, intermedia e sfavorevole):

Performance Status sec Karnofsky	< 80%
Emoglobina (Hb)	< limite inferiore del <i>range</i> di normalità
Lattato deidrogenasi (LDH)	> 1,5volte il limite superiore del <i>range</i> di normalità
Calcio	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno

Categoria Prognostica	Numero di fattori
Favorevole	0
Intermedia	1-2
Sfavorevole	3-5

TRATTAMENTO MEDICO DI II LINEA DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA A CELLULE RENALI IN FASE METASTATICA



FOLLOW UP

Gli scopi del programma di follow-up dopo trattamento chirurgico con intento curativo sono:

- monitorare la funzionalità renale ed eventuali complicanze post chirurgiche
- evidenziare l'eventuale progressione di malattia
- promuovere l'aderenza a programmi di screening previsti dal Servizio Sanitario Regionale.

Non vi è un consenso riguardo il tipo di indagini, la periodicità e la durata del follow-up. Oltre alla visita clinica ed al controllo di emocromo e funzione renale, la metodica radiologica di riferimento nel follow-up è la TC torace-addome con mdc, ma nella valutazione rischio-beneficio vanno considerati i rischi legati all'esposizione alle radiazioni ionizzanti e i danni renali da uso del mdc, soprattutto nei pazienti a basso rischio di recidiva e nei pazienti con alterata funzionalità renale. La radiografia del torace e l'ecografia addominale sono esami alternativi anche se con minore sensibilità. La scintigrafia ossea, la TC encefalo, la Risonanza Magnetica e la PET/TC non sono raccomandate per uso routinario nel follow-up ma solo come accertamenti di secondo livello.

La maggior parte delle recidive compaiono nei primi 24 mesi dall'intervento, durante i quali vi è concordanza sull'eseguire controlli radiologici semestrali almeno nei pazienti a rischio intermedio/alto. Le recidive tardive (oltre 5 anni dopo la chirurgia) sono poco frequenti ma spesso si presentano come malattia localizzata suscettibile di trattamento chirurgico. Per questo motivo, sono stati proposti controlli clinici e radiologici anche senza limite di durata; non vi sono tuttavia evidenze di un beneficio di sopravvivenza con programmi di follow-up intensivi e/o prolungati.

Le linee guida pubblicate (EAU, AIOM) propongono quindi di diversificare il follow-up in base a categorie di rischio (definite sulla base di T, grading, invasione linfonodale, performance status secondo i nomogrammi UISS, Kattan, Sorbellini etc), tenendo anche in considerazione le condizioni del paziente e la disponibilità di alternative terapeutiche (Tabella 4). Il follow-up del paziente sottoposto a trattamento chirurgico con intento curativo è eseguito dall'urologo in collaborazione con il medico di medicina generale. E' indicato coinvolgere il nefrologo in caso di insufficienza renale.

Tabella 4. Schema di Follow-up adattato alle classi di rischio

RISCHIO	TRATTAMENTO	6 MESI	1 ANNO	2 ANNI	3 ANNI	4 ANNI	5 ANNI	< 5 ANNI
BASSO	Nefrectomia parziale o radicale (no terapie ablative)	Ecografia addominale	TC torace e addome con mdc	Ecografia addominale	TC torace e addome con mdc	Ecografia addominale	TC torace e addome con mdc	STOP
INTERMEDIO	Nefrectomia parziale o radicale o terapie ablative	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	Ecografia	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC ogni 2 anni
ALTO	Nefrectomia parziale o radicale o terapie ablative	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC torace e addome con mdc	TC ogni 2 anni

Referenza: Ljungberg B, Bensalah K, Bex A, et al: Guidelines on renal cell carcinoma. European Association of Urology 2015

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM) ed internazionali (ESMO, NCCN, EAU).

Tempi di presa in carico

- Il primo accesso al GOM per tumore del rene avverrà tramite prenotazione effettuata dal MMG o altro medico specialista attraverso il sistema informatico della Rete Oncologica Campania.
- La prima visita da parte del GOM che prende in carico il paziente sarà erogata **entro 7 giorni lavorativi**.
- Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici **almeno una volta a settimana**.
- **Entro ulteriori 15 giorni** dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza istologica non fosse stata eseguita prima della Presa in Carico da parte del GOM, intervento chirurgico sarà effettuato **entro i 30 giorni successivi** alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Il referto istologico sarà disponibile **entro 15 giorni dall'intervento**.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa il GOM definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico **entro 7 giorni**; se ritenuto opportuno il CORP/CORPUS farà riferimento alla Rete Oncologica per una *second opinion*.
- L'inizio di un'eventuale terapia sistemica prevista dovrà avvenire **entro 40 giorni**.



CONSENSUS REGIONALE CAMPANO SULLA GESTIONE DELL'EMESI NELLE NEOPLASIE SOLIDE



– Coordinatori

Sandro Pignata - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Marilena Di Napoli - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli

– Segretario scientifico

Massimo Di Maio - Dipartimento di oncologia Università degli Studi di Torino

– Referente SIFO

Piera Maiolino - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli

– Estensori

Paolo Ascierio - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Francesco Caponigro - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Michelino De Laurentiis - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Giacomo Carteni - A.O.R.N. "A. Cardarelli" Napoli
Fortunato Ciardiello - A.O.U.P. SUN Catt. Oncologia Medica Napoli
Bruno Daniele - A.O. "G. Rummo" Benevento
Sabino De Placido - A.O.U.P. "Federico II" Catt. Oncologia Medica Napoli
Marilena Di Napoli - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Valeria Forestieri - A.O.U.P. "Federico II" Napoli
Cesare Gridelli - A.O.R.N. "S. Giuseppe Moscati" Avellino
Giovanni Pietro Ianniello - P.O. "A.O.R.N. S. Anna e S. Sebastiano" Caserta
Vincenzo Montesarchio - A.O.R.N. Ospedale dei Colli Napoli
Alessandro Morabito - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Stefano Pepe - A.O. "S. Giovanni di Dio e Ruggi D'Aragona" Salerno
Francovito Piantedosi - A.O.R.N. Ospedale dei Colli Napoli
Sandro Pignata - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli

– Hanno condiviso e approvato il documento

Gaetano Apice - INT IRCCS "Fondazione G. Pascale" Napoli
Enrico Barbato - P.O. "G. Moscati" Aversa
Giuseppe Barberis - P.O. Evangelico Villa Betania Napoli
Alfonso D'Arco - P.O. "A. Tortora" Pagani
Salvatore Del Prete - P.O. "S. Giovanni di Dio" Frattamaggiore
Ester Di Palma - P.O. "S. Maria della Misericordia" Sorrento
Antonio Febbraro - Ospedale Fatebenefratelli Benevento
Geppino Genua - P.O. "S. Ottone Frangipane" Ariano Irpino
Pasquale Incoronato - P.O. "S. Giuliano" Giugliano
Nicola Lambiase - P.O. "G. Fucito" Mercato S. Severino
Luigi Leopaldi - P.O. "S. Gennaro" Napoli
Ortensio Letizia - P.O. "Ave Gratia Plena" S. Felice a Cancelli
Roberto Mabilia - P.O. "Rizzoli" Lacco Ameno Ischia
Laura Pesce - P.O. "S. Luca" Vallo della Lucania
Agata Pisano - P.O. S. Maria delle Grazie Pozzuoli
Carmine Pizza - U.O.C. Oncologia ASL Napoli 3 SUD
Concetta Romano - P.O. "Maresca" Torre del Greco
Benedetto Zannino - P.O. "S. Rocco" Sessa Aurunca

Nonostante i numerosi progressi terapeutici realizzati nella gestione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia negli ultimi anni, la CINV (*Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting*) rimane ancora un problema. Tale difficoltà è in parte attribuibile alla scarsa capacità del clinico di apprezzare questi sintomi, dalla capacità di coglierne gli aspetti meno diretti (esempio è la difficoltà di percepire la nausea, sintomo soggettivo riferito dal paziente) e dalla mancata conoscenza o dalla non applicazione delle Linee Guida.

Questa *consensus* nasce dall'esigenza da parte del clinico di uni-

formare il trattamento dell'emesi al fine di ridurre il sovra e il sottotrattamento.

La prima edizione pubblicata nel 2013 è stata diffusa a tutti gli oncologi e farmacisti campani. Con la nuova edizione, prodotta da un ristretto gruppo di lavoro, e condivisa da tutti i primari di oncologia della Campania, si propone un aggiornamento sulla base dell'evoluzione delle conoscenze e della disponibilità di alcuni nuovi farmaci. La diffusione sarà ampia e auspicabilmente questo volume contribuirà a una maggiore appropriatezza prescrittiva in questo settore.

Sandro Pignata
Marilena Di Napoli

INDICE

1.	Introduzione	9
1.1	Principi di terapia antiemetica	9
1.2	Fattori di rischio per insorgenza di CINV	9
1.3	Strumenti di misura della CINV	10
2.	Potenziale emetogeno dei singoli agenti chemioterapici	13
3.	Opzioni terapeutiche nella gestione dell'emesi	15
3.1	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a elevato potere emetogeno: cisplatino	17
3.2	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a elevato potere emetogeno: regimi AC/EC	19
3.3	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a moderato potere emetogeno	20
3.4	Prevenzione dell'emesi con farmaci chemioterapici a basso e minimo potere emetogeno	21
3.5	Prevenzione dell'emesi da giorni multipli di chemioterapia (dosi basse e ripetute di cisplatino)	22
3.6	Prevenzione dell'emesi anticipatoria	22
3.7	Prevenzione dell'emesi refrattaria e terapia di salvataggio	22
4.	Gestione e costi associati alla profilassi antiemetica	25
5.	Linee Guida CINV AIOM, ASCO e MASCC-ESMO	27
6.	Consensus Regionale CINV nelle neoplasie solide	30
7.	Neoplasie testa collo	31
8.	Neoplasie toraco-polmonari	34
9.	Neoplasie del tratto gastroenterico	38
10.	Neoplasie della mammella	48
11.	Neoplasie uro-ginecologiche	54
12.	Tumori rari	67
13.	Tabelle emesi	76
14.	Bibliografia	79

01 INTRODUZIONE

Circa il 70-80% dei pazienti affetti da neoplasie solide o ematologiche sperimenta la problematica della nausea e del vomito associati ai trattamenti chemioterapici (1). Tali sintomi intervengono spesso in maniera concomitante e rappresentano la più frequente tossicità associata a chemioterapia, tanto da essere considerati, nell'immaginario collettivo, quasi come un suo effetto imprescindibile. Nella maggior parte dei casi sono generalmente autolimitanti, o ben controllati dai trattamenti farmacologici oggi a disposizione. Tuttavia, se non prevenuti e/o controllati nel tempo, possono essere responsabili sia di scarsa *compliance* del paziente al trattamento chemioterapico in atto, tale da limitarne la corretta prosecuzione e/o il completamento, sia di complicanze cliniche potenzialmente severe, che talvolta richiedono cure aggiuntive fino all'ospedalizzazione del paziente, con conseguente marcato impatto sui costi (2). Da un'indagine pubblicata nel 2004, condotta su un elevato numero di pazienti affetti da patologie ematologiche, è emerso come, fra le principali preoccupazioni di chi doveva intraprendere un trattamento chemioterapico, la nausea occupasse un ruolo predominante (3). Una corretta gestione della nausea e del vomito associati ai trattamenti chemioterapici (*chemotherapy-induced nausea and vomiting, CINV*) e l'applicazione delle Linee Guida *evidence-based* permetterebbero un migliore controllo degli stessi, con costi contenuti e scarsi effetti collaterali, cosa che nella pratica clinica spesso non avviene, come dimostrato da un importante studio clinico (4). Sebbene negli ultimi vent'anni il miglioramento dei farmaci a disposizione abbia determinato una riduzione nell'incidenza del vomito, la nausea resta una delle complicanze più frequenti della chemioterapia, con un'incidenza che varia dal 30 al 60% dei pazienti (5).

La CINV rimane pertanto un problema rilevante e deve inoltre essere sempre considerato come un campo aperto di ricerca, dal momento che anche i migliori trattamenti oggi disponibili comunque non consentono il completo controllo nel 100% dei casi. Questo documento, elaborato con il contributo dalla maggior parte delle oncologie campane, rappresenta il consenso sull'impiego dei farmaci antiemetici per i vari schemi di chemioterapia in uso nella Regione, e intende essere un riferimento nella pratica quotidiana per oncologi e farmacisti.

1.1 PRINCIPI DI TERAPIA ANTIEMETICA

Esistono tre differenti tipi di emesi che, avendo caratteristiche diverse, richiedono un approccio profilattico e terapeutico differente.

Si distingue pertanto in:

- **Emesi acuta.** Insorge nelle prime 24 ore dopo la somministrazione del farmaco antitumorale: in alcuni casi, l'emesi è limitata a tale intervallo di tempo, ma in altri si protrae nei giorni successivi.
- **Emesi ritardata.** È definita "ritardata" l'emesi che, indipendentemente da quanto avvenuto nelle prime 24 ore, si verifica a partire da 24 ore dopo la somministrazione della chemioterapia, può persistere per alcuni giorni e a volte fino al ciclo successivo di chemioterapia. È di solito meno intensa dell'emesi acuta, ma può protrarsi per diversi giorni e può condurre il paziente a un ridotto introito di liquidi e cibo, con conseguente peggioramento del *performance status*.
- **Emesi anticipatoria.** Insorge immediatamente prima della somministrazione della chemioterapia in pazienti con pregressa esperienza di emesi acuta o ritardata. La nausea e/o il vomito anticipatori si verificano nel 18-57% dei casi e la nausea risulta più frequente del vomito. Essendo una risposta condizionata, può comparire durante l'infusione della chemioterapia o in particolari situazioni o luoghi che ne scatenino l'insorgenza (struttura ospedaliera, stanza di degenza, ambulatorio del medico, ecc.).

1.2 FATTORI DI RISCHIO PER INSORGENZA DI CINV

I fattori di rischio predisponenti all'insorgenza della CINV possono essere fondamentalmente correlati sia alle caratteristiche del paziente, sia al potere emetogeno degli schemi chemioterapici utilizzati (Tabella 1).

Sono considerati fattori di rischio correlati al paziente (6) :

- Età inferiore ai 50 anni
- Sesso femminile
- Nessuno o scarso consumo di bevande alcoliche (pazienti con una storia di abuso alcolico cronico presentano un maggior controllo di nausea e vomito; pare infatti che l'abuso alcolico renda i diversi recettori coinvolti nel riflesso del vomito meno sensibili all'azione dei farmaci chemioterapici)
- Predisposizione alla cinetosi
- Ansia
- Depressione
- Precedenti episodi di nausea e vomito indotti da chemioterapia.

I fattori di rischio correlati al trattamento sono essenzialmente (6, 7):

INTRODUZIONE

Emetogenicità degli antitumorali o dei regimi impiegati (nausea e vomito aumentano all'aumentare della dose di chemioterapia e con le diverse modalità di somministrazione; per es. l'infusione in bolo o in un breve periodo di tempo del chemioterapico produce un'emesi più importante rispetto a dosi frazionate o in infusione continua)

Dosaggio degli antitumorali

Tabella 1.

Principali fattori determinanti l'insorgenza di nausea e vomito indotti da chemioterapia

Chemioterapia

- Potenziale ematogeno dei farmaci usati
- Dose
- Schema di somministrazione
- Via di somministrazione

Caratteristiche dei pazienti

- Età
- Sesso
- Uso di alcol
- Controllo dell'emesi in precedente chemioterapia

Farmaci antiemetici

- Dose
- Schema di somministrazione
- Combinazioni
- Via di somministrazione

1.3 STRUMENTI DI MISURA DELLA CINV

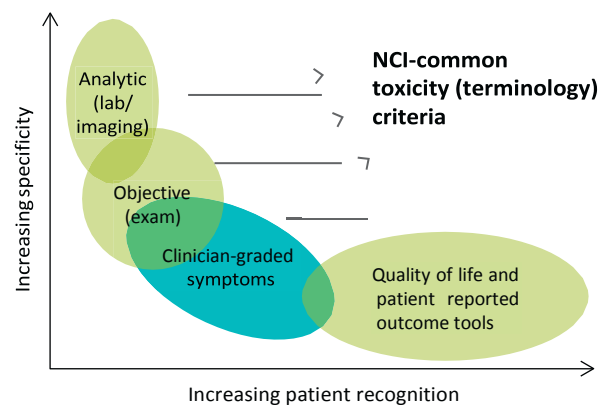
Gli strumenti di misura utilizzati per misurare la CINV sono essenzialmente tre: il CTCAE, il MAT e il RINVR.

Il CTCAE (*Common Toxicity Criteria Adverse Events*) del *National Cancer Institute* (NCI) nella sua versione più recente (versione

4.03 del 2010) è una scala utilizzata dal medico, che consente di graduare il sintomo in maniera semplice e veloce sulla base della presentazione clinica dello stesso. Il limite di tale strumento è legato al fatto che spesso si crea un divario tra la valutazione del sintomo fornita dal clinico e la percezione dello stesso sintomo da parte del paziente (Figura 1) (8).

Figura 1.

Integrazione degli strumenti di valutazione del sintomo



Mod. da (8).

Il MAT (*Multinational Association of Supportive Care in Cancer Antiemesis Tool*) (9) e il RINVR (*Rhode Index of Nausea, Vomiting and Retching*) (10) sono invece strumenti basati sulla possibilità del paziente di auto-riferire il sintomo soggettivo, pertanto permettono di definire in maniera più ampia e completa l'entità del sintomo e possono risultare molto utili al medico per pianificare una terapia antiemetica non solo nell'immediato ma a lungo termine, con un approccio più integrato (Figura 2 e 3).

Figura 2.

Please fill this out the day after chemotherapy on:

Day Month Day of the Week

Nausea and Vomiting
during the first 24 hours after chemotherapy:
(This page refers to the first 24 hours following chemotherapy):

1) In the 24 hours since chemotherapy, did you have any vomiting? Yes No
(Select one)

2) If you vomited in the 24 hours since chemotherapy, how many times did it happen?
(Write the number of times in this box)

3) In the 24 hours since chemotherapy, did you have any nausea? Yes No
(Select one)

4) If you had nausea, please circle or enter the number that most closely resembles your experience.
How much nausea did you have in the last 24 hours?
(Write the number in this box)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None As much as possible

This page asks about the period from the day after to 4 days after chemotherapy.
So it asks about the time after the first 24 hours.

Day Month Day of the Week

Delayed Nausea and Vomiting

5) Did you vomit 24 hours or more after chemotherapy? Yes No
(Select one)

6) If you vomited during this period, on how many days did it happen?
(Write the number of times in this box)

7) Did you have any nausea 24 hours or more after chemotherapy? Yes No
(Select one)

8) If you had nausea, please circle or enter the number that most closely resembles your experience.
How much nausea did you have over this time period?
(Write the number in this box)

0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10
None As much as possible

Da (9).

INTRODUZIONE

Figura 3.

Date Time

Year Month Day A.M/P.M Hour Minute

Rhodes index of nausea, vomiting and retching (6 hours after surgery)										
1. In the last 6 hours, I threw up () times.	7 or more	<input type="checkbox"/>	5-6 times	<input type="checkbox"/>	3-4 times	<input type="checkbox"/>	1-2 times	<input type="checkbox"/>	I did not throw up	<input type="checkbox"/>
2. In the last 6 hours, from retching or dry heaves have felt () distress.	No	<input type="checkbox"/>	Mild	<input type="checkbox"/>	Moderate	<input type="checkbox"/>	Great	<input type="checkbox"/>	Severe	<input type="checkbox"/>
3. In the last 6 hours, from vomiting or throwing up, I have felt () distress.	Severe	<input type="checkbox"/>	Great	<input type="checkbox"/>	Moderate	<input type="checkbox"/>	Mild	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
4. In the last 6 hours, I have felt nauseated or sick at my stomach ().	Not at all	<input type="checkbox"/>	1 hour or less	<input type="checkbox"/>	2-3 hours	<input type="checkbox"/>	4-6 hours	<input type="checkbox"/>	More than 6 hours	<input type="checkbox"/>
5. In the last 6 hours, from nausea/sickness at my stomach, I have felt () distress.	No	<input type="checkbox"/>	Mild	<input type="checkbox"/>	Moderate	<input type="checkbox"/>	Great	<input type="checkbox"/>	Severe	<input type="checkbox"/>
6. In the last 6 hours, each time I threw up I produced a () amount.	Very large (3 cups or more)	<input type="checkbox"/>	Large (2-3 cups)	<input type="checkbox"/>	Moderate (1/2-2 cups)	<input type="checkbox"/>	Small (up to 1/2 cup)	<input type="checkbox"/>	I did not throw up	<input type="checkbox"/>
7. In the last 6 hours, I have felt nauseated or sick at my stomach () times.	7 or more	<input type="checkbox"/>	5-6 times	<input type="checkbox"/>	3-4 times	<input type="checkbox"/>	1-2 times	<input type="checkbox"/>	No	<input type="checkbox"/>
8. In the last 6 hours, I have had periods of retching or dry heaves without bringing anything up () times.	No	<input type="checkbox"/>	1-2 times	<input type="checkbox"/>	3-4 times	<input type="checkbox"/>	5-6 times	<input type="checkbox"/>	7 or more	<input type="checkbox"/>

Da (10).

02 POTENZIALE EMETOGENO DEI SINGOLI AGENTI CHEMIOTERAPICI

La *Consensus Conference* sugli antiemetici del *Multinational Association of Supportive Care in Cancer* (MASCC) e dell'*European Society of Medical Oncology* (ESMO), che si è tenuta a Copenaghen il 28 giugno 2015, ha aggiornato la precedente classificazione (11) dei farmaci antitumorali in base al loro potenziale emetogeno.

Il potenziale emetogeno dei farmaci antitumorali, distinti anche in relazione alla via di somministrazione utilizzata (parenterale o orale), sono stati pertanto classificati in 4 gruppi di rischio, sulla base del rischio percentuale di emesi nella teorica assenza di profilassi (Tabella 2 e 3):

- I **Alto** (rischio di emesi >90%)
- II **Moderato** (tra 30 e 90%)

III **Basso** (tra 10 e 30%)

IV **Minimo** (<10%)

Tale classificazione non considera che di molti farmaci non si conoscono le caratteristiche emetogene (frequenza, intensità, durata, tempo di insorgenza dopo la somministrazione, ecc.) né che l'emesi indotta da un farmaco antitumorale varia anche in base alla sua eventuale combinazione con altri farmaci antitumorali, alla dose, alla durata dell'infusione e ad alcune caratteristiche dei pazienti (quali sesso, età, precedente esperienza di emesi durante la gravidanza, cinetosi, ecc.). Molti dei nuovi farmaci antitumorali sono usati per via orale; in questi casi il loro potenziale emetogeno è stato classificato sull'intero ciclo di terapia e non sulla base di singola somministrazione come per i farmaci per via parenterale.

Tabella 2.

Grado	Agente	Frequenza emesi
Alto	Cisplatino ≥ 50 mg/m ² , Regimi AC o EC (in pz con ca mammella), Carmustina, Ciclofosfamide $>1,500$ mg/m ² , Dacarbazina, Mecloretamina, Streptozocina	>90%
Moderato	Alentuzumab, Azacitidina, Bendamustina, Carboplatino, Clofarabina, Ciclofosfamide $\leq 1,500$ mg/m ² , Citarabina >1 gr/m ² , Daunorubicina, Doxorubicina, Epirubicina ≤ 90 mg/m ² , Idarubicina, Ifosfamide, Irinotecan, Oxaliplatino, Romidepsina, Temozolomide, Thiotepa, Trabectedina	30-90%
Basso	Aflibercept, Belinostat, Blinatumomab, Bortezomib, Brentuximab, Cabazitaxel, Carfilzomib, Catumaxumab, Cetuximab, Citarabina ≤ 1000 mg/m ² , Docetaxel, Doxorubicina liposomiale peghilata, Eribulina, Etoposide, 5-Fluorouracile, Gemcitabina, Ipilimumab, Ixabepilone, Metotrexate, Mitomicina, Mitoxantrone, Paclitaxel-albumina, Paclitaxel, Panitumumab, Pemetrexed, Pertuzumab, Tamsirosolimus, Topotecano, Trastuzumab-emtansine, Vinflunina	10-30%
Minimo	Bevacizumab, Bleomicina, Busulfano, 2-Clorodeossadenosina, Cladribina, Fludarabina, Nivolumab, Ofatumumab, Pembrolizumab, Pixantrone, Pralatrexate, Rituximab, Trastuzumab, Vinblastina, Vincristina, Vinorelbina	<10%

POTENZIALE EMETOGENO DEI SINGOLI AGENTI CHEMIOTERAPICI

Tabella 3.

Grado	Agente	Frequenza emesi
Alto	Exametilmelamina, Procarbazina	>90%
Moderato	Bosutinib, Ceritinib, Crizotinib, Ciclofosfamide, Imatinib, Temozolomide, Vinorelbina	30-90%
Basso	Afatinib, Axitinib, Capecitabina, Dabrafenib, Dasatinib, Everolimus, Etoposide, Fludarabina, Idrutinib, Idelalisib, Lapatinib, Lenalidomide, Olaparib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib, Regorafenib, Sunitinib, Talidomide, Tegafur uracile, Vandetanib, Vorinostat	10-30%
Minimo	Clorambucil, Erlotinib, Gefitinib, Idrossiurea, L-fenilalanina, Melfalan, Metotrexato, Promalidomide, Ruxolitinib, Sorafenib, 6 -Tioguanina, Vemurafenib, Vismodegib	<10%

Ai fini di un'adeguata protezione dall'emesi, è necessario iniziare una profilassi antiemetica prima del trattamento chemioterapico e proseguirla per tutto il periodo di attività emetica dei farmaci chemioterapici utilizzati, considerando d'altra parte che la somministrazione quotidiana di antiemetici non trova indicazione (in quanto rappresenterebbe un sovra-trattamento) per quei farmaci ad assunzione continuativa e caratterizzati da un basso o minimo potere emetogeno (per es. imatinib).

I farmaci antiemetici possono essere somministrati per via orale, rettale, endovenosa o intramuscolare ed è stato dimostrato che la somministrazione per via transdermica, di recente introduzione, rappresenta una via di somministrazione alternativa e ben tollerata impiegabile in tutti quei pazienti che, per diverse ragioni, non riescono ad assumere il farmaco *per os* (per es. pazienti affetti da neoplasie del distretto cervico-facciale) o si dimostrano non complianti alle altre modalità di somministrazione.

In generale la terapia antiemetica si avvale di farmaci con diversi meccanismi di azione combinati tra loro, che sono di seguito elencati:

Antagonisti dei recettori della serotonina (5-HT₃): ondansetron, granisetron, dolasetron, tropisetron e palonosetron si sono dimostrati tutti efficaci nel controllo dell'emesi da chemioterapia (12). Nonostante tutti concordino che i 5-HT₃ antagonisti vadano somministrati in dose singola immediatamente prima della chemioterapia, c'è un'ampia differenza nelle dosi singole approvate per via endovenosa. Negli Stati Uniti la dose approvata di granisetron è di 1 mg rispetto ai 3 mg approvata in Europa, per contro la dose di ondansetron approvata negli Stati Uniti è di 32 mg/die, ben 4 volte più alta rispetto alla dose approvata in Europa (8 mg). Uno studio condotto in Europa ha infatti evidenziato che con dosi superiori di ondansetron si verificava un prolungamento dose-dipendente dell'intervallo QT corretto, che era causa di aritmie potenzialmente pericolose. Per tale motivo gli enti regolatori europei, dal giugno 2012, hanno ridotto la dose singola massima di ondansetron a 16 mg. Nella **Tabella 4** sono riportate le dosi, la via e la modalità di somministrazione dei 5-HT₃ antagonisti. Gli effetti collaterali più frequenti con l'uso di 5-HT₃ antagonisti sono rappresentati dalla cefalea (da lieve a moderata) e dalla costipazione.

Antagonisti del recettore per la neurokinina 1 (NK-1):

aprepitant, fosaprepitant, netupitant e rolapitant (**Tabella 5**) (13, 14). L'aprepitant è stato il primo farmaco tra gli antago-

nisti del recettore per la NK-1 a essere approvato per l'impiego nella pratica clinica, e si è dimostrato efficace nel ridurre sia l'emesi acuta che ritardata, sia con farmaci altamente che moderatamente emetizzanti (15). La modalità di somministrazione dell'aprepitant è orale, alla dose di 125 mg il primo giorno e 80 mg il secondo e terzo giorno (16). Nel 2011 è stato approvato un profarmaco dell'aprepitant, il fosaprepitant (17, 18) che, somministrato per via endovenosa solo al giorno 1, viene convertito in 30 minuti in aprepitant (nello specifico, una dose di 115 mg di fosaprepitant è equivalente a 125 mg di aprepitant, e una dose di 150 mg di fosaprepitant al giorno 1 si è dimostrata di pari efficacia rispetto alle 3 somministrazioni di aprepitant ai giorni 1, 2 e 3). Di recente sviluppo sono due nuovi antagonisti dei recettori NK1: il netupitant (19) (in commercio sotto forma di NEPA, costituito dall'associazione di netupitant 300 mg e palonosetron 0.50 mg) e il rolapitant (20). Il netupitant è un nuovo antagonista, altamente selettivo, del recettore della sostanza P, in grado di saturare con una percentuale del 90% i recettori NK1 e con un'emivita più lunga rispetto ad aprepitant (96 ore versus 9-13 ore). Il rolapitant è un altro antagonista selettivo del recettore NK1 che viene somministrato alla dose di 180 mg *per os* in un'unica somministrazione. A differenza degli altri antagonisti dell'NK1, il rolapitant (non ancora rimborsato in Italia) non è un induttore o un inibitore del CYP3A4, per cui, quando somministrato in aggiunta al desametasone, non è necessario ridurre il dosaggio di quest'ultimo come avviene nel caso di aprepitant, fosaprepitant e netupitant. Gli effetti collaterali di questi farmaci sono lievi e poco frequenti e sono rappresentati soprattutto da *fatigue*, costipazione, singhiozzo e cefalea.

Corticosteroidi. Il meccanismo con cui i corticosteroidi esplicano la loro azione antiemetica non è chiaro. La loro efficacia è stata però confermata in numerosi studi clinici, che hanno validato l'impiego degli stessi sia nei pazienti che ricevono chemioterapie a moderato sia elevato potere emetogeno (**Tabella 6**). I corticosteroidi più usati sono il desametasone (21) e il metilprednisolone, mentre meno frequente è l'impiego del prednisone. È ormai largamente accettato l'uso del desametasone e uno studio randomizzato di *dose finding* ha individuato la dose di 8 mg in singola somministrazione come dose ottimale nella prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia moderatamente

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

emetogena (22). Un recente studio prospettico presentato all'ASCO 2015 ha valutato l'incidenza di insufficienza surrenalica secondaria alla somministrazione del desametasone come antiemetico per la prevenzione dell'emesi acuta e ritardata indotta da chemioterapia altamente e moderatamente emetogena (23). Nello studio coreano i pazienti da sottoporre a trattamento chemioterapico erano sottoposti preliminarmente a un test rapido di stimolazione dell'ACTH per escludere quelli con insufficienza surrenalica. Sono entrati nello studio 350 pazienti che sono stati trattati con desametasone per almeno tre giorni per ogni ciclo di chemioterapia. Di questi, 56 presentavano una insufficienza surrenalica a 3 e 6 mesi dopo la prima dose di desametasone come antiemetico (16% di incidenza). Tale dato va tenuto presente, in quanto la percentuale riportata è clinicamente rilevante.

|| **Altri farmaci antiemetici.** Diversi farmaci venivano impiegati nel tentativo di controllare l'emesi da chemioterapia,

prima dell'introduzione dei 5-HT₃ antagonisti. Tra questi, la metoclopramide, antagonista dei recettori per la dopamina, e le fenotiazine (proclorperazina, prometazina) risultano efficaci solo in pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici con moderato o basso potenziale emetogeno. La dose di metoclopramide utilizzabile è di 10 mg 3 volte al giorno e non 20 mg 4 volte al giorno (dose raccomandata nello studio registrativo), in quanto esiste una delibera EMA recepita da AIFA che vieta l'utilizzo del farmaco a questo dosaggio più elevato, a causa di gravi effetti indesiderati di tipo neurologico (per es. sindromi extrapiramidali). Le benzodiazepine vengono impiegate solo nell'emesi anticipatoria, sfruttando il loro effetto sedativo e ansiolitico. Interessanti sono i dati che derivano da uno studio randomizzato, pubblicato sul *New England Journal of Medicine*, che documentano l'efficacia dell'antipsicotico olanzapina quando aggiunta alla combinazione di farmaci antiemetici nel miglioramento del controllo di nausea e vomito indotti da chemioterapia (24).

Tabella 4.

		Modalità di somministrazione	
Ondansetron	8 mg o 0.15 mg/kg 16 mg tot	Dose singola Dose singola	ev orale
Granisetron	1 mg o 0.01 mg/kg 1 mg 1 mg	Dose singola Dose singola	ev transdermica orale
Tropisetron	5 mg 5 mg	Dose singola Dose singola	ev orale
Dolasetron	100 mg	Dose singola	Orale
Palonosetron	0.25 mg 0.50 mg	Dose singola Dose singola	ev orale

Tabella 5.

Aprepitant	orale	125 mg g1	80 mg/die g 2-3
Fosaprepitant	ev	150 mg g1	-
Netupitant	orale	300 mg (combinato a 0.50 mg di palonosetron)	-
Rolapitant	orale	180 mg	-

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

Tabella 6.

Rischio elevato	20 mg tot (12 mg totali se in associazione ad aprepitant, fosaprepitant, netupitant)	8 mg/bid per 3-4 giorni (8 mg/die se in associazione con aprepitant, fosaprepitant, netupitant)
Rischio moderato	8 mg tot	8 mg/die per 2-3 giorni (alcuni preferiscono 4 mg/bid)
Rischio basso	4-8 mg/die	Non raccomandato

3.1 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A ELEVATO POTERE EMETOGENO: CISPLATINO

a) Prevenzione dell'emesi acuta: Fino a pochi anni fa, lo standard terapeutico per la prevenzione dell'emesi acuta da farmaci altamente emetizzanti era rappresentato dalla combinazione di desametasone e 5-HT3 antagonisti.

Nel 2003 sono stati pubblicati due studi randomizzati multicentrici, condotti in doppio cieco, che hanno valutato l'aggiunta di aprepitant, antagonista del recettore NK1, alla terapia standard (desametasone e 5-HT3 antagonista) nel trattamento con chemioterapia a elevato potenziale emetogeno. In entrambi gli studi è stata confermata l'efficacia della combinazione a tre farmaci nel controllo del vomito da chemioterapia, anche se nessuna differenza statisticamente significativa veniva evidenziata nel controllo della nausea. In seguito a tali evidenze, l'associazione di desametasone (12 mg ev), 5-HT3 antagonisti e aprepitant può essere considerato l'attuale standard terapeutico nella prevenzione dell'emesi indotta da farmaci a elevato potere emetogeno (14, 15).

La dose ottimale dell'aprepitant (125 mg os 1 ora prima della somministrazione del cisplatino) è stata identificata sulla base di uno studio di *dose-finding* (16). Aprepitant o il suo profarmaco, fosaprepitant (17), in combinazione a un 5-HT3 antagonista e al desametasone, sono considerati attualmente il trattamento di scelta per prevenire l'emesi acuta da cisplatino alla luce dei risultati dello studio di Grunberg (18) che ha confrontato un regime per via orale di aprepitant, somministrato in 3 giorni (125 mg il giorno 1 e 80 mg i giorni 2-3) con una singola dose endovenosa di fosaprepitant (150 mg il giorno 1). Ambedue i regimi associavano nel giorno 1 desametasone 12 mg (invece di 20 mg a causa della suddetta interazione farmacocinetica con

l'aprepitant, che aumenta i livelli plasmatici di desametasone di oltre due volte) per via orale e ondansetron 32 mg ev. Nei giorni 2-4 i pazienti trattati con aprepitant ricevevano in associazione anche desametasone per os 8 mg die, mentre quelli trattati con fosaprepitant erano sottoposti a desametasone 8 mg os il giorno 2 e 8 mg due volte al giorno nei giorni 3 e 4.

In 2247 pazienti, sottoposti per la prima volta a chemioterapia con cisplatino, il fosaprepitant, somministrato per via endovenosa, presentava una risposta completa simile all'aprepitant *per os* nel giorno 1 (89 versus 88%), nei giorni 1-5 (71.9 versus 72.3%) e nei giorni 2-5 (74.3 versus 74.2%, rispettivamente).

Il NEPA è stato oggetto di uno studio *dose-finding*, condotto in doppio cieco, in pazienti sottoposti a cisplatino, che ha valutato tre livelli di dose di netupitant (100 mg, 200 mg e 300 mg) in circa 700 pazienti sottoposti a chemioterapia con cisplatino. Il NEPA era associato a desametasone e la profilassi nel braccio di controllo (nel quale i pazienti non ricevevano un NK1 antagonista) era rappresentata da palonosetron + desametasone. Tutte e tre le dosi di netupitant erano superiori a palonosetron nei giorni 1-5 e 2-5 e la dose di 300 mg di netupitant è stata scelta per lo studio di fase III eseguito in pazienti con carcinoma della mammella sottoposte ad antracicline + ciclofosfamide, in quanto questa dose era significativamente superiore al palonosetron anche nel giorno 1 e presentava un numero superiore di pazienti con assenza sia di vomito sia di nausea e protezione completa del vomito nei giorni 1-5 (19).

Il rolapitant è stato valutato in pazienti trattati con cisplatino in due studi randomizzati, condotti in doppio cieco, aventi lo stesso disegno e pubblicati in un unico articolo (20). Entrambi hanno confrontato granisetron 1µg/kg ev + desametasone 20 mg nel giorno 1 e 8 mg os due volte al giorno nei giorni 2-4 +

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

placebo versus granisetron + desametasone (stessa schedula e dose) + rolapitant 180 mg per via orale. Nel braccio sperimentale la dose di desametasone non era ridotta perché, come detto, il rolapitant, a differenza degli altri NK1 antagonisti, non è un induttore o un inibitore del CYP3A4. La risposta completa è risultata essere significativamente superiore con rolapitant nei giorni 2-5 (nell'emesi ritardata: *endpoint* primario) in ambedue gli studi (73 versus 58% e 70 versus 62%) ma non nel giorno 1 (tale vantaggio emergeva solo in uno dei due studi). Combinando i risultati dei due studi risultava che l'aggiunta del rolapitant aumentava significativamente l'efficacia del granisetron e desametasone, con effetti collaterali simili (20). Limite dello studio è sicuramente l'utilizzo nel braccio di controllo di placebo, scelta anacronistica se consideriamo che aprepitant è approvato in associazione da vari anni. Al momento, non essendo stati pubblicati studi di confronto fra i tre NK1 antagonisti per identificare differenze di efficacia e tossicità, la scelta fra aprepitant/fosaprepitant, netupitant in un'unica compressa con palonosetron e rolapitant (quest'ultimo non ancora rimborsabile), dovrebbe essere basata sul loro rispettivo costo di acquisto.

Un interessante studio di fase II è stato presentato all'ASCO 2015 in 40 pazienti affette da tumore ginecologico sottoposte a chemioterapia a base di cisplatino in cui l'olanzapina, farmaco neurolettico che agisce su numerosi neurotrasmettitori coinvolti nella nausea e nel vomito, è stata associata alla combinazione standard di aprepitant, palonosetron e desametasone (25). L'olanzapina era somministrata alla dose di 5 mg al giorno a partire dal giorno prima della chemioterapia e ripetuta per 5 giorni al momento di coricarsi con un tasso di risposte complete pari al 97.5% delle pazienti il giorno 1, 95% nei giorni 2-5 e 92.5% nei giorni 1-5. Lo studio di fase III randomizzato, doppio cieco, pubblicato a luglio 2016 sul *New England Journal of Medicine* (26), ha dimostrato un'alta percentuale di risposte complete e un'alta protezione di nausea in pazienti sottoposte a cisplatino o a chemioterapie con AC quando l'olanzapina, alla dose di 10 mg/die era associata a un 5-HT3 antagonista, al desametasone e a un NK1 antagonista. Il punto positivo dello studio è che aveva come endpoint primario la nausea, a differenza della maggior parte degli studi registrativi, e l'olanzapina sembra essere utile nella profilassi della nausea ritardata, in quanto è risultata essere superiore a fosaprepitant e ad aprepitant. Un limite clinico del suddetto risultato è rappresentato dalla dose di 10 mg impiegata nello studio, che è risultata essere correlata a un elevato tasso

di sedazione (mentre minore dovrebbe risultare la sedazione con la dose di 5 mg).

In conclusione, per la prevenzione dell'emesi acuta da chemioterapie altamente emetogene è raccomandata una combinazione a tre farmaci includente 5-HT3 antagonista, desametasone e un NK1 antagonista somministrata prima della chemioterapia. La dose di desametasone da utilizzare, sia orale sia endovenosa, è di 12 mg/die se in associazione ad aprepitant, netupitant o fosaprepitant, 20 mg/die se in associazione a rolapitant.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata. Per i farmaci a elevato potere emetogeno, il rischio di sviluppare emesi ritardata risulta elevato. Prima dell'introduzione dei farmaci antagonisti del recettore NK1, lo standard era rappresentato dall'associazione di desametasone e metoclopramide oppure desametasone e 5-HT3 antagonisti, iniziati 24 ore dopo il trattamento chemioterapico, per un minimo di 3 giorni.

Per i trattamenti contenenti cisplatino però, la protezione completa si verificava solo nel 50-60% dei casi. Negli studi pubblicati nel 2003, il desametasone veniva confrontato, nella prevenzione dell'emesi ritardata, con l'associazione di aprepitant e desametasone (14, 15).

I risultati erano a favore del trattamento di associazione per il controllo del vomito, senza differenze significative nei riguardi della nausea. Purtroppo in questi studi non è stato utilizzato il trattamento standard per la profilassi dell'emesi ritardata e, per definire il ruolo dell'aprepitant nel controllo del vomito ritardato, si sono resi necessari altri studi di confronto in cui tutti i pazienti siano sottoposti al trattamento standard per l'emesi acuta (aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone) e randomizzati a ricevere desametasone + metoclopramide o aprepitant + desametasone a partire dalle 24 ore dalla somministrazione di cisplatino.

Di recente pubblicazione è uno studio randomizzato (26) condotto in doppio cieco che ha arruolato 288 pazienti che ricevevano per il vomito acuto, al giorno 1, la combinazione standard a 3 farmaci (aprepitant 125 mg os, desametasone 12 mg ev e palonosetron 0.25 mg ev) in entrambi i bracci di studio. Dopo 24 ore dalla somministrazione della chemioterapia, i pazienti erano invece randomizzati a ricevere metoclopramide 20 mg *per os* 4 volte/die + desametasone 8 mg *per os* 2 volte/die nei giorni 2-4, oppure aprepitant 80 mg *per os*/die nei giorni 2-3 + desametasone 8 mg *per os*/die nei giorni 2-4. Lo studio voleva dimostrare che l'aprepitant inducesse almeno un 12% in più di risposte

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

complete dal vomito ritardato. La risposta completa (no vomito né terapia di salvataggio) è risultata simile nelle prime 24 ore quando i pazienti ricevevano la stessa terapia antiemetica. Nei giorni 2-5 la risposta completa è risultata altresì non significativamente diversa (80.3% con aprepitant + desametasone versus 82.5% con metoclopramide + desametasone). Vasottolineato comunque che lo studio è stato interrotto dopo la randomizzazione di un numero di pazienti inferiore rispetto a quello programmato, e quindi la potenza nel documentare la maggiore efficacia dell'aprepitant era subottimale, con una maggiore possibilità di risultato falso negativo.

Con il suddetto limite metodologico, l'aprepitant non è risultato superiore alla metoclopramide nella profilassi dell'emesi ritardata da cisplatino, quando somministrato ai giorni 2 e 3 in pazienti che abbiano già ricevuto la prima dose di aprepitant al giorno 1, ma ottiene simile efficacia e tossicità della metoclopramide, con un costo maggiore.

In conclusione, i pazienti che hanno assunto la tripletta come profilassi dell'emesi acuta dovrebbero ricevere solo desametasone + aprepitant oppure desametasone + metoclopramide.

3.2 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A ELEVATO POTERE EMETOGENO: REGIMI AC/EC

a) Prevenzione dell'emesi acuta. Il regime ciclofosfamide + doxorubicina (AC) e ciclofosfamide + epirubicina (EC), utilizzato nelle donne con carcinoma della mammella è stato recentemente riclassificato come una combinazione altamente emetogena, ove la combinazione di un NK1 antagonista, un 5-HT₃ antagonista e il desametasone è il trattamento da raccomandare. Il vantaggio di aprepitant, primo NK1 antagonista a essere utilizzato in questo *setting*, è stato dimostrato da uno studio (27) in doppio cieco, randomizzato, condotto in 866 pazienti affette da tumore della mammella sottoposte a chemioterapia contenente AC/EC in cui si confrontava la combinazione di aprepitant, desametasone e ondasetron rispetto alla combinazione di desametasone e ondasetron (braccio di controllo). I risultati sono stati a favore dell'associazione dei tre farmaci, per una maggiore protezione dal vomito, mentre nessuna differenza significativa è stata riportata in termini di tollerabilità e controllo della nausea nei due bracci di trattamento. Più recentemente il netupitant in combinazione nella stessa compressa al palonosetron (NEPA) è stato confrontato con il solo palonosetron senza NK1

inibitore (ambedue i regimi associavano desametasone, a dosi di 12 mg nel braccio sperimentale e 20 mg nel braccio di controllo, per via orale) in 1455 donne affette da carcinoma della mammella che iniziavano un trattamento chemioterapico con antracicline e ciclofosfamide. L'endpoint principale dello studio era la percentuale di risposte complete durante i giorni 2-5. Il NEPA era significativamente superiore al palonosetron sia nei giorni 2-5 (77 versus 70%) che nel giorno 1 (88 versus 85%) e nei giorni 1-5 (74 versus 67%). Da notare che l'aggiunta dell'antagonista dei recettori NK1 aumentava la percentuale di risposte complete di circa il 7%, percentuale molto simile a quella che si otteneva con l'aggiunta dell'aprepitant (28).

Un altro studio (29) ha valutato il ruolo del rolapitant alla dose di 200 mg os in unica somministrazione prima della chemioterapia al giorno 1, in 1332 pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena (l'80% circa erano donne, oltre il 50% delle quali sottoposte a AC o EC per cancro della mammella). Il desametasone era somministrato a 20 mg *per os* il giorno 1 e il granisetron a 2 mg *per os* nei giorni 1-3. La risposta completa nei giorni 2-5, che era l'endpoint primario dello studio, era significativamente superiore con rolapitant (71.3 versus 61.6%) così come la risposta completa nei giorni 1-5 (68.6 versus 57.8%). Superiore, ma non statisticamente significativa, era la risposta completa al giorno 1 (83.5 versus 80.3%). La frequenza di nausea non era significativamente diversa tra i due trattamenti, così come gli eventi avversi tra i due trattamenti.

In conclusione la combinazione di aprepitant, fosaprepitant, netupitant o rolapitant con un 5-HT₃ antagonista e il desametasone è il trattamento di scelta nell'emesi acuta indotta da regimi AC/EC.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata. Solo pochi studi sono stati eseguiti per valutare l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa indicazione, e quelli disponibili includevano sia regimi AC/EC somministrati in pazienti con carcinoma della mammella che farmaci moderatamente emetogeni. In ogni caso, il desametasone o un 5-HT₃ antagonista somministrati per via orale si sono dimostrati efficaci (protezione completa dal vomito ritardato in circa il 40-60% dei pazienti). È chiaro che il grado di protezione dell'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata. Gli studi condotti in questo *setting* coi NK1 antagonisti (27-29) aumentano la risposta completa dall'emesi ritardata del 6-9% nei giorni 2-5, anche se va sottolineato, dal punto di vista metodologico, che nessuno degli studi eseguiti nel controllo dell'emesi da AC/EC era specificatamente pianifi-

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

cato per verificare l'impatto sull'emesi ritardata degli NK1 antagonisti.

Interessanti sono i risultati di uno studio (30) in cui le pazienti affette da carcinoma della mammella e sottoposte a chemioterapia con antracicline + ciclofosfamide, hanno ricevuto la stessa profilassi antiemetica dell'emesi acuta (aprepitant, desametasone e palonosetron) e sono state poi randomizzate, a partire dalla 24ª ora, a ricevere per via orale aprepitant 80 mg nei giorni 2 e 3 o desametasone 4 mg ogni 12 ore nei giorni 2 e 3. I risultati nelle prime 24 ore erano simili tra i due gruppi di pazienti. Lo studio era disegnato per documentare la superiorità del desametasone rispetto all'aprepitant nel controllo dell'emesi ritardata. Il risultato è stato formalmente negativo, nel senso che il desametasone non si è dimostrato superiore. Nel dettaglio, nei giorni 2-5, la percentuale di protezione completa era identica: 79.5% dei pazienti sia con desametasone che con aprepitant. L'incidenza di insonnia (2.9 vs 0.4%) e di pirosi gastrica (8.1 vs 3.6%) era significativamente superiore con desametasone, ma gli autori sottolineano che la differenza da un punto di vista clinico era marginalmente significativa. In conclusione il desametasone ha un'efficacia simile all'aprepitant nel prevenire l'emesi ritardata da antracicline + ciclofosfamide (per quanto lo studio non fosse disegnato per documentare la non inferiorità) e una simile tossicità. I costi sono però significativamente diversi: l'aprepitant per la profilassi dell'emesi ritardata costa molto più del desametasone in Italia.

In conclusione, nella prevenzione dell'emesi ritardata indotta da regimi AC/EC nelle pazienti che hanno assunto nelle 24 ore precedenti la tripla 5-HT3, aprepitant e desametasone, sono consigliati aprepitant oppure desametasone. Le pazienti che hanno ricevuto al giorno 1 fosaprepitant, netupitant e rolapitant non necessitano invece di altri farmaci ai giorni successivi.

3.3 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A MODERATO POTERE EMETOGENO

a) Prevenzione dell'emesi acuta. La combinazione di un 5-HT3 antagonista con il desametasone si è dimostrata significativamente più efficace del desametasone da solo o di un 5-HT3 da solo ed è stata considerata la prevenzione ottimale dell'emesi acuta indotta da farmaci moderatamente emetogeni. Quale sia il migliore 5-HT3 antagonista da utilizzare in questo *setting* ancora non è noto, poiché mancano studi comparativi. Gli studi di confronto del palonosetron con altri 5-HT3 antagonisti (31-33)

sono stati quasi esclusivamente eseguiti in pazienti sottoposti a cisplatino o con carcinoma della mammella trattati con regimi AC/EC (*setting* di pazienti differenti che richiedono una differente profilassi) e, sebbene una recente metanalisi (34) degli studi randomizzati concludeva che il palonosetron nei pazienti sottoposti a chemioterapia moderatamente emetogena era superiore ad altri 5-HT3 antagonisti, vi sono delle perplessità dovute al fatto che il protocollo di tali studi non prevedeva di principio l'associazione con la somministrazione di steroidi. La dose di palonosetron per via orale utilizzata in associazione a netupitant è di 0.50 mg, alla luce dei risultati di uno studio randomizzato (35). Fondamentale nel controllo dell'emesi acuta da farmaci a moderato potere emetogeno è l'aggiunta dei corticosteroidi, la cui dose, via e modalità di somministrazione ottimale è stata validata da uno studio in doppio cieco controllato (22) in cui 587 pazienti sono stati randomizzati a ricevere nelle prime 24 ore tre diverse dosi e modalità di somministrazione del desametasone. La dose ottimale di desametasone è stata definita in 8 mg somministrati per via endovenosa immediatamente prima della chemioterapia.

Ma qual è il ruolo dei NK1 antagonisti in questo *setting*? In realtà, tali antiemetici sono stati valutati soprattutto in pazienti sottoposti a cisplatino o a chemioterapia con antracicline e ciclofosfamide (chemioterapie classificate attualmente come altamente emetogene). Due sono gli studi eseguiti nel *setting* di pazienti trattati con chemioterapia moderatamente emetogena: il primo (36) ha valutato la combinazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone più o meno aprepitant, in 848 pazienti, di cui la metà aveva ricevuto AC, che all'epoca era considerato uno schema moderatamente emetogeno. Il vantaggio dell'aggiunta dell'aprepitant in termini di assenza di vomito era evidente sia nel gruppo trattato con AC che nel gruppo trattato con gli altri schemi moderatamente emetogeni. Il secondo studio di fase III (37), condotto in doppio cieco, ha valutato il fosaprepitant versus placebo, entrambi associati a ondansetron più desametasone, in pazienti sottoposti per la prima volta a chemioterapia moderatamente emetogena (con schemi diversi da AC). Il fosaprepitant aumentava significativamente la percentuale di risposte complete nei giorni 2-5, endpoint primario (78.9 versus 68.5%), così come le risposte complete nei giorni 1-5 (77.1 versus 66.9%), mentre il controllo risultava simile nel giorno 1. Tale risultato era significativamente superiore con il fosaprepitant anche nel controllo del vomito. Al momento non

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

sono stati resi noti i risultati dell'analisi per tipo di chemioterapia ricevuta (carboplatino, oxaliplatino, ecc.), che sarebbe utile a caratterizzare meglio quali tra i pazienti arruolati hanno ottenuto un beneficio dall'aggiunta del fosaprepitant.

Il vantaggio dell'aggiunta di un NK1 antagonista al desametasone e al 5-HT3 (trattamento standard dell'emesi acuta da chemioterapia con moderato potere emetogeno), sembrerebbe esserci nei pazienti sottoposti a chemioterapia contenente carboplatino, come raccomandato sia dalle linee guida MASCC-ESMO che AIOM.

In uno studio randomizzato di fase III, condotto in doppiociego (39), eseguito in 297 pazienti con carcinoma ovarico, dell'endometrio e della cervice uterina sottoposte per la prima volta a ricevere chemioterapia con carboplatino e paclitaxel, le pazienti sono state randomizzate a ricevere aprepitant o placebo in associazione con un 5-HT3 antagonista più desametasone. L'aggiunta dell'aprepitant ha migliorato significativamente la risposta completa (61.6 versus 47.3% delle pazienti), l'assenza di vomito (78.2 versus 54.8%) e di nausea significativa (85.4% versus 74.7%). I punti di forza dello studio sono senza dubbio la metodologia utilizzata (studio prospettico randomizzato, in doppio cieco), l'omogeneità clinica del campione (solo donne affette da tumore ginecologico, pazienti *naïve*). Limite dello studio è senza dubbio il dato che tali risultati sono stati ottenuti in una casistica giapponese, e andrebbero validati in una popolazione caucasica. Infine, uno studio di fase II (39) ha valutato aprepitant in combinazione con un 5-HT3 antagonista + desametasone versus un 5-HT3 antagonista + desametasone in 134 pazienti affetti da carcinoma del polmone avanzato non microcitoma sottoposti a chemioterapia a base di carboplatino. L'endpoint primario era la percentuale di risposte complete nei giorni 1-5, che è risultata essere superiore in pazienti sottoposti ad aprepitant (80.3 versus 67.2%), ma la differenza non era statisticamente significativa. Differente è sicuramente il *setting* di pazienti sottoposti a chemioterapie contenenti oxaliplatino, nei quali non è raccomandata l'aggiunta del NK1 antagonista, alla luce dei dati discordanti derivati dagli studi clinici (40, 41).

Concludendo, per la prevenzione dell'emesi acuta indotta da chemioterapia a moderato potere emetogeno si consiglia l'utilizzo di un 5-HT3 antagonista e del desametasone, alla dose di 8 mg ev prima della chemioterapia. In pazienti sottoposte a terapia contenente carboplatino, l'aggiunta di un NK1 antagonista al 5-HT3 e al desametasone è da raccomandare.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata.

In questi pazienti, il grado di protezione dall'emesi acuta ha una grande influenza sull'incidenza dell'emesi ritardata. Infatti, l'incidenza globale di vomito ritardato e nausea ritardata moderata-severa è inferiore al 20-30% nei pazienti che non presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore, ed è circa del 55-75% in quelli che presentano vomito e nausea moderata-severa nelle prime 24 ore.

Uno studio doppio cieco controllato (21) ha dimostrato la necessità di eseguire comunque una profilassi antiemetica per il vomito ritardato in tutti i pazienti sottoposti a chemioterapia di moderato potere emetogeno. Dal momento che non sono stati pubblicati di recente nuovi dati che permettono di identificare i pazienti ad alto rischio di emesi ritardata che potrebbero richiedere una profilassi, il farmaco di scelta nella prevenzione dell'emesi ritardata da farmaci a moderato potere emetogeno resta il desametasone, alla dose di 4 mg *per os*, 2 volte/die, nei giorni 2-3 dopo la chemioterapia.

3.4 PREVENZIONE DELL'EMESI CON FARMACI CHEMIOTERAPICI A BASSO E MINIMO POTERE EMETOGENO

a) Prevenzione dell'emesi acuta.

Rientrano nella categoria dei farmaci a basso e minimo potere emetogeno molti dei nuovi farmaci a bersaglio molecolare, per i quali non esistono al momento studi sufficienti per fornire delle valide raccomandazioni che supportino la scelta di un determinato antiemetico o di qualsiasi farmaco. Ciò è legato al fatto che il grado di nausea e vomito correlato a questi agenti non è stato ben documentato. In generale, per i pazienti senza precedente esperienza di nausea o vomito, sottoposti a chemioterapia di basso potere emetogeno, può essere raccomandato l'utilizzo profilattico di un antiemetico (a scelta tra desametasone, un 5-HT3 antagonista o un antagonista dei recettori della dopamina) prima della somministrazione della chemioterapia. I pazienti sottoposti a chemioterapia con minimo potere emetogeno non dovrebbero ricevere, almeno di principio, un antiemetico a scopo profilattico.

b) Prevenzione dell'emesi ritardata. In pazienti sottoposti a chemioterapia a basso e minimo potere emetogeno, non viene raccomandata nessuna profilassi. Possono beneficiarsene eventualmente quei pazienti con precedenti esperienze di nausea e vomito.

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

3.5 PREVENZIONE DELL'EMESI DA GIORNI MULTIPLI DI CHEMIOTERAPIA (dosi basse e ripetute di cisplatino)

Prima dell'introduzione dei farmaci NK1 antagonisti, la combinazione di un 5-HT3 antagonista e desametasone per via endovenosa si era dimostrata efficace nel controllo dell'emesi in pazienti sottoposti a dosi basse e ripetute di cisplatino. Recentemente è stato pubblicato uno studio randomizzato (42), condotto in doppio cieco, di valutazione dell'efficacia dell'aprepitant in combinazione con un 5-HT3 antagonista e desametasone rispetto alla sola associazione di un 5-HT3 antagonista più desametasone in 69 pazienti con tumori del testicolo sottoposti a cisplatino per 5 giorni consecutivi.

Tutti i pazienti, nei primi due giorni della chemioterapia ricevevano un 5-HT3 antagonista per 5 giorni e desametasone alla dose di 20 mg al giorno. Nei giorni successivi, i pazienti sono stati randomizzati a ricevere aprepitant 125 mg *per os* il giorno 3 e 80 mg *per os* nei giorni 4-7 (quindi con una schedula della durata complessiva di 5 giorni) + desametasone alla dose di 4 mg *per os* due volte/die nei giorni 6-8 oppure placebo nei giorni 4-7 + desametasone alla dose di 8 mg due volte/die nei giorni 6-7 e 4 mg due volte/die il giorno 8.

La risposta completa era significativamente superiore con aprepitant rispetto a placebo (42 versus 13% dei pazienti). Limite dello studio è la scarsa numerosità dei pazienti arruolati e la schedula insolita dell'aprepitant (5 giorni complessivi) che non era stata testata in precedenti studi. Tali dati sono stati confermati da due studi di fase II, eseguiti in Australia e Giappone (43, 44).

Pertanto i pazienti affetti da neoplasia del testicolo riceventi cisplatino a basse dosi per più giorni consecutivi dovrebbero ricevere aprepitant, un 5-HT3 antagonista e desametasone per prevenire l'emesi acuta e aprepitant più desametasone per prevenire l'emesi ritardata. Il 5-HT3 dovrebbe essere utilizzato dal giorno 1 al giorno 5, se invece è utilizzato palonosetron andrebbe somministrato ai giorni 1, 3 e 5.

Di recente approvazione nella prevenzione dell'emesi da giorni multipli di chemioterapia è la formulazione del 5-HT3 transdermico (ondansetron e granisetron). La via transdermica rappresenta una scelta appropriata in termini di facilità d'uso, durata del trattamento (rilascio continuo del farmaco, azione prolungata e costante) e vantaggiosa per i pazienti in cui la somministrazione orale di antiemetici è complicata da fattori che rendono difficile la deglutizione.

Il cerotto di granisetron contiene 34.3 mg di granisetron, rilascia 3.1 mg di farmaco ogni 24 ore per 7 giorni e deve essere applicato 24-48 ore prima dell'inizio della chemioterapia. L'autorizzazione è stata ottenuta sulla base di uno studio randomizzato (45), disegnato per dimostrare la non inferiorità del cerotto di granisetron rispetto a granisetron orale alla dose di 2 mg/die per 3-5 giorni in circa 650 pazienti sottoposti a giorni multipli di chemioterapia ad alto o moderato potere emetogeno. L'obiettivo primario dello studio era la risposta completa (no emesi, no farmaci *rescue*) dall'inizio fino a 24 ore dopo la fine della terapia; il cerotto è risultato non inferiore al granisetron orale (65 versus 60%), con effetti collaterali simili: in particolare, con il cerotto è stata segnalata un'incidenza maggiore di stitichezza (7 versus 3%) e minore di mal di testa (0.3 versus 2.5%). Diversi i limiti metodologici dello studio: una parte di pazienti era pretrattata, e non sappiamo se avesse o meno avuto emesi; i regimi antiemetici usati erano variabili, gli schemi di chemioterapia erano differenti. Ulteriori studi sono necessari per comprendere i possibili ulteriori impieghi di questo farmaco.

3.6 PREVENZIONE DELL'EMESI ANTICIPATORIA

L'emesi anticipatoria insorge quando il paziente ha già sofferto di nausea e vomito frequenti e/o severi dopo la chemioterapia. L'emesi anticipatoria risponde poco ai trattamenti antiemetici standard, pertanto la migliore prevenzione è il controllo ottimale dell'emesi acuta e ritardata post chemioterapia. Alcuni risultati sono stati ottenuti con l'uso di benzodiazepine (46) e con tecniche di desensibilizzazione (47) (terapie comportamentali, ipnosi, ecc.) anche se il loro beneficio sembra ridursi nel corso dei cicli di chemioterapia.

3.7 PREVENZIONE DELL'EMESI REFRATTARIA E TERAPIA DI SALVATAGGIO

Il trattamento antiemetico di salvataggio è quello che viene somministrato, a richiesta del paziente, in presenza di nausea e vomito, nonostante una profilassi antiemetica. Pertanto, è preferibile usare la terapia più efficace fin dal primo ciclo di chemioterapia piuttosto che eseguire un trattamento antiemetico di salvataggio. Purtroppo, nessuno studio controllato in doppio cieco versus placebo aveva, fino a tempi recenti, valutato l'efficacia dei farmaci antiemetici in questa condizione.

Uno studio doppio cieco controllato è stato condotto in 108 di 276 pazienti trattati con chemioterapia altamente emetogena,

OPZIONI TERAPEUTICHE NELLA GESTIONE DELL'EMESI

che avevano presentato nausea e vomito nonostante una profilassi con palonosetron 0.25 mg ev + fosaprepitant 150 mg ev + desamethasone 12 mg ev nel giorno 1 e 8 mg per via orale nei giorni 2-4 (48). I 108 pazienti con nausea e vomito sono stati randomizzati a ricevere olanzapina 10 mg os per 3 giorni versus una bassa dose di metoclopramide, 10 mg os 3 volte die per 3 giorni. Lo studio ha dimostrato una completa assenza di vomito nelle 72 ore di osservazione dei pazienti che avevano ricevuto olanzapina rispetto a metoclopramide (70 versus 31%) e assenza di nausea (68 versus 23%).

In conclusione, l'olanzapina 10 mg cpr die per 3 giorni rappresenta un'opzione terapeutica. Il limite clinico dell'utilizzo è lega-

to alla presenza di sedazione lieve-moderata determinata dal farmaco, specialmente nei pazienti anziani.

Per emesi refrattaria si intende presenza di presenza di nausea e vomito nel precedente ciclo di chemioterapia ma in assenza di emesi prima del ciclo successivo (non vomito anticipatorio). Pochi studi hanno valutato pazienti con emesi e sono stati testati differenti approcci terapeutici: passare a un differente 5-HT3 antagonista o aggiungere un antagonista della dopamina o una benzodiazepina (49). Pertanto, per il trattamento di nausea e vomito, si raccomanda di usare un antiemetico con un diverso meccanismo di azione rispetto a quelli usati per la profilassi.

04 GESTIONE E COSTI ASSOCIATI ALLA PROFILASSI ANTIEMETICA

L'obiettivo principale di un'adeguata profilassi antiemetica consiste principalmente nel ridurre l'impatto negativo della nausea e vomito indotti da chemioterapia sulla qualità di vita del paziente. Obiettivi correlati a tale finalità sono sicuramente una riduzione dei costi - sia diretti che indiretti - che potrebbero derivare da una non corretta gestione della CINV.

In questo scenario, il costo della profilassi antiemetica può essere un interessante argomento di discussione (50). La possibilità di applicare i principi di una formale analisi farmacoeconomica alla terapia antiemetica è stata già affrontata nel 1990, con molte domande sull'argomento (51): quanto il sistema sanitario è disposto a pagare per ottenere una riduzione di un effetto collaterale doloroso, ma limitato nel tempo come la CINV? Come possiamo quantificare l'impatto che la CINV ha sullo stato fisico e mentale dei pazienti? Qual è l'impatto di tali effetti collaterali sulla qualità di vita? Come i costi indiretti (per il paziente, la famiglia e la società), derivanti dal fallimento di una profilassi antiemetica, possono essere adeguatamente valutati e integrati in un modello di farmacoeconomia?

Quando le prove disponibili indicano che due o più farmaci sono ugualmente efficaci per la prevenzione della CINV, con un profilo di tossicità simile e una convenienza simile nella somministrazione, l'analisi dei fattori economici è chiaramente semplificata. Tuttavia, la minimizzazione dei costi non è applicabile quando si confrontano antiemetici con efficacia differente e costi diversi (52). L'approccio costo-utilità confronta i costi relativi all'efficacia di due o più farmaci, con l'aggiunta di un punteggio di utilità (per esempio, la qualità degli anni di vita) e non richiede una valutazione del van-

taggio in termini di sopravvivenza. Tuttavia, nella materia di profilassi antiemetica, i punteggi di utilità per i vari stati di salute non sono ben definiti e la breve durata degli effetti collaterali si traduce in un miglioramento molto piccolo della qualità di vita, anche nel caso di un forte impatto sull'insorgenza della CINV.

Le conseguenze economiche derivanti dall'insorgenza di CINV sono potenzialmente rilevanti (53). Oltre al costo dei singoli farmaci antiemetici, svolge un ruolo rilevante nella farmacoeconomia la valutazione dei costi diretti e indiretti derivante dalla CINV. I costi diretti comprendono il costo dei farmaci antiemetici e ulteriori presidi di cura per il paziente, come per esempio la gestione infermieristica, il tempo del medico e, in alcuni casi, il ricovero prolungato o un nuovo accesso del paziente.

I costi indiretti sono rappresentati dalla riduzione della produttività sul posto di lavoro o di giornate lavorative perse, non solo per i pazienti ma anche per i familiari. Le risorse più frequentemente utilizzate in caso di CINV incontrollata sono la necessità di una terapia di salvataggio, intesa come ricoveri, visite in ospedale, nuovi accessi (54).

Da ciò si può concludere che l'utilizzo di farmaci antiemetici, seppur ad alto costo, può essere considerato economicamente vantaggioso se inferiore ai costi eccessivi che deriverebbero dalla gestione di CINV incontrollata (55), e comunque rimane molto inferiore se confrontato al costo dei nuovi farmaci antitumorali, in particolare quelli biologici: poche decine di euro o dollari per la profilassi antiemetica, rispetto a migliaia di euro (o dollari) necessari per ogni ciclo di chemioterapia (Tabella 7).

Tabella 7.

		Farmaci biologici			
Mammella	TAC (docetaxel, doxorubicina, ciclofosfamide)	€ 1614	-	€ 109-213	6.7-13.2
Mammella	FEC (5-fluorouracile, epirubicina, ciclofosfamide)	€ 257	-	€ 109-213	42.5-82.8
Polmone, mesotelioma	Cisplatino + pemetrexed	€ 4616	-	€ 108-212	2.4-4.6
Polmone	Cisplatino + gemcitabina + bevacizumab	€ 312	€ 3030	€ 108-212	3.2-6.3
Stomaco	Cisplatino + capecitabina + trastuzumab	€ 646	€ 4016	€ 108-212	2.3-4.5

Mod da (50)

05 LINEE GUIDA CINV AIOM, ASCO E MASCC-ESMO

Le Linee Guida rappresentano uno strumento fondamentale di cui avvalersi nella gestione della nausea e vomito associati ai trattamenti antineoplastici.

Ad oggi, esistono varie Linee Guida *evidence-based* (56-59) che presentano tra loro rilevanti differenze, non tanto dal punto di vista concettuale, quanto metodologico (composizione e curriculum dei membri della commissione, rilevanza delle evidenze scientifiche, modalità di pubblicazione e frequenza degli aggiornamenti). Le Linee Guida MASCC-ESMO (56), aggiornate al marzo 2016 e approvate dal *MASCC Antiemetic Guideline Committee* e dall'*ESMO Guideline Committee* sono prodotte da commissioni di esperti composte da circa 25 membri per ambito, responsabili della stesura e revisione sistematica delle linee guida. Il processo di consenso è stato basato sul parere di un panel scientifico nel corso della *Copenhagen Consensus Conference on Antiemetic Therapy*, tenutasi nel giugno del 2015.

La definizione del 'consensus' rappresenta una delle tematiche più dibattute.

Il MASCC e l'ESMO seguono un percorso metodologico rigoroso, basandosi su criteri stabiliti:

- un accordo uguale o superiore al 67% tra i membri della commissione
- evidenze convincenti, derivanti da studi clinici ben condotti in cui il confronto sia applicato al *best comparator*
- un incremento del beneficio di almeno il 10% a favore del braccio sperimentale

Rispetto alla versione precedente (2013) sono stati modificati i seguenti punti:

- nella prevenzione della CINV indotta da trattamenti a base di carboplatino viene raccomandato l'utilizzo di una triplice terapia a base di NK1 antagonista + 5-HT3 antagonista + desametasone
- nella prevenzione della CINV da farmaci a moderato potenziale emetogeno, non viene indicato l'utilizzo preferenziale di un agente 5-HT3 antagonista in particolare, ma tutti sono valutati nello stesso modo e considerati equativi nel trattamento delle *multiple-day therapy* con cisplatino è raccomandato l'utilizzo di aprepitant in associazione con 5-HT3 antagonista + desametasone
- sono state inserite restrizioni sull'utilizzo di metoclopramide, come indicato da EMA (nella prevenzione della CINV tardiva, viene raccomandato un dosaggio massimo giornaliero di 0,5 mg/kg/die) (Tabella 8).

Come le MASCC, le nuove linee guida AIOM (57), separano la gestione dei regimi a base di carboplatino dalle altre chemioterapie di moderato potere emetogeno, e con queste ultime viene suggerito qualsiasi 5-HT3, senza una raccomandazione preferenziale in favore di uno dei 5-HT3 (Tabella 9).

Le linee guida ASCO (58), aggiornate al 2015, sono state stilate sotto forma di 16 quesiti clinici riguardanti i principali problemi nella prevenzione della nausea e del vomito indotti da chemioterapia e radioterapia.

Tabella 8.

Alto Non AC	5-HT3RA + DEX + NK1	DEX o (se APR 125 mg per nausea acuta) DEX + APR/MCP
Alto AC	* + DEX + NK1	Nessuna (se utilizzato fosaprepitant, netupitant o rolapitant) DEX o APR (se APR 125 mg per nausea acuta)
Carboplatino	5-HT3RA + DEX + NK1	Nessuna o (se APR 125 mg per nausea acuta) APR
Moderato (escluso carboplatino)	5-HT3RA + DEX	Nessuna profilassi di routine DEX può essere preso in considerazione nei regimi contenenti oxaliplatino o antracicline o ciclofosfamide
Basso	5-HT3RA o DEX o DOP	Nessuna profilassi di routine
Minimo	Nessuna profilassi di routine	Nessuna profilassi di routine

*In caso di mancata disponibilità di un NK1 antagonista si consiglia l'utilizzo di palonosetron invece di un generico 5-HT3 antagonista. Mod da (56)

LINEE GUIDA CINV AIOM, ASCO E MASCC-ESMO

Esse presentano alcune differenze sostanziali rispetto alle MA-SCC/ESMO e AIOM, in quanto l'ASCO non distingue esplicitamente tra profilassi dell'emesi acuta e profilassi dell'emesi ritardata, distinzione mantenuta invece dalle altre Linee Guida. Quest'ultimo aspetto è da considerarsi criticabile, in quanto potrebbe generare confusione avendo l'emesi acuta caratteristiche diverse rispetto all'emesi ritardata. Ricordiamo infatti che quest'ultima dipende strettamente da quanto è stato efficace il controllo di quella acu-

ta; anche nel disegno degli studi clinici, se si vuole valutare il reale impatto di un farmaco nella prevenzione dell'emesi ritardata, è fondamentale che tutti i pazienti ricevano la medesima profilassi per l'emesi acuta. Altro aspetto criticabile è l'aggiornamento focalizzato sul netupitant + palonosetron e desametasone, combinazione fortemente consigliata e raccomandata da ASCO nel trattamento dell'emesi indotta da regimi chemioterapici altamente emetogeni inclusi i regimi AC (Tabella 10).

Tabella 9.

Dosi singole di cisplatino	Emesi acuta	NK1+ 5-HT3RA + desametasone
	Emesi ritardata	Aprepitant + desametasone oppure: Metoclopramide + desametasone oppure: 5-HT3RA + desametasone
Chemioterapia contenente ciclofosfamide ± epirubicina o adriamicina in donne con carcinoma della mammella	Emesi acuta	NK1 + 5-HT3RA + desametasone
	Emesi ritardata	Aprepitant (se somministrato aprepitant nelle prime 24 ore) oppure: Desametasone
Chemioterapia di moderato potenziale emetogeno		
Carboplatino	Emesi acuta	NK1 + 5-HT3RA + desametasone
	Emesi ritardata	5-HT3RA + desametasone Desametasone*
Altra	Emesi acuta	5-HT3RA + desametasone
Dosi basse e ripetute di cisplatino	Emesi acuta	Aprepitant + 5-HT3 antagonista + desametasone (desametasone per vomito ritardato)
	Emesi ritardata	Solo terapia di salvataggio
Chemioterapia con basso potere emetogeno	Emesi acuta	Desametasone o antagonista della dopamina o 5-HT3RA
	Emesi ritardata	Solo terapia di salvataggio
Chemioterapia con minimo potere emetogeno	Emesi acuta	Solo terapia di salvataggio
	Emesi ritardata	Solo terapia di salvataggio

*In casi selezionati
Mod. da (57)

Tabella 10.

Alto	NK1 g1+HT3RA g1 + desametasone g1 o gg2-4
Moderato	Palonosetron g1 + desametasone g1-3
Basso	Desametasone g1
Minimo	No di routine

Mod. da (58)

06

CONSENSUS REGIONALE CINV NELLE NEOPLASIE SOLIDE

Il gruppo di lavoro ha attribuito a ogni schema di chemioterapia in uso nel proprio Dipartimento, un'indicazione del potere emetogeno e ha fornito un'indicazione di terapia antiemetica. Ci si è basati sul potere emetogeno dello schema come riferito nella pubblicazione originale, utilizzando quanto suggerito dalle linee guida AIOM e MASCC per i singoli farmaci ed evi-

denziando eventuali difformità rispetto alle linee guida internazionali.

Di seguito vengono indicati gli schemi di chemioterapia per ogni patologia.

Il potere emetogeno e la rispettiva terapia antiemetica sono riportati secondo le tabelle nel capitolo 13.

7 NEOPLASIE TESTA - COLLO

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + RT	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1-22-43 + RT 70 Gy in 35 frazioni Oppure Cisplatino 40 mg/m ² settimanale per 7 settimane + RT 70 Gy in 35 frazioni	Elevato	Tabella A	Adelstein DJ et al. J Clin Oncol 2003; 21: 92-98. Bernier J et al. N Engl J Med 2004; 350: 1945-1952. Homma A et al. J Clin Oncol 2011; 41: 980-986.
Cetuximab + RT	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni concomitante a RT	Basso	Tabella C	Bonner JA et al. Lancet Oncol 2010; 11: 21-28.
Cetuximab mantenimento	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni fino a progressione o tossicità; dopo regimi di I linea concomitante a CT	Basso	Tabella C	Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
Methotrexate	Methotrexate 40-60 mg/m ² EV 15' settimanale fino a progressione	Basso	Tabella C	Forastiere AA et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.
Carboplatino	AUC 5 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni fino a progressione	Moderato	Tabella B2	Forastiere AA et al. J Clin Oncol 1992; 10: 1245-1251.
Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 14 giorni fino a progressione	Basso	Tabella C	Sukari A et al. Avicenna J Med 2015; 5: 36-41.
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni fino a progressione	Basso	Tabella C	Argiris A et al. J Clin Oncol 2013; 31: 1405-1414.

NEOPLASIE TESTA - COLLO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
TCF	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 750 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni Oppure Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 +5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Posner MR et al. N Engl J Med 2007; 357: 1705-1715. Vermorken JB et al. N Engl J Med 2007; 357: 1695-1704.
CF	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Kish JA et al. Cancer 1984; 53: 1819-1824.
Cisplatino + 5FU + Cetuximab	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni + Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni	Elevato	Tabella A	Vermorken JB et al. N Engl J Med 2008; 359: 1116-1127.
Cisplatino + 5FU + RT (carcinoma rinofaringeo)	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1-22- 43 + RT 70 Gy in 35 frazioni seguito da Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 28 giorni x 3 cicli	Elevato	Tabella A	Al-Sarraf M et al. J Clin Oncol 1998; 16:1310-1317. Wee J et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6730-6738.
Cisplatino + Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Glisson BS et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1593-1599.
Carboplatino + 5FU + Cetuximab	Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni + Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (successive) Ogni 7 giorni	Moderato	Tabella B2	Ferrari D et al. Anticancer Drugs 2009; 20: 185-190.
Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino AUC 5 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Paclitaxel 175 mg/m ² EV 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Ferrari D et al. Anticancer Drugs 2009; 20: 185-190.
Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gibson MK et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3562-3567.

NEOPLASIE TESTA - COLLO

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Doxorubicina	Cisplatino 40 mg/m ² EV in 60' g1 + Doxorubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Shimaoka K et al. Cancer 1985; 56: 2155-2160.
Doxorubicina	Doxorubicina 75 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gottlieb JA et al. N Engl J Med 1974; 290: 193-197.
Paclitaxel	Paclitaxel 225 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni Oppure Paclitaxel 35 mg/m ² /die IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ain KB et al. Thyroid 2000; 10: 587-594.
Vandetanib (RET wild type)	300 mg tot per OS tutti i giorni	Minimo	Tabella D	Thornton K et al. Clin Cancer Res 2012; 18: 3722-3730.
Lenvatinib (carcinoma tiroideo differenziato)	24 mg tot per OS tutti i giorni	Basso	Tabella C	Schlumberger M et al. N Eng J Med 2015; 372: 621-630.

8 NEOPLASIE TORACO-POLMONARI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Etoposide	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m ² EV in 60 minuti gg 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Evans WK et al. Semin Oncol 1986; 13: 17-23.
Carboplatino + Etoposide	Carboplatino AUC 5 EV in 60 minuti g1 + Etoposide 100 mg/m ² EV in 60 minuti gg 1→3 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Socinski MA et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4787-4792.
CA(E)V	Ciclofosfamide 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1 + Adriamicina 45 mg/m ² EV in bolo g1 + Vincristina 2 mg g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Von Pawel J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667. Roth BJ et al. J Clin Oncol 1992; 10: 282-291.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Topotecan	Topotecan 1.5 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Von Pawel J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 658-667.
Etoposide	Etoposide 200 mg/die gg 1→5 per OS Ogni 3-4 settimane	Basso	Tabella C	Keane M et al. Lung Cancer 1993; 9 (suppl 1): S91-98.

NEOPLASIE TORACO-POLMONARI

Schemi di combinazione

Regime	Scheda	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino + Pemetrexed (non squamoso)	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Gronberg BH et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3217-3224.
Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab (non squamoso)	Carboplatino AUC 6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 200 mg/m ² in 3 ore g1 + Bevacizumab 15 mg/kg EV g1 in 90 minuti (prima infusione), 60 minuti (le successive) g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Sandler A et al. N Engl J Med 2006; 355: 2542-2550.
Cisplatino + Pemetrexed (non squamoso)	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Scagliotti GV et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3543-3551.
Docetaxel + Nintedanib (non squamoso)	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 ogni 21 giorni + Nintedanib 200 mg x 2 PO g2-20	Basso	Tabella C	Reck M et al. Lancet Oncology 2014; 15: 143-155.
Docetaxel + Ramucirumab	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 + Ramucirumab 10 mg/kg Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Garon EB et al. Lancet Oncol 2014; 384: 665-673.
Carboplatino + Gemcitabina	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Langer CJ et al. Sem Oncol 1999; 26: 12-18.
Carboplatino + Paclitaxel	Carboplatino AUC6 EV in 30 minuti g1 + Paclitaxel 225 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Sciller JH et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
Cisplatino + Gemcitabina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
Cisplatino + Docetaxel	Cisplatino 75 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Docetaxel 75 mg/m ² EV in 60 minuti g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Sciller JH et al. N Engl J Med 2002; 346: 92-98.
Cisplatino + Vinorelbina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Vinorelbina 30 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
Gemcitabina + Vinorelbina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 + Vinorelbina 30 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Gridelli C et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3025-3034.
Carboplatino + Nab-paclitaxel	Carboplatino AUC 6 EV ogni 21 giorni + Nab-paclitaxel 100 mg/m ² /settimana EV	Moderato	Tabella B2	Socinskui MA, et al. J Clin Oncol 2012; 30: 2055-2062.

NEOPLASIE TORACO-POLMONARI

Monoterapia

Regime	Scheda	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Pemetrexed (non squamoso)	Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hanna N et al. J Clin Oncol 2004; 22: 1589-1597.
Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Fossella F et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2354- 2362. Shepherd FA et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2095-2103.
Gemcitabina	Gemcitabina 1200 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Gridelli C et al. J Nat Cancer Inst 2003; 95: 362-372.
Vinorelbina	Vinorelbina 30 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni Oppure Vinorelbina 60 mg/m ² per OS settimanale	Basso Moderato	Tabella C Tabella B	Gridelli C et al. Eur J. Cancer 2004; 40: 2424-2431. Depierre A et al. Ann Onc 2001; 12: 1677-1681.
Paclitaxel	Paclitaxel 200 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Tester WJ et al. Cancer 1997; 79: 724-729.
Erlotinib	Erlotinib 150 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Shepherd FA et al. N Engl J Med 2005; 353: 123-132.
Gefitinib	Gefitinib 250 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Maemondo M et al. N Engl J Med; 2010; 362: 2380-2388.
Afatinib	Afatinib 40 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Sequist LV et al. J Clin Oncol; 2013; 27: 3327-3334.
Osimertinib	Osimertinib 80 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Janne PA et al. N Engl J Med 2015; 372: 1689-1699.
Ceritinib	Ceritinib 750 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Shaw AT et al. N Engl J Med 2014; 370: 1189-1197.
Crizotinib (D.L. 648)	Crizotinib 250 mg/die PO in continuo	Minimo	Tabella D	Shaw AT et al. N Engl J Med. 2013 20; 368: 2385-2394.

NEOPLASIE TORACO-POLMONARI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Pemetrexed	Cisplatino 75 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Vogelzang NJ et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2636-2644.
Carboplatino + Pemetrexed	Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 + Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Castagneto B et al. Ann Oncol 2008; 19: 370-373.
Cisplatino + Raltitrexed	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Raltitrexed 3 mg/m ² in bolo EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Van Meerbeeck JP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6881-6889.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Pemetrexed	Pemetrexed 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Jassem J et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1698- 1704.
Raltitrexed	Raltitrexed 3 mg/m ² in bolo EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Baas P et al. Eur J Cancer 2003; 39: 353-357.

Schemi di combinazione

Regime	Scheda	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
5FU-LV (Mayo Clinic)	5FU 370-425 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Poon MA et al. J Clin Oncol 1991; 9: 1967-1972. Buroker TR et al. J Clin Oncol 1994; 12: 14-20.
5FU-LV (Roswell Park)	5FU 600 mg/m ² in bolo EV g1-8-15-22-29-36 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1-8-15-22-29-36 Ogni 8 settimane	Basso	Tabella C	Petrelli N et al. J Clin Oncol 1989; 7: 1419-1426.
5FU-LV (De Gramont)	5FU 400mg/m ² /die in bolo EV g1-2 + Leucovorin 200 mg/m ² /die EV in 2 ore g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Basso	Tabella C	Andrè T et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3732-3738. De Gramont A et al. J Clin Oncol 1997; 15: 808-815.
5FU-LV (AIO)	5FU 2600 mg/m ² in IC 24 ore g1-8-15-22-29-36 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1-8-15-22-29-36 Ogni 8 settimane	Basso	Tabella C	Koehne CH et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3721-3728.
5FU-LV (De Gramont) + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90', 60' (II infusione) o 30 minuti (successive) + 5FU 400 mg/m ² /die in bolo EV g1-2 + Leucovorin 200 mg/m ² /die EV in 2 ore g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Basso per 5FU-LV Minimo per Bevacizumab	Tabella C Tabella D	Chen HX et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3354-3360. Kabbinavar FF et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3706-3712.
CAPOX	Oxaliplatino 70 mg/m ² EV in 2 ore g1-8 + Xeloda 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Porschen R et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4217-4222.
CAPOX + Bevacizumab	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90', 60' (II somm.) o 30' ogni 21 giorni + Oxaliplatino 70 mg/m ² EV in 2 ore g1-8 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato per CAPOX Minimo per Bevacizumab	Tabella B Tabella D	Snoeren C et al. BMC Cancer 2010; 10: 545-552.
Cetuximab + Irinotecan	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I dose), 250 mg/m ² EV in 1 ora (II successive) ogni 7 giorni + Irinotecan EV 350 mg/m ² ogni 21 giorni o 180 mg/m ² ogni 14 giorni o 125 mg/m ² g7-14-21-28 ogni 42 giorni	Moderato	Tabella B	Cunningham D et al. N Engl J Med 2004; 351: 337-345. Sobrero AF et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2311-2319.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
FLOX	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1-15-29 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1-8-15-22-29-36 + 5FU 500 mg/m ² EV in bolo g1-8-15-22-29-36 Ogni 8 settimane	Moderato	Tabella B	Kuebler JP et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2198-2204.
FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1+ 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237. Fuchs CS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4779- 4786.
FOLFIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30' (successive) + Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 (in doppia via con Irinotecan) + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri Minimo per Bevacizumab	Tabella B Tabella D	Fuchs CS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4779- 4786.
FOLFIRI + Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive) Ogni 7 giorni + Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1+ 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri Minimo per Cetuximab	Tabella B Tabella D	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 18S: (abstract 4000).
FOLFIRI + Afibercept	Afibercept 4 mg/kg EV + Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 (in doppia via con Irinotecan) + 5FU 400 mg/m ² EV in bolo g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato per Folfiri Basso per Afibercept	Tabella B Tabella C	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2012; 30: 3499-3506.
FOLFOX 4	Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1 e g2 + 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Andr� T et al. N Engl J Med 2004; 350: 2343-2351. Metastatico: De Gramont A et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2938- 2947. Goldberg RM et al. J Clin Oncol 2004; 22: 23-30. Rothenberg ML et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2059-2069.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
FOLFOX 4+ Bevacizumab	Bevacizumab 5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' (II somm.) o 30' + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore g1 e g2 + 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1-2 + 5FU 600 mg/m ² /die in IC 22 ore g1-2 Ogni 14 giorni	Moderato per Folfox Minimo per Bevacizumab	Tabella B Tabella D	Saltz LB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2013-2019.
FOLFOX 6	Oxaliplatino 100 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200-400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 400 mg/m ² /die EV in bolo g1 + 5FU 2400-3000 mg/m ² /die in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico: Tournigand C et al. J Clin Oncol 2004; 22: 229-237.
FOLFOX 7	Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore g1 + 5FU 2400 mg/m ² /die in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico: Tournigand C et al. J Clin Oncol 2006; 24: 394-400. Andrè T et al. Ann Oncol 2007; 18: 77-81.
FOLFOXIRI	Irinotecan 165 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Leucovorin 200 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 3200 mg/m ² in IC 48 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico: Falcone A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1670-1676.
IFL	Irinotecan 125 mg/m ² EV in 90' g1 + Leucovorin 20 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 500 mg/m ² EV in bolo g1 Settimanale per 4 settimane ogni 6	Moderato	Tabella B	Metastatico: Saltz LB et al. N Engl J Med 2000; 343: 905-910.
IRINOX	Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico: Becouarn L et al. Ann Oncol 2007; 18: 2000-2005.
XELIRI	Irinotecan 250 mg/m ² EV in 90' g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella C	Metastatico: Patt YZ et al. Am J Clin Oncol 2007; 30: 350-357.
XELIRI + Bevacizumab	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' o 30' (successive) + Irinotecan 250 mg/m ² EV in 90' g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Minimo per Bevacizumab Moderato per Xeliri	Tabella D Tabella B	Metastatico: Ocvirk J et al. Anticancer Res 2011; 31: 1777-1782.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Scheda	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
XELIRI + Cetuximab	Cetuximab 400 mg/m ² EV in 2 ore (I somm.), poi 250 mg/m ² EV in 1 ora (le successive) Ogni 7 giorni + Irinotecan 200 mg/m ² EV in 90' g1 + Capecitabina 850 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 g	Minimo per Cetuximab Moderato per XELIRI	Tabella D Tabella B	Metastatico: Cartwright T et al. Clin Colorectal Cancer 2008; 7: 390-396.
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Metastatico: Cassidy J et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2084-2091.
XELOX + Bevacizumab	Bevacizumab 7.5 mg/kg EV g1 in 90' (I somm.), 60' o 30' (le successive) + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Minimo per Bevacizumab Moderato per XELOX	Tabella D Tabella B	Metastatico: Saltz LB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 2013-2019.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Capecitabina	Capecitabina 1000-1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Adiuvante: Twelves C et al. N Engl J Med 2005; 352: 2696-2704. Metastatico: Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2011; 19: 4007-4016. Cassidy J et al. Ann Oncol 2002; 13: 566-575.
5FU IC	5FU 200 mg/m ² /die in IC in continuo Oppure 5 FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Kemeny N et al. J Clin Oncol 1990; 8: 313-318. Schmoll HJ et al. Eur J Cancer 1996; 32: 518-522.
Irinotecan	Irinotecan 350 mg/m ² EV in 90' g1 Ogni 21 giorni Oppure 125 mg/m ² EV in 90' g1-8-15-22 Ogni 6 settimane	Moderato	Tabella B	Cunningham D et al. Lancet 1998; 352: 1413-1418. Rougier P et al: Lancet 1998; 352: 1407-1412. Fuchs CS et al. J Clin Oncol 2003; 21: 807-814.
Oxaliplatino	Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Becouarn Y et al. Semin Oncol 1998; 25: 23-31. Diaz-Rubio E et al. Ann Oncol 1998; 9: 105-108.
Panitumumab	Panitumumab 6 mg/kg EV in 60-90 minuti g1 Ogni 14 giorni	Minimo	Tabella D	Van Cutsem E et al. Ann Oncol 2008; 19: 92-98. Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 1658-1664.
Raltitrexed	Raltitrexed 3 mg/m ² EV in 15 minuti g1	Basso	Tabella C	Cunningham D et al. Eur J Cancer 2002; 38: 478-486.
Regorafenib	Regorafenib 160 mg/die OS g1-21 Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Grothey A et al. Lancet 2013; 381: 303-312.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
5FU/LV + Mitomicina + Radioterapia	5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 + Mitomicina 10 mg/m ² EV g1 ogni 28 giorni per 2 cicli + RT 45 Gy	Moderato	Tabella B	Ajani JA et al. JAMA 2008; 299: 1914. UKCCCR. Lancet 1996; 348: 1049-1054.
5FU-LV + Cisplatino + Radioterapia	5FU 250 mg/m ² /die in IC gg 1→5 + Cisplatino 10 mg/m ² /die EV gg 1→5 settimanale per 6 settimane + RT 55 Gy	Moderato	Tabella B	Hung A et al. Cancer 2003; 97: 1195-1202.
Cisplatino + 5FU	Cisplatino 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Faivre C et al. Bull Cancer 1999; 86: 861-865.
Xeloda + RT	825 mg/m ² bid per OS durante RT Oppure 900-1000 mg/m ² PO bid gg 1→5 + RT 5040 cGy	Moderato	Tabella B	Minsky BD. Clin Cololonrectal Cancer 2004; 4 (suppl1) S29-36.

Chemioterapia e immunoterapia sistemica

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Doxorubicina	Doxorubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Gish RG et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3069-3075.
Capecitabina + Cisplatino	Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 + Cisplatino 60 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lee JO et al. Ann Oncol 2009; 20: 1402-1407.
Sorafenib	Sorafenib 400 mg PO bid in continuo	Basso	Tabella C	Cheng AL et al. Lancet Oncol 2009; 10: 25-34.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8 + Cisplatino 35 mg/m ² EV in 1 ora g1-8 Ogni 21 giorni Oppure Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-15 + Cisplatino 25 mg/m ² EV in 1 ora g1-15 Ogni 28 giorni Oppure Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8 + Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni (vie biliari)	Elevato	Tabella A	Cascinu S et al. Lancet Oncol 2008; 9: 39-44. Heinemann V et al. J Clin Oncol 2006; 24: 3946-3952. Doval DC et al. Br J Cancer 2004; 90: 1516-1520.
ECF (vie biliari)	Epirubicina 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 60 mg/m ² EV in 1 ora g1 ogni 21 giorni + 5FU 200 mg/m ² /die IC Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Rao S et al. Br J Cancer 2005; 92: 1650-1654.
FOLFIRINOX	Irinotecan 180 mg/m ² EV in 90' g1 + Oxaliplatino 85 mg/m ² EV in 2 ore g1+ Leucovorin 400 mg/m ² EV in 2 ore + 5FU 400 mg/m ² EV g1 + 5FU 2400 mg/m ² in IC 46 ore Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Conroy T et al. N Engl J Med 2011; 364: 1817-1825.
Gemcitabina + 5FU	Gemcitabina 900 mg/m ² EV in 30' g1-8- 15 +5FU 200-250 mg/m ² in IC gg 1→21 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Knox JJ et al. Ann Oncol 2004; 15: 770-774.
Gemcitabina + Capecitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8 + Capecitabina 650 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni Oppure Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1- 8-15 + Capecitabina 830 mg/m ² PO bid gg 1→21 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Herrmann E et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2212-2217. Cunningham D et al. J Clin Oncol 2009; 27: 5513-5518. Knox JJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2332-2338.
Gemcitabina + Oxaliplatino	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1 + Oxaliplatino 100 mg/m ² EV in 2 ore g2 Ogni 14 giorni	Moderato	Tabella B	Louvet C et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3509-3516.
Gemcitabina + RT (Localmente avanzato)	Gemcitabina 400 mg/m ² EV in 30' g1-8- 15-22 + RT locoregionale 30Gy	Moderato	Tabella B	Varadhachary GR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3487-3495.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione (continua)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina + RT (Adiuvante)	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8-15-29-36-43 seguito da Gemcitabina 300 mg/m ² EV in 30' g57-64-71-78- 85-(91) + RT locoregionale 50.4 Gy	Moderato	Tabella B	Van Laethem JL et al. J Clin Oncol 2010; 28: 4450-4460.
5FU + RT	5FU 200-250 mg/m ² in IC +RT loco regionale 50.4Gy	Moderato	Tabella B	Regine WF et al. JAMA 2008; 299: 1019-1025.
Nab-paclitaxel + Gemcitabina	Nab paclitaxel 125 mg/m ² EV + Gemcitabina 1000 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Von Hoff D et al. N Engl J Med 2013; 369: 1691-1703.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Docetaxel (vie biliari D.L.648)	Docetaxel 100 mg/m ² EV in 1ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Papakostas P et al. Eur J Cancer 2001; 37: 1833-1838.
Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8-15-22-29-36-43, 1 settimana di riposo poi g1-8-15 Ogni 28 giorni Oppure Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30' g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Berlin JD et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3270-3275. Gebbia V et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4089-4091. Okusaka T et al. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57: 647-653.
5FU-LV (Mayo Clinic)	5FU 425 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Neoptolemos JP et al. N Engl J Med 2004; 350: 1200-1210.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
5FU-LV + Radioterapia	5FU 425mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 CT/RT combinata: 5FU 400 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→4 e 33→35 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→4 e 33→35 + RT 45 Gy Post-CT/RT (2 cicli): 5FU 425 mg/m ² /die in bolo EV gg 1→5 + Leucovorin 20 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 28 giorni	Basso Moderato durante RT	Tabella C Tabella B	MacDonald JS et al. N Engl J Med 2001; 345: 725-730.
DCF	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 750 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4991-4997. Ajani A et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3205-3209.
Capecitabina + Docetaxel	Capecitabina 825 mg/m ² PO bid gg 1→14 + Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Giordano KF et al. Ann Oncol 2006; 17: 652-656.
Cisplatino + Docetaxel	Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Roth AD et al. Ann Oncol 2000; 11: 301-306.
Cisplatino + 5FU	Cisplatino 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Van Cutsem E et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4991-4997.
ECF	Epirubicina 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Cisplatino 60 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 200 mg/m ² /die IC Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Waters JS et al. Br J Cancer 1999; 80: 269-272. Cunningham D et al. N Engl J Med 2006; 355: 11-20.
ELF	Leucovorin 300 mg/m ² /die EV in 2 ore gg 1→3 + Etoposide 120 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→3 + 5FU 500mg/m ² /die in bolo EV gg 1→3 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Vanhoefer U et al. J Clin Oncol 2000; 18: 2648-2657.
EOX	Epirubicina 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV in 2 ore g1 ogni 21 giorni + Capecitabina 625 mg/m ² PO bid in continuo	Moderato	Tabella B	Cunningham D et al. N Engl J Med 2008; 358: 36-46.
ILF	Irinotecan 80 mg/m ² EV in 90' g1 + 5FU 2000 mg/m ² IC 22 ore g1 + Leucovorin 500 mg/m ² EV in 2 ore g1 Settimanale per 6 Ogni 8 settimane	Moderato	Tabella B	Dank M et al. Ann Oncol 2008; 19: 1450-1457. Moehler M et al. Br J Cancer 2005; 92: 2122-2128.

NEOPLASIE DEL TRATTO GASTROENTERICO

Schemi di combinazione (continua)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Trastuzumab + Cisplatino +5FU	Trastuzumab 8 mg/kg EV in 90' (I somm.) g1, poi 6 mg/kg EV in 60' + Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 800 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bang YJ et al. Lancet 2010; 376: 687-697.
Trastuzumab + Cisplatino + Capecitabina	Trastuzumab 8 mg/kg EV in 90' (I somm.) g1, poi 6 mg/kg EV in 60' + Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bang YJ et al. Lancet 2010; 376: 687-697.
Paclitaxel + Ramucirumab	Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1-8-15 + Ramucirumab 8 mg/kg g1-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Wilke H et al. Lancet Oncol 2014; 15: 1224-1235.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Capecitabina	Capecitabina 1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hong YS et al. Ann Oncol 2004; 15: 1344-1347.
Docetaxel (D.L. 648)	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Lee JL et al. Cancer Res Treat 2005; 37: 201-207.

10 NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
CMF	Methotrexate 40 mg/m ² EV g1-8 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1-8 + 5FU 600 mg/m ² EV g1-8 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Bonadonna G et al. N Engl J Med 1995; 273: 542-547.
A(E)C	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 o Epirubicina 75-90 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	Adiuvante: Evans TR et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2988-2995. Goldstein LJ et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4092-4099. Langley RE et al. J Clin Oncol 2005; 23: 8322-8330. Pico C et al. Ann Oncol 2004; 15: 79-87. Metastatico: Biganzoli L et al. J Clin Oncol 2002; 20: 3114-3121.
FA(E)C	Doxorubicina 50 mg/m ² EV g1 o Epirubicina 90 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m ² EV g1 + 5FU 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	(Neo) Adiuvante: Martin M et al. Ann Oncol 2003; 14: 833-842. French Adjuvant Study Group. J Clin Oncol 2001; 19: 602-611. Metastatico: Blajman C et al. Cancer 1999; 85: 1091-1097.
A(E)T (Docetaxel)	Doxorubicina 50 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 75 mg/m ²) + Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 gg (6-8 cicli)	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Nabholtz JM et al. J Clin Oncol 2003; 21: 968-975.
TC	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Jones SE et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5381-5387.
TA(E)C	Doxorubicina 50 mg/m ² (o Epirubicina 75 mg/m ²) EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/ m ² EV g1 + Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	Adiuvante: Martin M et al. N Engl J Med 2005; 352: 2302-2313. Von Minckwitz G et al. J NCI 2008; 100: 552-562.

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
A(E)C→Docetaxel	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m ²) + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Docetaxel	Tabella A2 Tabella C	<u>(Neo) Adjuvante:</u> Bear HD et al. J Clin Oncol 2001; 21: 4165-4174. Von Minckwitz G et al. J Clin Oncol 2005; 23: 2676-2685.
A(E)C→Paclitaxel	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m ²) + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Paclitaxel 175 mg/m ² EV Ogni 21 giorni (4 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Paclitaxel	Tabella A2 Tabella C	<u>Adjuvante:</u> Citron ML et al. J Clin Oncol 2003; 21: 1431-1439. Mamounas EP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 3686-3696.
A(E)C→Paclitaxel settimanale	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 (o Epirubicina 90 mg/m ²) + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) seguiti da Paclitaxel 80 mg/m ² EV sett. (12 settimane)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Paclitaxel	Tabella A2 Tabella C	<u>Adjuvante:</u> Sparano JA et al. N Engl J Med 2008; 238: 1663-1671.
FEC→Docetaxel	Epirubicina 100 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 500 mg/m ² EV g1 + 5FU 500 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (3 cicli) seguiti da Docetaxel 100 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (3 cicli)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Docetaxel	Tabella A2 Tabella C	<u>Adjuvante:</u> Rochè H et al. J Clin Oncol 2006; 24: 5664-5671.
TCH	Docetaxel 75 mg/m ² EV + Carboplatino AUC 6 EV g1 + Trastuzumab 4 mg/kg (I somm.), 2 mg/kg (II somm.) settimanale durante la CT, a seguire 6 mg/kg EV Ogni 21 giorni (1 anno)	Moderato per TC Basso per Trastuzumab	Tabella B2 Tabella C	<u>Adjuvante:</u> Slamon D et al. N Engl J Med 2011; 365: 1273-1283.
Bevacizumab + Paclitaxel	Bevacizumab 10 mg/kg EV g1 Ogni 14 giorni + Paclitaxel 90 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	<u>Metastatico:</u> Miller KD et al. N Engl J Med 2007; 357: 2666-2676.
TCP	Paclitaxel 175 mg/m ² EV g2 + Carboplatino AUC 6 EV g2 + Trastuzumab 4 mg/kg (I somm.), 2 mg/kg (II somm.) sett. durante la CT, poi 6 mg/kg EV ogni 21 giorni	Moderato per CP Basso per Trastuzumab	Tabella B2 Tabella C	<u>Metastatico:</u> Robert N et al. J Clin Oncol 2006; 24: 2786-2792.

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
AC→Paclitaxel →Trastuzumab	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) Seguiti da Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore Ogni 21 giorni (4 cicli) Oppure Paclitaxel 80 mg/m ² EV in 1 ora sett (12 sett) + Trastuzumab 4mg/kg EV in 90' (I somm.), poi 2 mg/kg EV in 30' poi 6 mg/kg EV Ogni 21 giorni	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Paclitaxel Minimo per Trastuzumab	Tabella A2 Tabella C Tabella D	Adiuvante: Romond EH et al. N Engl J Med 2005; 353: 1673-1684. Gasparini GP et al. Breast Cancer Res Treat 2007; 101: 355-365.
AC→Docetaxel →Trastuzumab	Doxorubicina 60 mg/m ² EV g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni (4 cicli) Seguiti da Docetaxel 100 mg/m ² EV in 1 ora Ogni 21 giorni (4 cicli) + Trastuzumab 4 mg/kg EV in 90' (I somm.), poi 2 mg/kg EV in 30' (11 sett) poi 6 mg/kg EV Ogni 21 giorni (1 anno)	Elevato per Antracicline + Ciclofosfamide Basso per Docetaxel Minimo per Trastuzumab	Tabella A2 Tabella C Tabella D	Adiuvante: Neyt M et al. Ann Oncol 2006; 17: 381-390.
Lapatinib + Capecitabina	Lapatinib 1250 mg/die PO continuativo + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Geyer CE et al. N Engl J Med 2006; 335: 2773-2743.
Docetaxel (o Paclitaxel) Trastuzumab + Pertuzumab	Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 ogni 21 g (o Paclitaxel 80 mg/m ² EV ogni 7 g) Trastuzumab 8 mg/kg (I somm.), successivamente 6 mg/kg EV ogni 21 g, Pertuzumab 840 mg (I somm.), 420 mg (le successive), EV ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 109-119.
Vinorelbina + Capecitabina	Vinorelbina 25 mg/m ² EV g1-8 + Capecitabina 1000 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Ghosn M et al. Anticancer Res 2006; 26: 2451-2456.
Ciclofosfamide + Metotrexate	Ciclofosfamide 50 mg/die PO continuativo + Metotrexate 2.5 mg PO (2 volte a settimana)	Basso	Tabella C	Metastatico: Gebbia V. Anticancer Res 2012; 32: 529-536.
Doxorubicina liposomale + Ciclofosfamide	Doxorubicina liposomale 50-60 mg/m ² g1 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A2	Metastatico: Batist G et al. J Clin Oncol 2001; 19: 1444-1454.

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina + Paclitaxel	Gemcitabina 800 mg/m ² EV g1-8 + Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni Oppure Gemcitabina 1250 mg/m ² EV g1-8 + Paclitaxel 175 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Albain KS et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3950-3957.
Vinorelbina + Gemcitabina	Vinorelbina 30 mg/m ² EV g1-8 + Gemcitabina 1200 mg/m ² EV g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Martin M et al. Lancet Oncol 2007; 8: 219-225.
XT	Capecitabina 1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 + Docetaxel 75 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: O'Shaughnessy J et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2812-2823.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Docetaxel	Docetaxel 60-100 mg/m ² EV Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Chan S et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2341-2354.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni Oppure Paclitaxel 80-100 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Sledge GW et al. J Clin Oncol 2003; 21: 588-592. Perez EA et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4216-4223.
Gemcitabina	Gemcitabina 800-1200 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Carmichael J et al. J Clin Oncol 1995; 13: 2731-2736. Spielmann M et al. Oncology 2001; 60: 303-307.
NAB-Paclitaxel	NAB-Paclitaxel 260 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni Oppure NAB-Paclitaxel 150 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Gradishar WJ et al. J Clin Oncol 2005; 23: 7794-7803.

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Monoterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Eribulina	Eribulina 1.23 mg/m ² (pari a 1.4 mg/m ² di Eribulina mesilato) EV g1-8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Metastatico: Cortes J et al. Lancet 2011; 377: 914-923.
Capecitabina	Capecitabina 1250 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni Oppure Capecitabina 1500 mg PO continuativo	Basso	Tabella C	Metastatico: Fumoleau P et al. Eur J Cancer 2004; 40: 536-542. Hennessy BT et al. Ann Oncol 2005; 16: 1289-1296. Fedele P. Eur J Cancer 2012; 48: 24-29.
Vinorelbina	Vinorelbina 25-30 mg/m ² EV in 15 minuti settimanale	Minimo	Tabella D	Metastatico: Fumoleau P et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1245-1252. Twelves SC et al. Br J. Cancer 1994; 70: 990-993.
Trastuzumab Emtansine	Trastuzumab Emtansine 3.6 mg/kg EV Ogni 21 g Fino a progressione o tossicità inaccettabile	Basso	Tabella C	Metastatico: Verma S et al. NEJM 2012; 367: 1783-1791.
Palbociclib	Palbociclib 125 mg/die PO gg 1→21 Ogni 21 g	Minimo	Tabella D	Metastatico: DeMichele A et al. Clin Cancer Res 2015; 21: 995-1001.

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Anastrozolo	Anastrozolo 1mg/die PO	Minimo	Tabella D	Adiuvante: Forbes JF et al. Lancet Oncol 2008 ; 9: 45-53. Kaufmann M et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2664-2670. Metastatico: Milla-Santos A et al. Am J Clin Oncol 2003; 26: 317-322. Nabholtz JM et al. Eur J Cancer 2003; 39: 1684-1689.
Exemestane	Exemestane 25 mg/die PO	Minimo	Tabella D	Adiuvante: Coombes RC et al. Lancet 2007; 369: 559-570. Mamounas EP et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1965-1971. Metastatico: Paridaens RJ et al. J Clin Oncol 2008; 26: 4883-4890.
Fulvestrant	Fulvestrant 500 mg IM g1-15-29 e poi mensilmente	Minimo	Tabella D	Metastatico: DiLeo A et al. Proc SABCS 2009.
Letrozolo	Letrozolo 2.5 mg/die PO	Minimo	Tabella D	Adiuvante: Coates AS et al. J Clin Oncol 2007; 25: 486-492. Goss PE et al. J Clin Oncol 2008; 26: 1948-1955. Metastatico: Rose C et al. Eur J Cancer 2003; 39: 2318-2327.
Megestrol acetato	Megestrol 40-160 mg/die PO	Minimo	Tabella D	Metastatico: Abrams J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 64-73.
Tamoxifen	Tamoxifen 20 mg/die PO	Minimo	Tabella D	Adiuvante: EBCTCG. Lancet 1998; 351: 1451-1467.
Everolimus+ Examestane	Everolimus 10 mg/die + Examestane 25 mg/die PO	Minimo per l'Exemestane Basso per l'Everolimus	Tabella D Tabella C	Metastatico: Baselga J et al. NEJM 2012; 366: 520-529.

11 NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

Tumori ginecologici

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Ifosfamide	Cisplatino 50 mg/m ² /die EV in 1 ora g1 + Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA 6000 mg/m ² durante Ifosfamide + 12 ore dopo Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bloss JD et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1832-1837.
Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 135 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 50-75 mg/m ² in 1 ora g2 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Rose PG et al. J Clin Oncol 1999; 17: 2676-2680. Monk BJ et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4649-4657.
Cisplatino + Vinorelbina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 1 ora g1 ogni 21 giorni + Vinorelbina 25 mg/m ² EV g1, 8	Elevato	Tabella A	Pignata S et al. J Clin Oncol 1999; 17: 756-760.
TIP	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 50-75 mg/m ² EV in 1 ora g2 + Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA 6000 mg/m ² durante Ifosfamide + 12 ore dopo ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bloss JD et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1832-1837. Omura GA et al. J Clin Oncol 1997; 15: 165-171.
Cisplatino + 5FU	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Weiss GR et al. Gynecol Oncol 1990; 37: 354-358.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino	Cisplatino 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Moore DH et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3113-3119.
Cisplatino + Radioterapia	Cisplatino 40 mg/m ² EV in 1 ora settimanale per 5-6 settimane + RT	Moderato	Tabella B	Rose et al. N Engl J Med 1995; 15: 1144.
Capecitabina (D.L.648) +/- RT	Capecitabina 825-850 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Domingo E et al. Oncologist 2009; 14, 828-834.
Ifosfamide	Ifosfamide 1.2-1.4 g/m ² /die EV gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² durante Ifosfamide	Moderato	Tabella B	Buda A et al. Oncology 2003; 65 (Suppl 2): 63-66. Sutton GP. et al. Semin Oncol. 1992; 19: 31-44.
Vinorelbina	Vinorelbina 30 mg/m ² EV g1 Ogni 7 giorni	Minimo	Tabella D	Morris et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1094-1098.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Topotecan	Topotecan 1.5 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Bookman MA et al. Gynecol Oncol 2000; 77: 446-449.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino + Doxorubicina liposomiale peghilata	Doxorubicina liposomiale peghilata 30 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Carboplatino AUC 5 EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B2	Pujade-Lauraine E et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3323-3329.
Carboplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 + Carboplatino AUC 4 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Pfisterer J et al. J Clin Oncol 2006; 24: 4699-4707.
Carboplatino + Gemcitabina + Bevacizumab	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 + Carboplatino AUC 4 EV in 1 ora g1 + Bevacizumab 15 mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Aghajanian C et al. J Clin Oncol 2011; 29 (suppl.).
Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Bolis G et al. J Clin Oncol 2004; 22: 686-690. Ozols RF et al. J Clin Oncol 2003; 21: 3194-3200.
Carboplatino + Paclitaxel + Bevacizumab	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 + Bevacizumab 15 mg/kg g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Burger et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
Cisplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 135 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Muggia FM et al. J Clin Oncol 2000; 18: 106-115. Piccart MJ et al. J Natl Cancer Inst 2000; 92: 699-708. Spriggs DR et al. J Clin Oncol 2007; 25: 4466-447.
Trabectedina + Doxorubicina liposomiale peghilata	Doxorubicina 30 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Trabectedina 1.1 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Monk BJ et al. J Clin Oncol 2010; 28: 3107-3114

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bevacizumab (mantenimento)	Bevacizumab 15 mg/kg EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Burger et al. N Engl J Med 2011; 365: 2473-2483.
Carboplatino	Carboplatino AUC 5-7 EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Reed NS et al. Eur J Cancer 2006; 42: 179-185.
Doxorubicina liposomiale peghilata	Doxorubicina liposomiale peghilata 40-50 mg/m ² EV in 90 minuti (prima infusione), 1ora (infusioni successive in assenza di reazioni avverse) g1 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Gordon AN et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3093-3100. Ferrandina G et al. J Clin Oncol 2008; 26: 890-896. Rose PG et al. Oncologist 2005; 10: 205-214.
Paclitaxel	Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1, 8, 15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Markman M et al. Gynecol Oncol 2006; 101: 436-440.
Ciclofosfamide	Ciclofosfamide 50 mg /die per OS fino a PD e/o tossicità inaccettabile	Minimo	Tabella D	Watanabe Y et al. Int J Clin Oncol 2010; 15: 468-471.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ten Bokkel Huinink W et al. Ann Oncol 2004; 15: 100-103. Piccart MJ et al. J Clin Oncol 2000; 18: 1193-1202. Omura G et al. J Clin Oncol 2003; 21: 2843-2848.
Gemcitabina	Gemcitabina 800-1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 (-15) Ogni 21-28 giorni	Basso	Tabella C	Ferrandina G et al. J Clin Oncol 2008; 26: 890-896. Mutch DG et al. J Clin Oncol 2007; 25: 2811-2818.
Topotecan	Topotecan 4 mg/m ² /die EV g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Sehouli J et al. J Clin Oncol 2011; 29: 242-248.
Topotecan	Topotecan 1.5 mg/m ² /die EV gg 1→5 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Ten Bokkel Huinink W et al. J Clin Oncol 1997; 15: 2183-2193. Sehouli J et al. J Clin Oncol 2008; 26: 3176-3182.
Tamoxifene	Tamoxifene 20 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Hatch KD et al. Cancer. 1991; 68: 269-271. Markman M et al. Gynecol Oncol 1996; 62: 4-6.
Letrozolo	Letrozolo 2.5 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Smyth JF et al. Clin Cancer Res 2007; 13: 3617-3622.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

Monoterapia (continua)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Anastrozolo	Anastrozolo 1 mg cpr/die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Gershenson DM et al. J Clin Oncol 2016; 34 (suppl; ASCO 2016 abstr 5502).
Olaparib (mantenimento)	Olaparib 50 mg cpr 400 mg bid cpr/die fino a progressione e/o tossicità (prevista pausa terapeutica)	Basso	Tabella C	Ledermann J et al. N Engl J Med 2012; 366:1382-1392. Matulonis UA et al. Cancer 2016; 122: 1844-1852.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
PEB	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30UI EV in bolo giorni 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A/ Tabella E	Gershenson D et al. J Clin Oncol 1990; 8: 715-720. Gershenson DM. J Clin Oncol 2007; 25: 2938-2943.
TIP	Paclitaxel 250 mg/m ² EV in 24 ore g1 + Cisplatino 25 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + Ifosfamide 1500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + MESNA 500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Kondagunta GV et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6549-6555.
PEI	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Ifosfamide 1200 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² /die in 1 ora gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Loehrer PJ et al. Ann Intern Med 1988; 109: 540-546.
GOP	Gemcitabina 800 mg/m ² EV g1, 8 in 30 min + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV g1 in 2 ore + Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1-8 in 1 ora Ogni 21 giorni per 6 cicli	Moderato	Tabella B	Oechsle k et al. Eur Urol 2011; 60: 850-855. Bokemeyer C et al. Ann Oncol 2008; 19: 448-453.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
EMA-CO	Etoposide 100 mg/m ² EV 60' g1-2 + Methotrexate 100 mg/m ² EV bolo g1 + Acido folinico 15 mg per OS ogni 12 h g2, 3 + Actinomomicina D 0.5 mg EV g1, 2 + Ciclofosfamide 600 mg/m ² EV bolo g8 + Vincristina 1 mg/m ² EV bolo g8	Elevato	Tabella A	Newlands ES et al. Br J Obsyct Gynec 1991; 98: 550-557.
Methotrexate	Methotrexate 1 mg/m ² IM g1-3-5-7 ogni 2 settimane + Acido folinico 0.1 mg/kg per OS g2-4-6-8	Basso	Tabella C	Berkowitz RS et al. Gynecol Oncol 1986; 23: 111-118.
Methotrexate	40 mg/m ² EV g1 Ogni 7 settimane	Basso	Tabella C	Gleeson NC et al. Eur J Gynecol Oncol 1993; 14: 461-465.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Paclitaxel	Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g1+ Paclitaxel 175 mg/m ² g1 EV in 3 ore Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.
Cisplatino + Vinorelbina	Cisplatino 80 mg/m ² EV in 60 minuti g1 + Vinorelbina 25 mg/m ² EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Cormio G et al. Oncology 2009; 77: 281-284.
Cisplatino + 5FU + Radioterapia	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 1→5 Ogni 28 giorni per 2 cicli + RT 44-54 Gy Oppure Cisplatino 4 mg/m ² /die in IC gg 1→4 + 5FU 250 mg/m ² /die in IC gg 1→4 Ogni settimana per 4 settimane durante la radioterapia	Elevato	Tabella A	Berek JS et al. Gynecol Oncol 1991; 42: 197-201. Eifel PJ et al. Gynecol Oncol 1995; 59: 51-56.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino	Cisplatino 50-100 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.
Capecitabina (D.L. 648) +/- RT	Capecitabina 825-850 mg/m ² PO bid gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Bellati F et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 227-231.

Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Medrossiprogesterone acetato	Medrossiprogesterone acetato 200 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 1999; 17: 1736-1744.
Megestrol acetato	Megestrol acetato 160 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	Lentz SS et al. J Clin Oncol 1996; 14: 357-361.
Tamoxifene	Tamoxifene 20-40 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 2001; 19: 364-367.

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Doxorubicina	Doxorubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Thigpen JT et al. J Clin Oncol 2004; 22: 3902-3908.
Doxorubicina liposomiale	Doxorubicina liposomiale 50 mg/m ² g1 EV in bolo Ogni 4 settimane	Moderato	Tabella B	Nagao S et al. Cancer Chemother Pharmacol 2015; 76: 335-342.
Ciclofosfamide	50 mg per OS/die fino a progressione	Minimo	Tabella D	Reinhardt J, et al. Anticancer Drugs 2011; 22: 822-824. Sánchez-Muñoz A et al. Oncology 2010; 79: 98-104.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hoskins PJ et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4048-4053.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI GINECOLOGICI

Schemi di chemioterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino	Cisplatino 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Vergote I et al. Gynecol Oncol 2015; 138: 278-284.
Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Carboplatino AUC 6 EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B2	Scudder SA et al. Gynecol Oncol 2005; 96: 610-615. Hoskins PJ et al. J Clin Oncol 2001; 19: 4048-4053.
TAP	Doxorubicina 45 mg/m ² EV in bolo g1 + Cisplatino 50 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Paclitaxel 160 mg/m ² EV in 3 ore g2 Ogni 21 giorni +G-CSF	Elevato	Tabella A	Fleming GF et al. J Clin Oncol 2004; 2159-2166.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI UROLOGICI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino+ Paclitaxel	Cisplatino 80 mg/m ² EV g1+ Paclitaxel 175 mg/m ² g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Sonpavde G. et al. Ann Oncol 2013; 24: 1179-1189.
CF	Cisplatino 100 mg/m ² EV in 1 ora g1 + 5FU 1000 mg/m ² /die in IC gg 2→6 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Hussein AM et al. Cancer 1990; 65: 433-438.
CMV	Cisplatino 20 mg/m ² EV in 1 ora gg 2→6 + Methotrexate 200 mg/m ² in bolo EV g1-15 + Bleomicina 10 mg/m ² IM oppure EV in bolo g 2-6 Ogni 21 giorni Oppure Cisplatino 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 + Methotrexate 25 mg/m ² in bolo EV g1-8 + Bleomicina 10 U/mq IM oppure EV in bolo g1-8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Hakenberg OW et al. BJU Int 2006; 98: 1225-1227. Haas GP et al. J Urol 1999; 161: 1823-1825.
Cisplatino Vinorelbina (D.L. 648)	Cisplatino 60 mg/m ² g1 EV + Vinorelbina 25 mg/m ² g1, 8 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Hussein AM et al. Cancer 1990; 65: 433-438.
VBM	Vincristina 1 mg in bolo EV g1 + Bleomicina 15 U IM g1-2 + Methotrexate 30 mg per OS gg 1→3 Settimanale per 12 settimane	Moderato	Tabella B	Pizzocaro G et al. Acta Oncologica 1988; 27: 823-824.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bleomicina	Bleomicina 10-30 mg/m ² IM oppure EV in bolo Settimanale	Minimo	Tabella D	Ahmed T et al. Anticancer Res 1984; 4: 289-292.
Methotrexate	Methotrexate 30 mg/m ² in bolo EV Settimanale	Basso	Tabella C	Ahmed T et al. J Urol 1984; 132: 465-468.
Capecitabina (D.L. 648)	Capecitabina 1000 mg/m ² OS gg 1→14 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Hussein AM et al. Cancer 1990; 65: 433-438.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI UROLOGICI

Ormonoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bicalutamide	Bicalutamide 50 mg/die per OS in continuo (per blocco androgenico totale) Oppure Bicalutamide 150 mg/die per OS in continuo	Minimo	Tabella D	Fradet Y et al. Exp Rev Anticancer Therapy 2004; 4: 37-48. Smith MR et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2546-2553. Wellington K et al. Drugs 2006; 66: 837-850.
Degarelix	Degarelix 240 mg SC (prima dose) poi 80 mg SC Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Gittelman M et al. J Urol 2008; 80: 1986-1992. Klotz L et al. BJU Int 2008; 102: 1531-1538.
Flutamide	Flutamide 250 mg tid per OS in continuo	Minimo	Tabella D	Burns-Cox N et al. Int J Urol 2002; 9: 431-434. Murphy JC et al. J Androl 2004; 25: 630-634.
Goserelin	Goserelin acetato 3.6 mg SC Ogni 28 giorni Oppure Goserelin 10.8 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	Tabella D	Soloway MS et al. Urology 1991; 37: 46-51.
Leuprorelina	Leuprorelina acetato 3.75 mg SC Ogni 28 giorni Oppure Leuprorelina 11.25 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	Tabella D	Persad R et al. Int J Clin Pract 2002; 56: 389-396.
Triptorelina	Triptorelina acetato 3.75 mg SC Ogni 28 giorni Oppure Triptorelina 11.25 mg SC Ogni 3 mesi	Minimo	Tabella D	Pathak AS et al. J Urol 2007; 177: 2132-2136.
Blocco androgenico Totale	Bicalutamide 50 mg/die per OS in continuo o Flutamide 250 mg per OS + Degarelix o Goserelin o Leuprorelina o Triptorelina Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Schellhammer P et al. Urology 1995; 45: 745-752. Sarosdy MF et al. Urology 2000; 55: 391-396. Roach M et al. J Clin Oncol 2000; 18: 448-450.
Abiraterone	Abiraterone 1000 mg/die cpr + Prednisone 10 mg/die per OS	Minimo	Tabella D	de Bono JS et al. N Engl J Med 2011; 364: 1995-2005.
Enzalutamide	Enzalutamide 160 mg/die cpr	Minimo	Tabella D	Beer TM et al. N Engl J Med 2014; 371: 424-433.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI UROLOGICI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cabazitaxel	Prednisone 10 mg/die per OS + Cabazitaxel 25 mg/m ² in 60 minuti g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	De Bono JS et al. Lancet 2010; 376: 1147-1154.
Docetaxel	Prednisone 5 mg bid per OS in continuo + Docetaxel 75 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Tannock IF et al. N Engl J Med 2004; 35: 1502-1512. Berthold DR et al. J Clin Oncol 2008; 26: 242-245.
Vinorelbina	Vinorelbina 25 mg/m ² EV g1 Ogni 7 giorni Vinorelbina 60 mg/m ² OS g1, 8 Ogni 21 gg	Minimo	Tabella D	Oudard S et al. Ann Oncol 2001; 12: 847-852. Caristi NJ et al. Chemother 2008; 20: 368-373.
Ciclofosfamide	Ciclofosfamide 50 mg /die per OS fino a PD	Minimo	Tabella D	Yashi M et al. Clin Genitourin Cancer 2014; 12: e197-203.
Mitoxantrone	Prednisone 5 mg bid per OS in continuo + Mitoxantrone 12 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Tannock IF et al. J Clin Oncol 1996; 14: 1756-1764. Berry W et al. J Urol 2002; 168: 2439-2443.

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Mitotane	Mitotane inizio con 2-3 gr/die per OS; aumento graduale del dosaggio (es ogni 2 settimane) fino a massimo 10 gr/die	Moderato	Tabella B	Boven E et al. Cancer 1984; 53: 26-29. Wooten MD et al. Cancer 1993; 72: 3145-3155.
EDX	Doxorubicina 40 mg/m ² EV g1+ Etoposide 100 mg/m ² gg 2→4 EV + Cisplatino 40 mg/m ² gg 3→4 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Fassnacht M, et al. N Engl J Med 2012; 366: 2189-2197.
PEB	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30 unità EV in bolo gg 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A/ Tabella E	Berruti A et al. Endocr Relat Cancer 2005; 12: 657-666.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI UROLOGICI

Schemi di chemioterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Bevacizumab +IFN-alfa	Bevacizumab 10 mg/kg EV g1 in 90 minuti (prima infusione), 60 minuti (seconda infusione) o 30 minuti (successive infusioni) ogni 14 giorni + IFN-alfa 9 MIU SC 3 volte/settimana per non oltre 1 anno	Basso	Tabella C	Escudier B et al. Lancet 2007; 370: 2103-2111. Rini BI et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5422-5428.
Axitinib	Axitinib 10 mg/die per OS in continuo	Basso	Tabella C	Escudier B et al. Br J Cancer 2014; 110: 2821-2828.
Everolimus	Everolimus 10 mg/die per OS in continuo	Basso	Tabella C	Motzer R et al. Lancet 2008; 372: 449-456.
Nivolumab	Nivolumab 3 mg/Kg EV in un 1 ora g1 Ogni 14 gg	Minimo	Tabella D	Motzer R et al. N Engl J Med 2015; 373: 1803-1813.
Pazopanib	Pazopanib 800 mg/die per OS in continuo	Basso	Tabella C	Sternberg CN et al. J Clin Oncol 2009; 27: abstract 5021.
Sorafenib	Sorafenib 400 mg/die bid per OS in continuo	Basso	Tabella C	Escudier B et al. J Clin Oncol 2009; 27: 1280-1289 Escudier B et al. N Engl J Med 2007; 356: 125-134.
Sunitinib	Sunitinib 50 mg/die per OS per 28 giorni Ogni 6 settimane	Basso	Tabella C	Motzer RJ et al. N Engl J Med 2007; 356: 115-124. Cella D et al. J Clin Oncol 2008; 6: 3763-3769.
Temsirolimus	Temsirolimus 25 mg/m ² EV in 30 minuti settimanale	Minimo	Tabella D	Hudes C et al. N Engl J Med 2007; 356: 2271-2281.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
PEB	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 100 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Bleomicina 30 unità EV in bolo gg 2-9-16 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A/ Tabella E	Nichols CR et al. J Clin Oncol 1998; 16: 1287-1293.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI UROLOGICI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
PEI	Cisplatino 20 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Etoposide 75 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + Ifosfamide 1200 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Loehrer PJ et al. Ann Intern Med 1988; 109: 540-546.
Paclitaxel Gemcitabina	Paclitaxel 100 mg/m ² EV g1-8-15 + Gemcitabina 1000 mg g1-8-15 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Einhorn et al. J Clin Oncol 2007; 25: 513-516.
TIP	Paclitaxel a 250 mg/m ² EV in 24 ore g1 + Cisplatino 25 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + Ifosfamide 1500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 + MESNA 500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 2→5 Ogni 21 giorni con G-CSF	Elevato	Tabella A	Kondagunta GV et al. J Clin Oncol 2005; 23: 6549-6555.
GOP	Gemcitabina 800 mg/m ² EV g1-8 in 30 min + Oxaliplatino 130 mg/m ² EV g1 in 2 ore + Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1, 8 in 1 ora Ogni 21 giorni per 6 cicli	Moderato	Tabella B	Oechsle K et al. Eurn Urol 2011; 60: 850-855. Bokemeyer C et al. Ann Oncol 2008; 19: 448-453.
Gemcitabina+ Oxaliplatino	Gemcitabina 1000 mg/m ² g1-8 + Oxaliplatino 130 EV mg/m ² g1 Ogni 21 gg	Moderato	Tabella B	De Gu et al. Eur Urol 2006; 50: 1032-1038. Pectasides D et al. Ann Onc 2004; 15: 493-497.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino AUC 7	Carboplatino AUC 7 g1 Ogni 21 giorni per un solo ciclo	Moderato	Tabella B2	Oliver RT et al. J Clin Oncol 2011; 29: 957-962.
Ifosfamide	Ifosfamide 1500 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA 1200 mg/m ² /die EV in 1 ora gg 1→5 Ogni 21 gg	Moderato	Tabella B	Miller KD et al. J Clin Oncol 1997; 15: 1427-1431.
Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Motzer RJ. Semin Oncol 1997; 24: S15-83-S15-85.

NEOPLASIE URO-GINECOLOGICHE

TUMORI UROLOGICI

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Carboplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² in 30 minuti g1-8 EV + Carboplatino AUC 5 EV in 30 minuti g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Bamias A et al. Cancer 2006; 106: 297-303. Dogliotti L et al. Eur Urol 2007; 52: 134-141.
Cisplatino + Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8-15 + Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g2 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-3077.
Carboplatino + Paclitaxel	Paclitaxel 175 mg/m ² EV in 3 ore g1 + Carboplatino AUC 5-/.5 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Vaughn D et al. Cancer 2002; 95: 1022-1027.
M-VAC	Methotrexate 30 mg/m ² EV in bolo g1-15-22 + Vinblastina 3 mg/m ² EV in bolo g1-15-22 + Doxorubicina 30 mg/m ² EV in bolo g2 + Cisplatino 70 mg/m ² EV in 1 ora g1 Ogni 28 giorni +G-CSF	Elevato	Tabella A	Von der Maase H et al. J Clin Oncol 2000; 18: 3068-3077. Sternberg CN et al. Eur J Cancer 2006; 42: 50-54. Dreicer R et al. Cancer 2004; 100: 1639-1645.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina	Gemcitabina 1200 mg/m ² EV in 30 minuti g1-8 (-15) Ogni 21 (-28) giorni	Basso	Tabella C	Stadler WM et al. J Clin Oncol 1997; 15: 3394-3398.
Vinflunina	Vinflunina 320 mg/m ² EV in 20 minuti g1 Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Bellmunt J et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4454-4461.
Paclitaxel (D.L. 648)	Paclitaxel 80 mg/m ² EV g1, 8, 15 in 3 ore Ogni 28 giorni Oppure Paclitaxel 200 mg/m ² EV in 3 ore Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Joly F et al. Clin Genitourin Can 2009; 7: E28-33 Papamichael D et al. Br J Cancer 1997; 75: 606-607

12 TUMORI RARI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Octreotide LAR	Octreotide LAR 20-60 mg IM Ogni 4 settimane	Minimo	Tabella D	Panzuto F et al. Ann Oncol 2006; 17: 461-466. Rubin J et al. J Clin Oncol 1999; 17: 600-606.
Lanreotide LAR	Lanreotide LAR 60-120 mg SC Ogni 4 settimane	Minimo	Tabella D	Ruszniewski P et al. Neuroendocrinology 2004; 20: 244-251.
IFN-alfa	IFN-alfa 3.000.000-5.000.000 U SC 3 volte/settimana in continuo	Minimo	Tabella D	Dahan L et al. Endocr Relat Cancer 2009; 16: 1351-1361. Dirix LY et al. Anticancer Drugs 1996; 7: 175-181.
Everolimus	10 mg die PO tutti i giorni	Basso	Tabella C	Yao JC et al. N Engl J Med 2011; 364: 514-523.
Sunitinib	Sunitinib 37,5 mg/die OS	Basso	Tabella C	Raymond E et al. N Engl J Med 2011; 364: 501-513.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Etoposide	Cisplatino 45 mg/m ² EV in 60' g2-3 + Etoposide 130 mg/m ² EV in 60' gg 1→3 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Moertel CG et al. Cancer 1991; 68: 227-232.
FDE	5FU 500 mg/m ² /die EV gg 1→3 + Dacarbazina 250 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→5 + Epirubicina 50 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni Oppure 5FU 500 mg/m ² /die EV gg 1→3 + Dacarbazina 200 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→3 + Epirubicina 30 mg/m ² EV 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bajetta E et al. Ann Oncol 2002; 13: 614-621. Walter T et al. Clin Colorectal Cancer 2010; 9: 248-254. Bajetta E et al. Cancer 1998; 83: 372-378.
Doxorubicina + Streptozotocina	Doxorubicina 50 mg/m ² EV in bolo gg 1, 22 + Streptozotocina 500 mg/m ² EV gg 1→5 Ogni 6 settimane	Elevato	Tabella A	Moertel CG et al. N Engl J Med 1992 ; 326: 519-523. Delaunoy T et al. Eur J Cancer 2004; 40: 515-520.
5FU + Streptozotocina	5-FU 400 mg/m ² EV gg 1→5 + Streptozotocina 500 mg/m ² EV gg 1→5 Ogni 6 settimane	Elevato	Tabella A	Moertel CG et al. N Engl J Med 1980; 303: 1189-1194.

TUMORI RARI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Imatinib	Imatinib 400-800 mg/die PO in continuo	Basso	Tabella C	Blanke CD et al. J Clin Oncol 2008; 26: 626-632.
Sunitinib	Sunitinib 50 mg/die per OS per 4 settimane Ogni 6 settimane	Basso	Tabella C	Demetri GD et al. Lancet 2006; 368: 1329-1338.
Regorafenib (uso compassionevole)	Regorafenib 160 mg/die per OS per 3 settimane Ogni 4 settimane	Basso	Tabella C	Demetri GD et al. Lancet 2013 26; 381: 295-302.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Doxorubicina	Doxorubicina 75 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lorigan P et al. J Clin Oncol 2007; 25: 3144-3150. Santoro A et al. J Clin Oncol 1995; 13: 1537-1545.
Ifosfamide	Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA Ogni 21 giorni Oppure Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 2 ore gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni Oppure Ifosfamide alte dosi 3000 mg/m ² /die IC in 24 ore gg 1→5 + MESNA Oppure Ifosfamide 1000 mg/m ² /die IC in pompa elastomerica gg 1→14 + MESNA Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Bramwell VH et al. Eur J. Cancer Clin Oncol 1987; 23: 311-321. Van Oosterom AT et al. Eur J Cancer 2002; 38: 2397-2406. Buesa JM et al. Ann Oncol 1998; 9: 871-876. Baranzelli MC et al. Cancer 1997; 84: 2: 141-146. Meazza C et al. J. Int J 2010; 55; 4: 617-620.
Paclitaxel	Paclitaxel 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g1-8-15 Ogni 28 giorni Oppure Paclitaxel 135-175 mg/m ² EV in 3 ore g1 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Penel N et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5269-5274. Schlemmer M et al. Eur J Cancer 2008; 444: 2433- 2436.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Trabectedina	Trabectedina 1.5 mg/m ² EV in 24 ore g1 Ogni 21-28 giorni	Moderato	Tabella B	Demetri GD et al. J Clin Oncol 2009; 27: 4188-4196.
Dacarbazina DTIC	Dacarbazina 1200 mg/m ² EV in 20' g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Buesa JM et al. Ann Oncol 1991, 2: 307-309.
Gemcitabina	Gemcitabina 1000 mg/m ² g1, 8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
	Oppure Gemcitabina 1000 mg/m ² g1-8-15 Ogni 28 giorni	Basso	Tabella C	Ferraresi V et al. Cancer Chem Pharm 2008; 63: 149-155.
Epirubicina	120-160 mg/m ² EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lopez M et al. J Clin Oncol 2002; 20: 1329-1334.
Pazopanib	Pazopanib 800 mg/die OS in continuo	Basso	Tabella C	van der Graaf WT et al. Lancet 2012; 379: 1879-1886.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere emetogeno	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Ifosfamide + Doxorubicina	Ifosfamide 5000 mg/m ² EV in 24 ore g1 + MESNA + Doxorubicina 50-75 mg/m ² EV in bolo g1 Ogni 21 giorni Oppure Ifosfamide 1500 mg/m ² EV in 2 ore gg 1→4 + MESNA + Doxorubicina 20 mg/m ² IC gg 1→3 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Steward WP et al. J Clin Oncol 1993; 11: 15-21. Schutte J et al. Eur J.Cancer 1990; 26: 558-561. Worden FP et al. J Clin Oncol 2005; 23: 105-112.
Ifosfamide + Epirubicina	Ifosfamide 1800 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→5 + MESNA + Epirubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1-2 Ogni 21 giorni Oppure Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→3 + MESNA + Epirubicina 60 mg/m ² EV in bolo g1-2 Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Adiuvante: Frustaci S et al. Tumori 2006; 92: 92-97.
Epirubicina + Dacarbazina	Epirubicina 90 mg/m ² EV g1 + Dacarbazina 250 mg/m ² /die IC gg 1→5 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Lopez M et al. Oncology 1991; 48: 230-233.

TUMORI RARI

Schemi di combinazione (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Gemcitabina + Docetaxel	Gemcitabina 675-900 mg/m ² EV in 90' g1-8 + Docetaxel 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Bay JO et al. Int J Cancer 2006; 119: 706-711. Hensley ML et al. Gynecol Oncol 2008; 109: 323-328.
MAID	Doxorubicina 15 mg/m ² IC gg 1→4 + Dacarbazina 250 mg/m ² IC gg 1→4 + Ifosfamida 2000-2500 mg/m ² IC gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni Oppure Doxorubicina 20 mg/m ² in bolo EV gg 1→3 + Dacarbazina 300 mg/m ² EV in 1 ora gg 1→3 + Ifosfamida 2500 mg/m ² EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Antman K et al. J Clin Oncol 1993; 11: 1276-1285. Fayette J et al. Invest New Drugs 2009; 27: 482-489.
CAV (sarcoma di Ewing)	Ciclofosfamida 1200 mg/m ² EV g1 + Doxorubicina 75 mg/m ² EV g1 + Vincristina 2 mg EV g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Grier HE et al. N Engl J Med 2003; 348: 694-701.
Etoposide + Ifosfamida (sarcoma di Ewing)	Etoposide 150 mg/m ² EV in 60' gg 1→3 + Ifosfamida 3000 mg/m ² EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA 3500 mg/m ² + G-CSF Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.

Schemi di chemioterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Ciclofosfamida + Etoposide	Ciclofosfamida 4000 mg/m ² EV in 3h g1 + Etoposide 200 mg/m ² EV in 60' gg 2→4 Ogni 21-28 giorni	Elevato	Tabella A	Berger M et al. Cancer 2009; 115: 2980-2987.

Schemi di chemioterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Cisplatino + Doxorubicina+ Methotrexate	Doxorubicina 25 mg/m ² EV gg 1→3 + Cisplatino 120 mg/m ² EV in 6 h g1 + AF* + Methotrexate 12 g/m ² EV g21-28 2 cicli prima dell'intervento e 10 cicli dopo	Elevato	Tabella A	Hudson M et al. J Clin Oncol 1990; 8: 1988-1997.
Etoposide + Ifosfamide	Etoposide 150 mg/m ² EV in 60' gg 1→3 + Ifosfamide 3000 mg/m ² EV in 3 ore gg 1→3 + MESNA 3500 mg/m ² + G-CSF Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B	Luksch R et al. Ann Onc 2012; 1-7.
Gemcitabina + Docetaxel	Gemcitabina 675 mg/m ² EV in 30' g1-8 + Docetaxel 75-100 mg/m ² EV in 1 ora g8 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Navid F et al. Cancer 2008; 113: 419-425.
Ifosfamide	Ifosfamide alte dosi 3000 mg/m ² IC in 24 ore g1-5 + MESNA Oppure Ifosfamide 1000 mg/m ² IC in pompa elastomerica gg 1→14 + MESNA Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Baranzelli MC et al. Cancer 1997; 84: 2: 141-6. Meazza C et al. J. Int J 2010; 55:, 4: 617-620.

* Acido folinico 10 mg/m² per OS ogni 6 ore

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
DTIC	Dacarbazina 800-1000 mg/m ² EV in 30' g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Bendikian AY et al. Ann Oncol 2011; 22: 787-793.
Temozolomide (D.L.648)	Temozolomide 200 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Middleton MR et al. J Clin Oncol 2000; 18: 158-166.
IFN-alfa basse dosi	IFN-alfa 3MU SC 3 volte/settimana in continuo (per 18-24 mesi)	Minimo	Tabella D	Hauschild A et al. J Clin Oncol 2009; 27: 3496-3502.

TUMORI RARI

Monoterapia (segue)

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
IFN-alfa alte dosi	IFN-alfa 15-20MU EV 5 giorni a settimana per 4 settimane	Moderato nella fase di induzione	Tabella B	Pectasides A et al. J Clin Oncol 2009; 27: 939-944.
	seguito da IFN-alfa 10 MU SC 3 volte a settimana per 48 settimane	Basso nella fase di mantenimento	Tabella C	
Vemurafenib	Vemurafenib 960 mg PO 2 volte al giorno	Minimo	Tabella D	Chapman PB et al. N Engl J Med 2011; 364: 2507-2516.
Paclitaxel (D.L. 648)	80 mg/m ² EV g1-8-15 Ogni 21 giorni	Basso	Tabella C	Walker L et al. Melanoma Res 2005; 15: 453-459.
	Oppure Paclitaxel 175 mg/m ² g1 EV Ogni 21 giorni			Gogas H et al. Melanoma Res 2004; 14: 415-420.
Fotemustina	Fotemustine 100 mg/m ² EV g1-8-15 a seguire (dopo 4-5 settimane di riposo) Fotemustine 100 mg/m ² g1 EV Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Hensley ML et al. J Clin Oncol 2002; 20: 2824-2831. Jacquillat C et al. Cancer 1990; 66: 1873-1878.
Ipilimumab (anticorpo monoclonale anti-CTLA-4)	Ipilimumab 3 mg/kg EV in 90 minuti g1 Ogni 21 giorni (4 cicli totali)	Minimo	Tabella D	Hodi FS et al. N Engl J Med 2010; 363: 711-723.
Nivolumab	Nivolumab 3 mg/kg EV in 60 minuti g1 Ogni 14 giorni	Minimo	Tabella D	Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 320-330. Weber JS et al. Lancet Oncol 2015; 16: 375-384.
Pembrolizumab	Pembrolizumab 2 mg/kg EV in 30 minuti g1 Ogni 21 giorni	Minimo	Tabella D	Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 2521-2532. Ribas A et al. Lancet Oncol 2015; 16: 908-918.
Dabrafenib	Dabrafenib 150 mg BID OS	Minimo	Tabella D	Hauschild A et al. Lancet 2012; 380: 358-365.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
CVD	Cisplatino 20 mg/m ² EV in 60' gg 1→4 + Vinblastina 1.2-2.0 mg/m ² EV in bolo gg 1→4 + Dacarbazina 800 mg/m ² EV in 1h g1 Ogni 21 giorni	Elevato	Tabella A	Alkin MB et al. J Clin Oncol 2008; 26: 5748-5754.
Temozolamide + Cisplatino	Temozolamide 75 mg/m ² /die gg 2→ 21 + Cisplatino 75 mg/m ² g1 Ogni 28 giorni	Elevato	Tabella A	Simeone E et al. J Clin Oncol 2009; 15S: abstract e200009.
Carboplatino + Paclitaxel (D.L. 648)	Carboplatino AUC 6 g1 + Paclitaxel 225 mg/m ² g1 EV Ogni 21 giorni	Moderato	Tabella B2	Flaherty KT et al. J Clin Oncol. 2013; 31: 373-379.
Temozolamide metronomica + RT	Temozolamide 75 mg/m ² /die per 6 settimane (ripetuto dopo 10 settimane) + WBI RT 30 Gy (g1-5 e g8-12)	Moderato	Tabella B	Margolin K et al. J. Cancer Res Clin Oncol 2002; 128: 214-218.
Vemurafenib (D.L. 648) + Cobimetinib	Vemurafenib 960 mg bid OS + Cobimetinib 60 mg/die OS gg 1→21 Ogni 28 giorni	Minimo	Tabella D	Larkin J et al. N Engl J Med 2014; 371: 1867-1876.
Dabrafenib (D.L. 648) + Trametinib (uso compassionevole)	Dabrafenib 150 mg bid OS + Trametinib 2 mg/die OS	Minimo	Tabella D	Long GV et al. Lancet 2015; 386: 444-451. Robert C et al. N Engl J Med 2015; 372: 30-39.

TUMORI RARI

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Temozolomide	Temozolomide 150-250 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Yung WK et al. Br J Cancer 2000; 83: 588-593.
BCNU	Carmustina 200 mg/m ² EV g1 in 30-60 minuti Ogni 8 settimane	Elevato	Tabella A	Selker RG et al. Neurosurgery 2002; 51: 343-355.
BCNU intracranico (Gliadel)	Polimero biodegradabile impregnato con 3.85% BCNU (7.7 mg) e impiantato nel cavo chirurgico	Minimo	Tabella D	Whittle IR et al. Br J Neurosurg 2003; 17: 352-354.

Schemi di combinazione

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Temozolomide + RT	Temozolomide 75mg/m ² /die PO per 42 giorni + Radioterapia cerebrale 60 Gy in 30 frazioni Dopo 28 giorni dal termine di CT/RT: Temozolomide 150-200 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Stupp R et al. N Engl J Med 2005; 352: 987-996.
PCV	Procarbazine 60 mg/m ² /die PO gg 8→21 + Lomustine 110 mg/m ² PO g1 + Vincristina 1.4 mg/m ² EV gg 8-29 Ogni 42 giorni Oppure Procarbazine 75 mg/m ² /die PO gg 8→21 + Lomustine 130 mg/m ² PO g1 + Vincristina 1.4 mg/m ² EV gg 8-29 Ogni 42 giorni	Elevato	Tabella A	Levin VA et al. Clin Cancer Res 2000; 6: 3878-3886. Brandes AA et al. Cancer 2004; 101: 2079-2085. Prados MD et al. Int J Radiant Oncol Biol Phys 2004; 58: 1147-1152.

Monoterapia

Regime	Schedula	Potere	Terapia di supporto CINV	Bibliografia
Temozolomide (D.L. 648)	Temozolomide 150-200 mg/m ² /die PO gg 1→5 Ogni 28 giorni Oppure Temozolomide 150 mg/m ² /die PO gg 1→7 e 15→21 Ogni 28 giorni	Moderato	Tabella B	Agarwala SS et al. J Clin Oncol 2004; 22: 2101- 2107. Siena S et al. Ann Oncol 2010; 21: 655-661.

13 TABELLE EMESI

Le seguenti tabelle sono state elaborate al fine di uniformare il trattamento antiemetico nella regione Campania e sono basate su evidenze scientifiche. Il gruppo di lavoro ha definito il potere emetogeno dei vari regimi di chemioterapia attribuendo una condotta terapeutica sulla base delle Linee Guida nazionali e internazionali.

Nello specifico sono state considerate come riferimento le Linee Guida MASCC 2016 e AIOM 2016, pertanto per ogni opzione di trattamento viene citata in calce la Linea Guida di riferimento. Tale terapia è ovviamente suggerita ma va modulata e adattata alle esigenze del singolo paziente.

TABELLA A* (Elevato rischio emetogeno – regimi non AC/EC)

A Aprepitant 125 mg per OS g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg PO g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01 mg/kg/2 mg per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1	A Aprepitant 80 mg per OS g2-3 + Desametasone 8 mg/die g2-3 o g2-4
B Fosaprepitant 150 mg EV g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1	B Desametasone 8 mg/die g2 o 8 mg bid/die g3-4
C Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 mg + Desametasone 12 mg EV g1	C Desametasone 8 mg/die g2-4

* MASCC 2016/AIOM 2016

TABELLA A2* (Elevato rischio emetogeno – regimi AC/EC)

A Aprepitant 125 mg per OS g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1	A Aprepitant 80 mg per OS gg 2-3
B Fosaprepitant 150 mg EV g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1)+ Desametasone 12 mg EV g1	B Nessuna profilassi
C Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 g1 + Desametasone 12 mg EV g1	C Nessuna profilassi
D Palonosetron**0.25 mg EV g1 + Desametasone 20 mg EV g1	D Desametasone 8 mg/die o 4 mg bid/die g2-3

* MASCC 2016/AIOM 2016

** Opzione valida se non fosse disponibile un NK1 antagonista

TABELLE EMESI

- | | |
|---|---|
| A 5- HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg /16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01 mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1) + Desametasone 8 mg EV g1 | A Nessuna profilassi o Desametasone 8 mg/die o 4 mg bid/die g2-3** |
|---|---|

*MASCC 2016/AIOM 2016

**Nei pazienti con rischio potenzialmente più elevato di nausea e vomito (per es. pazienti sottoposti a terapie a base di oxaliplatino, doxorubicina, ciclofosfamide)

- | | |
|--|--------------------------------------|
| A Aprepitant 125 mg per OS g1 + 5-HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1)+ Desametasone 12 mg EV g1 | A Aprepitant 80 mg per OSg2-3 |
| B Fosaprepitant 150 mg EV g1 + 5- HT3 antagonista (Palonosetron 0.25 mg EV g1; Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01mg/kg/2 mg per OS g1) + Desametasone 12 mg EV g1 | B Nessuna profilassi |
| C Netupitant 300 mg/Palonosetron 0.5 g1 + Desametasone 12 mg EV g1 | C Nessuna profilassi |

*MASCC 2016/AIOM 2016

TABELLE EMESI

- | | |
|---|---|
| A 5-HT3 antagonista (Ondansetron 8 mg EV o 0.15 mg/kg/16 mg per OS g1; Granisetron 1 mg EV o 0.01 mg/kg/2 mg per OS g1; Tropisetron 5 mg EV o per OS g1) | A Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio) |
| B Metoclopramide 0.5 mg/kg per OS o 10 mg per OS 3 volte/die g1 | B Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio) |
| C Desametasone 4 mg o 8 mg g1 | C Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio) |

* MASCC 2016/AIOM 2016

- | | |
|--|--|
| • Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio) | • Nessuna profilassi di routine (solo come terapia di salvataggio) |
|--|--|

* MASCC 2016/AIOM 2016

- | | |
|--|---|
| A Aprepitant 125 mg per OS g3 + Palonosetron 0.25 mg EV g1+ Desametasone 12 mg EV g1 | A Aprepitant 80 mg per OS g4-5 + Palonosetron 0.25 mg EV g3-5 + Desametasone 8 mg/die g4-5 o g4-7 |
| B Aprepitant 125 mg per OS g3 + Ondansetron 8 mg EV o 16 mg per OS g1 o Granisetron** 1 mg EV/2 mg per OS g1 + Desametasone 20 mg EV g1-2 | B Aprepitant 80 mg per OS g4-5 + Ondansetron 8 mg EV o 16 mg per OS g1-5 o Granisetron 1 mg EV/2 mg per OS g1-5 + Desametasone 8 mg/die g4-5 og4-7 |

* MASCC 2016/AIOM 2016

** Il cerotto transdermico di Granisetron è un'opzione valida

14 BIBLIOGRAFIA

1. Warr DG. Chemotherapy- and cancer-related nausea and vomiting. *Curr Oncol* 2008; 15 (Suppl 1): S4-S9.
2. Burke TA, Wisniewski T, Ernst FR. Resource utilization and costs associated with chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) following highly or moderately emetogenic chemotherapy administered in the US outpatient hospital setting. *Support Care Cancer* 19: 131-140.
3. Hofman M, Morrow GR, Roscoe JA, et al. Cancer patients' expectations of experiencing treatment-related side effects: a University of Rochester cancer center. Community Clinical Oncology program study of 938 patients from community practices. *Cancer* 2004; 101: 851-857.
4. Aapro M, Molassiotis A, Dicato M, et al. The effect of guideline-consistent antiemetic therapy on chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): the Pan European Emesis Registry (PEER). *Ann Oncol* 2012; 23: 1986-1992.
5. Cohen L, De Moor CA, Eisenberg P, et al. Chemotherapy-induced nausea and vomiting incidence and impact on patient quality of life at community oncology settings. *Support Care Cancer* 2007; 15: 497-503.
6. Gregory RE, Ettinger DS. 5-HT₃ receptor antagonists for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. A comparison of their pharmacology and clinical efficacy. *Drugs* 1998; 55: 173-189.
7. Hesketh PJ, Kris MG, Grunberg SM, et al. Proposal for classifying the acute emetogenicity of cancer chemotherapy. *J Clin Oncol* 1997; 15: 103-109.
8. Trotti A, Colevas AD, Setser A, et al. Patient-reported outcomes and the evolution of adverse event reporting in Oncology. *J Clin Oncol* 2007; 25: 5121-5127.
9. Molassiotis A, Coventry PA, Coates AS, et al. Validation and psychometric assessment of a short clinical scale to measure chemotherapy-induced nausea and vomiting: the MASCC antiemesis tool. *J Pain Symptom Manage* 2007; 34: 148-159.
10. Rhodes VA, McDaniel RW. The index of nausea, vomiting and retching: a new format of the Index of Nausea and Vomiting. *Oncol Nurs Forum* 1999; 26: 889-894.
11. Roila F, Herrstedt J, Aapro M, et al. Guideline update for MASCC and ESMO in the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting: results of the Perugia multinational Consensus Conference. *Ann Oncol* 2010; 21 (Suppl. 5): 228-239.
12. Aapro MS, Grunberg SM, Manikhas GM, et al. A phase III, double-blind, randomized trial of palonosetron, compared with ondansetron in preventing chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2006; 17: 1441-1449.
13. Hesketh PJ. Potential role of the NK1 receptor antagonists in chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2001; 9: 350-354.
14. Poli-Bigelli S, Rodrigues-Pereira J, Carides AD, et al. Addition of the neurokinin 1 receptor antagonist aprepitant to standard antiemetic therapy improves control of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 3090-3098.
15. Hesketh PJ, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. The oral neurokinin-1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: a multinational, randomized, double-blind, placebo-controlled trial in patients receiving high-dose cisplatin - The Aprepitant Protocol 052 Study Group. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4112-4119.
16. Chawla SP, Grunberg SM, Gralla RJ, et al. Establishing the dose of the oral NK1 antagonist aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Cancer* 2003; 97: 2290-2300.
17. Lassetter KC, Gambale J, Jin B, et al. Tolerability of fosaprepitant and bioequivalency to aprepitant in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2007; 47: 834-840.
18. Grunberg S, Chua D, Maru A, et al. Single-dose fosaprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with cisplatin therapy: randomized, double-blind study Protocol-EASE. *J Clin Oncol* 2011; 29: 1495-1501.
19. Hesketh PJ, Rossi G, Rizzi G, et al. Efficacy and safety of NEPA, an oral combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following highly emetogenic chemotherapy: a randomized, dose-ranging pivotal study. *Ann Oncol* 2014; 25: 1340-1346.
20. Rapoport BL, Chasen MR, Gridelli C, et al. Safety and efficacy of rolapitant for prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting after administration of cisplatin-based highly emetogenic chemotherapy in patients with cancer: two randomised, active-controlled, double-blind, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2015; 16: 1079-1089.

BIBLIOGRAFIA

21. The Italian Group for Antiemetic Research. Dexamethasone alone or in combination with ondansetron for the prevention of delayed nausea and vomiting induced by chemotherapy. *N Engl J Med* 2000; 342: 1554.
22. The Italian Group for Antiemetic Research. Randomized, double-blind, dose-finding study of dexamethasone in preventing acute emesis induced by anthracyclines, carboplatin, or cyclophosphamide. *J Clin Oncol* 2004; 22: 725-729.
23. Han HS, Park JC, Park SY, et al. A Prospective Multicenter Study Evaluating Secondary Adrenal Suppression After Antiemetic Dexamethasone Therapy in Cancer Patients Receiving Chemotherapy: A Korean South West Oncology Group Study. *Oncologist* 2015; 20: 1432-1439.
24. Navari RM, Qin R, Ruddy KJ, et al. Olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV) in patients receiving highly emetogenic chemotherapy (HEC): Alliance A221301, a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *New England J Medicine* 2016; 375: 134-142.
25. Abe M, Hirashima Y, Kasamatsu Y, et al. Efficacy and safety of olanzapine combined with aprepitant, palonosetron, and dexamethasone for preventing nausea and vomiting induced by cisplatin-based chemotherapy in gynecological cancer: KCOG-G1301 phase II trial. *Support Care Cancer* 2016; 24: 675-682.
26. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus metoclopramide, both combined with dexamethasone, for the prevention of cisplatin-induced delayed emesis: a randomized double-blind study. *Ann Oncol* 2015; 26: 1248-1253.
27. Warr DG, Hesketh PJ, Gralla RJ, et al. Efficacy and tolerability of aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients with breast cancer after moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23: 2822-2830.
28. Aapro M, Rugo H, Rossi G, et al. A randomized phase III study evaluating the efficacy and safety of NEPA, a fixed-dose combination of netupitant and palonosetron, for prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy. *Ann Oncol* 2014; 25: 1328-1333.
29. Schnadig ID, et al. Phase 3 trial results for rolapitant, a novel NK-1 receptor antagonist, in the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting in subjects receiving moderately emetogenic chemotherapy. *J Clin Oncol* 2014; 32: 635s (abstract 9633).
30. Roila F, Ruggeri B, Ballatori E, et al. Aprepitant versus dexamethasone for preventing chemotherapy-induced delayed emesis induced by anthracyclines + cyclophosphamide chemotherapy in patients with breast cancer patients: a randomized double-blind, multicenter, randomized study. *J Clin Oncol* 2014; 32: 101-106.
31. Eisenberg P, Figueroa-Vadillo J, Zamora R, et al. Improved prevention of moderately emetogenic chemotherapy-induced nausea and vomiting with palonosetron, a pharmacologically novel 5-HT3 receptor antagonist. Results of a phase III, single-dose trial versus dolasetron. *Cancer* 2003; 98: 2473-2482.
32. Gralla R, Lichinitser M, Van der Vegt S, et al. Palonosetron improves prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting following moderately emetogenic chemotherapy: results of a double-blind randomized phase III trial comparing single doses of palonosetron with ondansetron. *Ann Oncol* 2003; 14: 1570-1577.
33. Saito M, Aogi K, Sekine I, et al. Palonosetron plus dexamethasone versus granisetron plus dexamethasone for prevention of nausea and vomiting during chemotherapy: a double-blind, double-dummy, randomised, comparative phase III trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 115-124.
34. Popovic M, Warr DG, Deangelis C, et al. Efficacy and safety of palonosetron for the prophylaxis of chemotherapy-induced nausea and vomiting (CINV): a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Support Care Cancer* 2014; 22: 1685-1697.
35. Boccia R, Grunberg S, Franco-Conzales E, et al. Efficacy of oral palonosetron compared to intravenous palonosetron for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: a phase 3 trial. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1453-1460.
36. Rapoport BL, Jordan K, Boice JA, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with a broad range of moderately emetogenic chemotherapies and tumor types: a randomized, double-blind study. *Support Care Cancer* 2010; 18: 423-431.
37. Weinstein C, Jordan K, Green SA, et al. Single-dose fosapre-

BIBLIOGRAFIA

- pitant for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately emetogenic chemotherapy: results of a randomized, double-blind phase III trial. *Ann Oncol* 2016; 27: 172-178.
38. Yahata H, Sonoda K, Kobayashi H, et al. Aprepitant for the prevention of chemotherapy induced nausea and vomiting with a moderately emetogenic chemotherapy: a multicenter, placebo-controlled, double-blind, randomized study in Japanese gynecologic patients receiving paclitaxel and carboplatin. *Ann Oncol* 2014; 25 (Suppl. 5): abstract 1481PD.
39. Ito Y, Karayama M, Inui N, et al. Aprepitant in patients with advanced non-small-cell lung cancer receiving carboplatin-based chemotherapy. *Lung Cancer* 2014; 84: 259-264.
40. Hesketh PJ, Wright O, Rosati G, et al. Single-dose intravenous casopitant in combination with ondansetron and dexamethasone for the prevention of oxaliplatin-induced nausea and vomiting: a multicenter, randomized, double-blind, active-controlled, two arm, parallel group study. *Support Care Cancer* 2012; 20: 1471-1478.
41. Nishimura J, Satoh T, Fukunaga M, et al. Combination antiemetic therapy with aprepitant/fosaprepitant in patients with colorectal cancer receiving oxaliplatin-based chemotherapy (SENRI trial): a multicenter, randomized, controlled phase III trial. *Eur J Cancer* 2015; 51: 1274-1282.
42. Albany C, Brames MJ, Fausel C, et al. Randomized phase III, placebo-controlled crossover study evaluating the oral neurokinin-1 antagonist aprepitant in combination with a 5-HT3 receptor antagonist and dexamethasone in patients with germ cell tumors receiving 5 day cisplatin combination chemotherapy regimens: a Hoosier Oncology Group (HOG) study. *J Clin Oncol* 2012; 30: 3998-4003.
43. Olver I, Grimson P, Chatfield M, et al. Results of a 7 day aprepitant schedule for the prevention of nausea and vomiting in a 5-day cisplatin-based germ cell tumor chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1561-1568.
44. Hamada S, Hinotsu S, Kawaj K, et al. Antiemetic efficacy and safety of a combination of palonosetron, aprepitant and dexamethasone in patients with testicular germ cell tumor receiving 5-day cisplatin-based combination chemotherapy. *Support Care Cancer* 2014; 22: 2161-2166.
45. Boccia RV, Gordan LN, Clark G, et al. Efficacy and tolerability of transdermal granisetron for the control of chemotherapy-induced nausea and vomiting associated with moderately and highly emetogenic multi-day chemotherapy: a randomized, double blind, phase III study. *Support Care Cancer* 2011; 19: 1609-1617.
46. Kamen C, Tejani MA, Chandwani K, et al. Anticipatory nausea and vomiting due to chemotherapy. *Eur J Pharmacol* 2014; 722: 172-179.
47. Morrow GR. Behavioral treatment for the anticipatory nausea and vomiting induced by cancer chemotherapy. *N Engl J Med* 1982; 306: 431-432.
48. Navari RM, Nagy CK, Gray SE, et al. The use of olanzapine versus metoclopramide for the treatment of breakthrough chemotherapy-induced nausea and vomiting in patients receiving highly emetogenic chemotherapy. *Support Care Cancer* 2013; 21: 1655-1663.
49. Herrstedt J, Sigsgaard T, Boesgaard M, et al. Ondansetron plus metopimazine compared with ondansetron alone in patients receiving moderately emetogenic chemotherapy. *N Engl J Med* 1993; 328: 1076-1080.
50. Di Maio M, Bria E, Banna B, et al. Prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting and the role of NK-1 inhibitors: from guidelines to clinical practice in solid tumors. *Anticancer Drugs* 2013; 24: 99-111.
51. Grunberg SM. Cost-effective use of antiemetics. *Oncology (Williston Park)* 1998; 12 (Suppl 4):38-42.
52. Kufe DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, et al. Pharmacoeconomics, quality of life, and antiemetics. *Holland-Frei Cancer Medicine*, 6th ed. Hamilton (ON), BC Decker; 2003.
53. Ballatori E, Roila F, Ruggeri B, et al. The cost of chemotherapy-induced nausea and vomiting in Italy. *Support Care Cancer* 2007; 15: 31-38.
54. Ihbe-Heffinger A, Ehken B, Bernard R, et al. The impact of delayed chemotherapy-induced nausea and vomiting on patients, health resource utilization and costs in German cancer centers. *Ann Oncol* 2004; 15: 526-536.
55. Tina Shih YC, Xu Y, Elting LS. Costs of uncontrolled chemotherapy-induced nausea and vomiting among working-age cancer patients receiving highly or moderately emetogenic chemotherapy. *Cancer* 2007; 110: 678-685.
56. Roila F, Molassiotis A, Herrstedt J, et al. 2016 MASCC and ESMO guideline update for the prevention of chemotherapy- and radiotherapy-induced nausea and vomiting and of nausea and vomiting in advanced cancer patient. *Ann Oncol* 2016; 27 (suppl 5): v119-v133.

BIBLIOGRAFIA

57. Roila F, Caserta C, Fatigoni S. Linee guida AIOM Terapia antiemetica 2016 Associazione Italiana di Oncologia Medica. Linee guida dell'oncologia italiana 2016.
58. Hesketh PJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Antiemetics: American Society of Clinical Oncology Focused Guideline Update. *J Clin Oncol* 2016; 34: 381-386.
59. Ettinger DS, Bierman PJ, Bradbury B, et al. Antiemesis clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2004; 2: 470-490.



RETE ONCOLOGICA
CAMPANA

Refertazioni condivise di diagnosi anatomopatologiche per tumori.

Si riporta i risultati di un tavolo condiviso di anatomopatologi della regione Campania sulla refertazione macro/micro dei più comuni tumori umani. Si precisa che sono ripostati nel seguente testo le indicazioni di informazioni necessarie, ma anche di quelle opzionali. Si precisa, altresì, che la caratterizzazione immunoistochimica, qualora utilizzata, prevederebbe l'indicazione del clone e della piattaforma utilizzati, secondo la normativa europea UE 2017/746 del 5 aprile del 2017.



ISTITUTO NAZIONALE TUMORI
IRCCS - Fondazione Pascale



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
Sant'Anna
e San Sebastiano
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Azienda
ospedaliera
universitaria
Federico II
Integrata con il Servizio Sanitario Regionale

Refertazione neoplasie del testa/coll

Notizie cliniche: (fumo di sigaretta, precedenti bioptici)

Materiale inviato: (specificare la sede)

Descrizione macroscopica: Misura di tutte le strutture anatomiche presenti nel campione, la sede ed il diametro della neoplasia, massima infiltrazione macroscopica. Distanza dai margini di escissione (OPZIONALE se riportato nella diagnosi/descrizione microscopica).

Diagnosi:

Istotipo:

Sede della neoplasia:

Grado di differenziazione:

Diametro massimo della neoplasia:

Ulcerazione:

Livello di infiltrazione: (corion sub-epiteliale, tessuto muscolare,
tessuto osseo (refertazione differita per i tempi di decalcificazione))

Spessore massimo di infiltrazione (DOI):

Worst pattern of invasion (WPOI):

Infiltrazione perineurale:

Emboli neoplastici:

Infiltrato linfocitario peritumorale:

Margini di escissione: (indicare la distanza minima dai margini di resezione) liberi o sede di neoplasia.

Distanza dai margini di escissione (OPZIONALE se riportato nella descrizione macroscopica).

Linfonodi

Numero e sede linfonodi isolati:

Numero e sede linfonodi sede di metastasi:

Diametro massimo delle metastasi linfonodali:

Estensione extracapsulare:

HPV: p16 o HPV ISH o altra metodica (in caso di neoplasia dell'orofaringe)

Stadiazione patologica:

Neoplasia Tiroide

Notizie cliniche: familiarità per K tiroideo, stato ormonale ed autoanticorpi, ecografia, precedenti FNC

Materiale inviato:

Descrizione macroscopica:

Dimensioni tiroide, con dimensione lobi e istmo
Dimensione nodulo/noduli sospetti con/senza estensione extratiroidea
Background tiroideo (parenchimatoso/multinodulare)
Presenza di tessuto adiposo da cui si isolano n.ro linfonodi
Aspetto dei margini di resezione chirurgica

Diagnosi:

Istotipo:
Diametro massimo della neoplasia/e:
Infiltrazione dei tessuti extratiroidei:
Emboli neoplastici:
Infiltrazione perineurale:
Estensione neoplastica extracapsulare:
Margini di escissione:
linfonodi isolati: n.ro, negativi/positivi
Stadio patologico:

Melanoma cutaneo

Descrizione macroscopica

Tipo di campione

Biopsia incisionale

Biopsia escissionale (losanga) due dimensioni

Lesione

Aspetto cromatico

Dimensione

Bordi

Distanza dai margini di escissione

Ulteriori lesioni e distanza dalla principale

Descrizione microscopica/diagnosi

Melanoma in situ

Melanoma invasivo superficiale/nodulare/acrale lentiginoso/desmoplastico/nevoide/etc

Tipo di cellule

Spessore di Breslow

Se giunge sul margine profondo, massimo spessore misurabile

Livello di Clark

Ulcerazione si/no

Presenza di satelliti

Mitosi/mmq

Embolia neoplastica

Invasione perineurale

TIL presente/assente brisk/non brisk

Regressione presente/assente

Margini laterali e profondo

Negativo

Distanza dal margine più vicino

positivo

Stadio patologico pT

Regolazione Delle Biopsie Di Endoscopia Digestiva E Diagnosi Di Neoplasia.

Descrizione macroscopica:

sede dei prelievi come segnalato nel referto endoscopico.

numero di frammenti bioptici.

OPZIONALE misure in mm del frammento maggiore.

Descrizione microscopica:

caratteristiche dei frammenti bioptici (superficialità, orientamento, presenza di artefatti etc ...).

istologia della sede del prelievo (es. mucosa gastrica tipo corpo).

presenza di foci di neoplasia, l'eventuale presenza di istotipi particolari (es. ca. mucinoso, componente a "signet ring cells").

nei limiti del campione bioptico, l'eventuale infiltrazione di parete e la profondità.

Riportare eventuali invasioni linfovaskolari.

REGOLAZIONE tumori dello stomaco.

Descrizione macroscopica:

- tipo di intervento chirurgico: gastrectomia parziale/totale; eventuale presenza e lunghezza di un segmento esofageo o duodenale.
- lunghezza totale del campione (in cm) e dei vari segmenti che lo compongono.
- presenza e sede di lesioni macroscopicamente evidenti.
distanza della lesione dai margini di exeresi chirurgica.
dimensioni della lesione cm ...X...
aspetto macroscopico (es. vegetante, ulcerata, etc...).
- infiltrazione massima di parete (es. tonaca muscolare, sottosierosa, sierosa etc...)
eventuali perforazioni e sede.
- numero dei linfonodi distinguendo quelli della piccola curva e quelli della grande curva.
- Descrivere e campionare eventuali altre lesioni presenti (es. lesioni polipoidi, lesioni aftoidi/ulcerative etc...).
- In caso di neoplasia della giunzione gastro-esofagea indicare i rapporti e la distanza della lesione dalla giunzione stessa.

Descrizione microscopica/Diagnosi:

Adenocarcinoma infiltrante dello stomaco.

Tipo istologico: intestinale puro (tubulare, papillare, solido), misto (% delle componenti, diffuso (% di un'eventuale componente a "signet ring cells"); indicare altri eventuali istotipi (es. ca. mucinoso, ca. epatoide etc ...).

Grado di differenziazione: G1-2-3.

Altri istotipi

Infiltrazione massima di parete: mucosa, sottomucosa, sottosierosa, sierosa, superamento della sierosa.

Emboli neoplastici: evidenti/non evidenti.

Infiltrazione perineurale: evidente/non evidente.

Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati, separando quelli della grande curva da quelli della piccola curva.

Stato dei margini di exeresi chirurgica.

Grado di regressione tumorale (TRG) in caso di terapia neoadiuvante, sec. CAP 2014 in 4 categorie = 0 (risposta completa), 1 (risposta moderata), 2 (risposta minima), 3 (risposta scarsa).

Stadio Patologico: pT pN V0/1 (**y** in caso di t. neoadiuvante, **m** in caso di tumori multipli, **r** in caso di recidiva) sec. AJCC 8° edizione.

INTELLAZIONE Polipi del grosso intestino

Descrizione Macroscopica

- Sede indicata sul referto endoscopico (es. cieco, ascendente etc...).
- Integrità del campione (integro o frammentato).
- Dimensione maggiore in cm.
- Configurazione del polipo: peduncolato (dimensioni del peduncolo in cm) o sessile.

Descrizione Microscopica

- Tipo istologico del polipo (es. p. iperplastico, p. amartomatoso, adenoma)
displasia epiteliale basso o alto grado
- Nel caso di cancerizzazione del polipo
Grado di differenziazione istologica (non determinabile, basso-moderato, alto)
Livello d'infiltrazione sec. Haggit.
eventuali istotipi particolari (es. ca. mucinoso, ca. signet ring cells etc...).
- Stato dei margini: per le lesioni polipoidi lo stato della base d'impianto; per i campioni di mucosectomia indicare il margine profondo sottomucoso ed i margini laterali della mucosa.
- Eventuale invasione linfo-vascolare.
- Reperti patologici addizionali (es. malattia infiammatoria cronica consensuale).

RESEZIONE Del Carcinoma Del Colon-Retto.

Descrizione macroscopica:

tipo di campione: cieco, ascendente, sigma, retto, eventuale presenza dell'appendice etc...

tipo di procedura chirurgica: emicolectomia dx/sn, colectomia totale, resezione addomino-perineale etc...

lunghezza totale del campione (in cm) e dei vari segmenti che lo compongono.

presenza e la sede di lesioni macroscopicamente evidenti.

dimensioni della lesione cm ...X...

aspetto macroscopico (es. vegetante, ulcerata, etc...).

distanza della lesione dai margini di exeresi chirurgica.

infiltrazione massima di parete (es. tonaca muscolare, sottosierosa, sierosa etc...)

eventuali perforazioni e la sede (versante mesenterico/antimesenterico).

In caso di resezione del retto basso indicare i rapporti della lesione con la riflessione peritoneale (al di sopra, al di sotto o a cavallo) e distanza della lesione dal margine di resezione circonferenziale (m. mesorettale).

numero dei linfonodi dal grasso pericolico; in caso di resezioni del retto basso,

i linfonodi isolati dal tessuto adiposo mesorettale, devono essere comprensivi del margine circonferenziale.

eventuali altre lesioni presenti (es. lesioni polipoidi, lesioni aftoidi/ulcerative etc...).

Descrizione microscopica:

Adenocarcinoma infiltrante del colon-retto.

Grado di differenziazione: G1-2-3.

Altri istotipi

Infiltrazione massima di parete: mucosa, sottomucosa, sottosierosa, sierosa, superamento della sierosa.

Emboli neoplastici: evidenti/non evidenti.

Infiltrazione perineurale: evidente/non evidente.

Tumor budding: evidente/non evidente ed eventuale grandig (basso/alto grado)

Depositi tumorali: evidenti/non evidenti.

Linfonodi: numero e stato dei linfonodi isolati.

Stato dei margini di exeresi chirurgica.

Margine di resezione circonferenziale (CRM): R0, R1(<2mm), R2 (<1mm o infiltrato) in caso di resezioni del retto basso.

Grado di regressione tumorale (TRG): sec. Mandard in caso di terapia neoadiuvante.

Stadio Patologico: pT pN V0/1 (y in caso di t. neoadiuvante) sec. AJCC 8° edizione.

REGISTRAZIONE del pancreas esocrino

Descrizione macroscopica

Tipo di campione

duodenopancreasectomia con pancreasectomia parziale
pancreasectomie parziali

Sede del tumore

Testa
Corpo
coda

dimensioni del tumore

almeno la dimensione massima

Descrizione microscopica

Istotipo

grado
estensione
confinato al pancreas
estensione all'ampolla di Vater
estensione alla parete duodenale
estensione ai tessuti molli peripancreatici
estensione ad altri organi

Margini (parenchimale, dotto biliare, prossimale gastrico/duodenale, distale duodenale)

Negative
Distanza inmm/cm dal più vicino
Positivi

Eventuali effetti da terapia neoadiuvante

Presente
+ nessuna cellula tumorale vitale
+ single cellule tumorali
+ regression, ma presenza di aree tumorali (score 2)
Assente
+ scarsa risposta (score 3)

Invasione vascolare

Invasione perineurale

Linfonodi regionali

Nro di linfonodi coinvolti/totale linfonodi isolati

RENELLAZIONE Rene

Biopsia renale

Descrizione macroscopica

Agobiopsia o biopsia incisionale dimensioni

Descrizione microscopica/Diagnosi

Istotipo

+/- aspetti sarcomatoidi o rabdoidi (%)

Grading sec. ISUP 2014

Necrosi evidente/non evidente

Invasione vascolare

Campione chirurgico

Descrizione Macroscopica

Nefrectomia parziale/totale/radicale dimensioni rene, uretere, surrene

Lesione/lesion

Sede

Dimensioni (almeno la maggiore)

Rapporto macroscopico con capsula e grasso perirenale e del seno renale

Descrizione microscopica

Istotipo

+/- aspetti sarcomatoidi o rabdoidi (%)

Grading sec. ISUP 2014

Necrosi evidente/non evidente (%)

Invasione vascolare

Estensione

Limitato al rene

Al grasso perirenale

Al seno renale

Alla fascia di Gerota

Ai vasi renali

Alla pelvi e al sistema caliceale

Al surrene (diretta o non contigua)

Margini di resezione

Eventuali linfonodi

n.ro totale

deposito metastatico maggiore

linfonodo metastatico maggiore

pTNM

Orchifunilectomia

Notizie cliniche

- valori ematici di LDH, AFP e β hCG

Descrizione Macroscopica

Dimensione di didimo, epididimo e funicolo
Lesione/lesioni alla sezione del campione
Dimensione
Aspetto
Rapporti macroscopici con epididmo e funicolo

Diagnosi Microscopica

istotipo (secondo classificazione WHO 2016)

percentuale delle componenti istologiche nel caso di tumori misti
presenza di componente intratubulare (IGCN) associata
Presenza di invasione vascolare linfatica e/o ematica peritumorale focale/diffusa
Presenza di infiltrazione della tonaca albuginea
Presenza di infiltrazione della rete testis, pagetoide/stromale
Presenza di infiltrazione dell'epididimo
Presenza di infiltrazione del funicolo
In caso di invio della linfadenectomia: numero dei linfonodi metastatici
estensione perilinfonodale delle metastasi, se presente
pTNM

Regione Campania **vescica**

Biopsia e TURB

Descrizione macroscopica

N. frammenti

Descrizione microscopica/Diagnosi

Istotipo

Transizionale papillare/non papillare/in situ

Presenza di differenziazione divergente (squamosa, ghiandolare, etc) (%)

OPZIONALE)

Adenocarcinoma

Carcinoma squamoso

C. Neuroendocrino

Grado

Connettivo sub-epiteliale sede di infiltrazione/esente da infiltrazione

Tonaca muscolare presente/assente, presenza/assenza da infiltrazione

Embolia tumorale

Eventuale neoplasie associate (papillomi, etc)

Cistectomia

Descrizione Macroscopica

Dimensioni del campione operatorio (eventuali rapporti con altre strutture anatomiche: cistoprostatectomia, cistectomia parziale, totale)

Numero grandezza e sede delle lesioni neoplastiche

Architettura delle lesioni (papillare, sessile, piatta)

Eventuale presenza di infiltrazione microscopica dell'infiltrazione al grasso perivescicale o a strutture adiacenti

Descrizione Microscopica

istotipo (secondo classificazione WHO 2016) (*v. prc*)

grado

Estensine dell'infiltrazione

Presenza di invasione vascolare linfatica e/o ematica, perineurale

In caso di invio della linfadenectomia: numero dei linfonodi metastatici

Deposito tumorale maggiore

Linfonodo metastatico maggiore

Estensione extratumorale

Eventuali altre lesioni vescicali o extravescicali (es. prostata)

Margini radiali

pTNM

Prostata

Agobiopsie prostatiche

Notizie cliniche:

precedenti (biopsie o TURP o precedenti neoplasie in altre sedi):

PSA:

EDR:

US transrettale:

Materiale inviato/macroscopica: Per ogni prelievo bioptico specificare la sede riferita e la lunghezza in mm

Diagnosi:

Per ogni frustolo interessato da neoplasia specificare:

Istotipo

Dimensione in mm della neoplasia *oppure*

% di interessamento neoplastico del frustolo

Eventuale presenza di: infiltrazione perineurale, emboli neoplastici, infiltrazione neoplastica dei tessuti extraprostatici, PIN di alto grado

Valutazione complessiva-conclusione:

Lunghezza totale dei frustoli a destra:

Quota tumorale a destra (%)

Lunghezza totale dei frustoli a sinistra:

Quota tumorale a sinistra (X%)

Lunghezza complessiva dei frustoli:

Quota tumorale complessiva (X%)

Grade Group sec. Epstein:

Prostatectomia

Notizie cliniche:

precedenti biopsie:

stadiazione clinica:

PSA:

EDR:

US transrettale / RMN:

Descrizione macroscopica:

Dimensioni ed aspetto della prostata:

Dimensioni ed aspetto delle vescichette seminali:

Dimensioni ed aspetto dei dotti deferenti:

Dimensioni ed aspetto della vescica (in caso di cistoprostatectomia):

Dimensione ed aspetto di 'noduli particolari'

Diagnosi:

Istotipo:

Grading sec. Gleason combinato:

Grade Group sec. Epstein:

Localizzazione della neoplasia: (un lobo, due lobi)

% di infiltrazione neoplastica dei lobi:

Diametro del nodulo maggiore (dominante):

Infiltrazione neoplastica perineurale:

Emboli neoplastici:

Infiltrazione neoplastica alla base prostatica:

Infiltrazione neoplastica all'apice prostatico:

Infiltrazione extraprostata con estensione massima extraprostata (EPE)

Margini di escissione: (apice, base, margini laterali, margine uretrale) negativi/positivi

Estensione della positività del margine

Linfonodi : numero complessivo positivi/negativi

Stadio patologico sec. TNM

Carcinoma Invasivo Della Mammella

NOTIZIE CLINICHE

Notizie relative ad esami pregressi cito-istologici

DIAGNOSI MACROSCOPICA

Tipo di campione:

1. Biopsia Escissionale

- Campione di cm # (comprensivo di losanga cutanea di cm #)
- in sezione lesione/lesioni di cm # aspetto #
- distanza dal margine di exeresi più vicino cm #.

2. Quadrantectomia

- Campione di quadrantectomia (orientata dal chirurgo con punti di repere/non orientata) di cm # (comprensivo di losanga cutanea di cm #; comprensivo/privo di fascia muscolare/tessuto muscolare)
- in sezione lesione/lesioni di cm #, di aspetto #
- distanza :
 - a. cm # dalla cute (eventualmente margine sottocutaneo)
 - b. cm # dal margine profondo/fascia
 - c. cm # dal margine superiore
 - d. cm # dal margine inferiore
 - e. cm # dal margine mediale
 - f. cm # dal margine laterale

3. Mastectomia

- Campione di mastectomia # (orientabile per la presenza del cavo ascellare/ orientata dal chirurgo con punti di repere/non orientata) di cm #, comprensivo di losanga cutanea di cm #; comprensivo di fascia muscolare/tessuto muscolare (comprensiva di capezzolo di aspetto #) con/senza cavo ascellare (inviato a parte);
- in sezione lesione/lesioni di cm #, di aspetto #
- distanza:
 - a. cm # dalla cute (eventualmente margine sottocutaneo)
 - b. cm # dalla fascia muscolare/tessuto muscolare

- Istotipo (sec. WHO 2012)
- Diametro massimo della componente invasiva (espresso in mm)
- Dimensioni totali (componente invasiva più componente in situ) (OPZIONALE)
- Grado istologico: # differenziato (G#), score # sec. Elston-Ellis (Formazione di tubuli: score #; Pleomorfismo nucleare: score #; Mitosi: score #)
 - Carcinoma in situ peritumorale: istotipo, grado #, >25% o <25% del diametro massimo della componente invasiva
 - Invasione vascolare peritumorale (non evidente/presente Focale/massiva
 - Invasione perineurale peritumorale (non evidente/presente)
 - Presenza o assenza di necrosi (OPZIONALE) (necrosi assente, necrosi presente centrale tipo comedo; necrosi presente focale)
 - Valutazione microscopica dei margini di resezione con le seguenti definizioni:
- MARGINE POSITIVO (presenza di china sulla lesione):
 - focolaio unico/multiplo di invasione,
 - estensione in mm
 - componente in situ/invasiva.
- MARGINE/I INDENNE/I DA INVASIONE (non si osserva china sulla lesione)
 - distanza della lesione dai margini se a meno di 1 cm in situ/invasiva
- Capezzolo, dotti retro-areolari, cute e parete toracica: indenni da invasione/sede di infiltrazione
- Microcalcificazioni (stromali/endoluminali) (OPZIONALE)
- Linfonodo sentinella negativo/positivo per macro/micrometastasi/ITC
 - Invasione extracapsulare OPZIONALE
- Linfonodenectomia n.ro linfonodi isolati, n.ro linfonodi positivi per metastasi
 - Dimensione massima linfonodo OPZIONALE
- Staging (pTNM sec. AJCC 2017/VIII edizione)

Refertazione Fattori Prognostico/Predittivi Determinati Con Immunoistochimica

ER: +/- nel %% delle cellule neoplastiche (clone # ditta #)

PgR: +/- nel %% delle cellule neoplastiche (clone # ditta #)

Ki67: +/- nel %% delle cellule neoplastiche (clone # ditta #)

HER2 (c-erbB2) (clone-kit-ditta) è risultata (sec. ASCO/CAP 2013; Consensus AIOM/Siapec 2014):

Refertazione Agobiopsia Mammaria

1. Numero di frustoli diagnostici
2. Istotipo



4. Presenza o assenza di invasione vascolare
5. Presenza di carcinoma in situ
6. Valutazione fattori prognostico/predittivi (ER, PgR, Ki-67 ed HER2) (v. *prc*)
7. In presenza di frustoli con cute indicarne l'eventuale infiltrazione, ulcerazione, invasione vascolare dermica

Carcinoma Ovarico

Refertazione Macroscopica

1. Ovariectomia: ovaio destro/sinistro di cm #; superficie esterna di aspetto #. In sezione, sede di lesione di cm # di aspetto #. Capsula
2. Salpingo-Ovariectomia: ovaio destro/sinistro di cm #; superficie esterna di aspetto #. In sezione, ovaio destro/sinistro sede di lesione solida di cm # di aspetto #/ cistico mono/pluri-concamerato a contenuto # e sede di #. Adesa/a parte, salpinge destra/sinistra di cm # di lunghezza, sede di #/ di aspetto #
3. Annessiectomia bilaterale:
 - a. ovaio destro di cm #; superficie esterna di aspetto #. In sezione, ovaio sede di lesione solida di cm # di aspetto #/ cistico mono/pluri-concamerato a contenuto # e sede di #. Adesa/a parte, salpinge destra di cm # di lunghezza, sede di #/ di aspetto #.
 - b. ovaio sinistro di cm #; superficie esterna di aspetto #. In sezione, ovaio sede di lesione solida di cm # di aspetto #/ cistico mono/pluri-concamerato a contenuto # e sede di #. Adesa/a parte, salpinge sinistra di cm # di lunghezza, sede di #/ di aspetto #.
4. Isterectomia radicale: campione costituito da utero di cm #, ovaio destro di cm # tuba destra di cm # di lunghezza, ovaio sinistro di cm # tuba sinistra di cm # di lunghezza. All'apertura, cavità endometriale di aspetto #, endometrio di aspetto #, miometrio #.
In sezione ovaio destro/sinistro sede di lesione solida di cm # di aspetto #/ cistico mono/pluri-concamerato a contenuto # e sede di #.
Tuba destra/sinistra sede di/di aspetto #.

Refertazione Microscopica

Istotipo # sec. WHO 2014

Grado di differenziazione: # differenziato (G#)

Impianto peritoneale: non evidente/presente di tipo invasivo/non invasivo

(Eventuale) Coinvolgimento di altri organi o strutture: #

Embolia neoplastica vascolare: presente / non evidente

Liquido ascitico: negativo/positivo per cellule maligne

Linfonodi # (specificare la sede): # linfonodi liberi da infiltrazione / # linfonodi sede di metastasi \leq / $>$ 10mm di diametro massimo (su # linfonodi isolati)

Stadio patologico: pTNM sec. AJCC VIII ed./ sec. FIGO

Carcinoma Endometriale

Refertazione Macroscopica

- 1) Biopsia endometriale: # Frammenti biotici
- 2) Raschiamento endometriale: # Frammenti biotici complessivamente di cm #
- 3) Isterectomia radicale: campione costituito da utero di cm, ovaio destro di cm # tuba destra di cm # di lunghezza, ovaio sinistro di cm # tuba sinistra di cm # di lunghezza.

All'apertura, cavità endometriale di aspetto #, sede di neoformazione di cm # che interessa la parete # dell'utero ed che infiltra la parete miometriale per cm #.

Si osserva inoltre #/Restante campione di aspetto #.

Ovaio destro/sinistro di aspetto #, tuba destra/sinistra di aspetto #.

Altro.

Refertazione Microscopica

- 1) Materiale biotico:
Frammento di mucosa endometriale sede di/infiltrato da # (istotipo), di grado #.
Miometrio (se presente) libero/sede di infiltrazione.

- 2) Su campione isterectomia:

Istotipo: # sec. WHO 2014

Grading: # differenziato (G#)

Infiltrazione miometriale: presente, infiltrante > o < della metà lo spessore del miometrio

mm spessore di infiltrazione

(OPZIONALE)

mm spessore miometriale (OPZIONALE)

Sierosa uterina: sede di infiltrazione/ indenne

Infiltrazione mucosa/ Stroma cervicale: presente/assente

Embolia neoplastica vascolare: presente / non evidente

Ovaio # / Tuba #: sede di infiltrazione / indenne

Linfonodi # (specificare la sede): # linfonodi liberi da infiltrazione / # linfonodi sede di macrometastasi e/o # linfonodi sede di micrometastasi / # linfonodi sede di cellule tumorali isolate (ITC) (su # linfonodi isolati)

Altro

Stadio patologico: pTNM sec. AJCC VIII ed. / sec. FIGO.

Referto Macroscopico

- 1) Campione di LEEP/conizzazione, di cm # orientato con filo di repere (ore #), presentante tra le ore # e le ore # lesione di aspetto # che dista cm # dal margine ad ore #.
Si marca con inchiostro di china il margine chirurgico di exeresi.

- 4) Isterectomia radicale: campione costituito da utero di cm #, cervice di cm #, ovaio destro di cm # tuba destra di cm # di lunghezza, ovaio sinistro di cm # tuba sinistra di cm # di lunghezza.
All'apertura, a livello cervicale si reperta lesione di cm #, di aspetto #, che appare infiltrare #.
Cavità endometriale di aspetto #, endometrio di aspetto #, miometrio di aspetto #.
Ovaio destro/sinistro di aspetto #, tuba destra/sinistra di aspetto #.
Altro

Referto Microscopico

1. Su LEEP/ CONIZZAZIONE

Ad ore # si reperta:

- Carcinoma #(istotipo) infiltrante della cervice sec. WHO 2014 (*vedi nota*)
- Grado di differenziazione: # differenziato (G#)
- Infiltrazione radiale/longitudinale: mm #
- Infiltrazione stromale verticale: mm #
- Margine endocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione
- Margine esocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione (presenza di china sulla lesione) ad ore #
- Margine profondo di exeresi: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione (presenza di china sulla lesione) ad ore #
- Stadio patologico: pTNM sec. AJCC VIII ed. / sec. FIGO

Nota

Ad ore # si reperta:

- Displasia di basso grado (CIN1) / Displasia di alto grado (CIN2-3) / Adenocarcinoma in situ
- Margine endocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione
- Margine esocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione ad ore #

Ad ore # si reperta:

- Carcinoma #(istotipo) infiltrante della cervice sec. WHO 2014 (*vedi nota*)
- Grado di differenziazione: # differenziato (G#)
- Infiltrazione radiale/longitudinale: mm #
- Infiltrazione stromale verticale: mm #
- Margine endocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione
- Margine esocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione (presenza di china sulla lesione) ad ore #
- Margine profondo di exeresi: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione (presenza di china sulla lesione) ad ore #
- Embolia neoplastica vascolare: presente/non evidente
- Linfonodi # (specificare la sede): # linfonodi liberi da infiltrazione/ # linfonodi (su #) sede di metastasi / # linfonodi sede di cellule tumorali isolate (ITC) (su # linfonodi isolati)
- Ovaio#/Tuba#/altro: indenne/sede di infiltrazione
- Stadio patologico: pTNM sec. AJCC VIII ed. / sec. FIGO

Nota

Ad ore # si reperta:

- Displasia di basso grado (CIN1) / Displasia di alto grado (CIN2-3) / Adenocarcinoma in situ
- Margine endocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione
- Margine esocervicale: indenne (distanza dal margine OPZIONALE)/sede di infiltrazione ad ore #

Refertazione polmone

1. **Biopsia**

Descrizione macroscopica
Nro frammenti

Descrizione microscopica
Istotipo
Grado eventuale

2. **Campione operatorio**

Descrizione Macroscopica

Tipologia di campione/intervento chirurgico
Misura del campione con tre dimensioni
Dimensione della lesione/delle lesioni
Sede (centrale/periferica; lobo; relazione con bronchi)
Linfonodi

DIAGNOSI

Istotipo

Grado WHO 2015

Nel caso di adenocarcinoma riportare il pattern prevalente

Livello di infiltrazione della pleura

Eventuale estensione all'ilo

Eventuale estensione ad altre strutture

Invasione vascolare

Margini di resezione

Linfonodi

Liberi da neoplasia

Sede di metastasi con o senza estensione extranodale

Stadio patologico

Diagnostica Molecolare

I referti di diagnostica molecolare dovrebbero essere effettuati nelle strutture di Anatomia Patologica. Laddove non esiste questa possibilità, la diagnosi deve essere comunque condivisa e confermata da un patologo responsabile nell'ambito di una struttura interdipartimentale.

1) Carcinoma mammario

Descrizione di metodica ISH con indicazione di reattivi ed eventualmente di piattaforme

Diagnosi

HER2 (ERBB2) (ISH)

- Negativo
- Equivocal
- Amplificato
- Indeterminato

Conta delle cellule

- Dual probe assay
- Numero di segnali *HER2* per cell: _____
- HER2/CEP17 ratio: _____

Eterogeneo/non eterogeneo

1) Carcinoma del colon-retto

- a) Kras, Nras, Braf mutazione del codone
- b) Instabilità dei microsatteliti
metodica utilizzata (IHC con cloni o metodiche molecolari) e piattaforma
Risultati

2) Melanoma

- Metodica utilizzata e piattaforma per identificazione delle mutazioni di braf (Nras e cKit)
- Risultati

3) Polmone

- Mutazioni di EGFR metodica utilizzata e piattaforma
- Risultati
- Mutazioni di ALK (ROS) metodica utilizzata
- Risultati
- Espressione di PDL1, metodica, clone immunostochimico e piattaforma
- Risultati

Il trattamento radioterapico standard nei Tumori Solidi



Antonio Cardarelli
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE



Azienda Ospedaliera Universitaria
Seconda Università degli Studi di Napoli



SAN GIUSEPPE MOSCATI - AVELLINO
AZIENDA OSPEDALIERA DI RILIEVO NAZIONALE E DI ALTA SPECIALIZZAZIONE



Azienda Ospedaliera Universitaria
OO.RR. San Giovanni di Dio
e Ruggi d'Aragona
SALERNO



Azienda Ospedaliera
di Caserta
**Sant'Anna
e San Sebastiano**
di rilievo nazionale
e di alta specializzazione



OSPEDALI DEI COLLI
MONALDI - COTUGNO - C.T.O.
"AZIENDA OSPEDALIERA
SPECIALISTICA DEI COLLI"
Monaldi - Cotugno - C.T.O.



Azienda Ospedaliera
G. Rummo - Benevento



Standard di trattamento in Radioterapia per le prime 9 patologie oncologiche

1. **Neoplasie Cerebrali**
2. **Neoplasie Mammarie**
3. **Neoplasie Polmonari**
4. **Neoplasie Gastriche**
5. **Neoplasie Pancreatiche**
6. **Neoplasie Rettali**
7. **Neoplasie Ginecologiche**
8. **Neoplasie Prostatiche**
9. **Neoplasie Testicolari Seminomatose**

1. Neoplasie Cerebrali

GLIOMI A BASSO GRADO **Gliomi I-II**

La radioterapia post-operatoria è indicata in caso di fattori prognostici negativi (1. correlati al paziente: età >40 anni; KPS, dimensioni > 4 cm; lesione che oltrepassa la linea mediana; 2. correlati all'intervento: chirurgia parziale; 3. correlati all'anatomia patologica della malattia: istotipo astrocitario o misto; assenza di codelezione 1p19q) ; al contrario, pazienti con profilo prognostico favorevole possono essere seguiti con stretto follow-up, riservando la RT alla ripresa, in quanto ci si può aspettare che la malattia abbia un comportamento meno aggressivo.

•**Volumi bersaglio:** letto operatorio + malattia macroscopicamente visibile come iperintensità nelle sequenze T2- pesate o flair della RM + eventuali aree con presa di contrasto nelle sequenze T. CTV= GTV+1-1.5 cm eccetto per presenza di barriere anatomiche (ventricoli, tentorio, meningi e linea mediana tranne quando c'è evidenza di coinvolgimento di una struttura mediana quale il corpo calloso) dove 0,5 cm sono considerati sufficienti.

•**Dosi:** dose di prescrizione compresa tra 50.4 e 54 Gy con frazionamento convenzionale.

•**Sistema immobilizzazione:** maschera termoplastica.

•**Simulazione:** Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. Le immagini dovrebbero essere acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.

•**Contouring, planning e tecnica di radioterapia:** per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT

GLIOMI AD ALTO GRADO

Gliomi anaplastici (GIII) (astrocitomi anaplastici, gli oligoastrocitomi e gli oligodendrogliomi)

La radioterapia (RT) frazionata a fasci esterni dopo chirurgia è il trattamento adiuvante standard per gli astrocitomi anaplastici

- Volumi bersaglio:** Il volume è costituito dal cavo chirurgico e dall'eventuale residuo di malattia con aggiungendo un margine di 1-2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate
- Dose:** tipica del trattamento radiante è di 59.4-60 Gy in 33-30 frazioni da iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico.
- Sistema di immobilizzazione: maschera termoplastica**
- Simulazione:** Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm, consigliabile con mdc.
- Contouring, planning e tecnica di radioterapia :** per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT.

Reirradiazione per i gliomi anaplastici ricorrenti. L'uso di radiochirurgia con dosi di 12-16 Gy in singola frazione o radioterapia stereotassica frazionata alla dose di 25-36 Gy in 5-18 frazioni possono essere utilizzate in pazienti selezionati con recidive inferiori a 4 cm e buon performance status.

GLIOBLASTOMA

La radioterapia post-operatoria associata a TMZ costituisce il trattamento standard

- Dose:** Paziente con età ≤ 70 anni La dose di radioterapia considerata standard è 60 Gy con frazionamento giornaliero di 2 Gy sulla sede iniziale di malattia con margine. Nel paziente anziano > 70 anni e/o con KPS basso possono essere prese in considerazione dosi pari a 40 Gy in 15 frazioni o 25Gy in 5 frazioni.
- Volumi:** Il volume è costituito dal cavo chirurgico e/o dall'eventuale residuo (persistenza) di malattia con aggiungendo un margine di almeno 2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate

•**Sistema immobilizzazione:** Per la radioterapia a fasci esterni è consigliabile usare dei sistemi di immobilizzazione per la testa (maschera termoplastica) che consenta l'adeguato posizionamento del paziente nel corso del trattamento.

•**Simulazione:** Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm, consigliabile con mdc.

•**Contouring, planning, tecniche:** per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT .

•**Le opzioni terapeutiche alla recidiva** sono molto condizionate dalla dimensione della recidiva, dal tempo intercorso dal primo trattamento e dal performance status del paziente. Tali parametri sono anche da considerare come i principali fattori predittivi di risposta al trattamento. Per quel che riguarda la radioterapia sono stati molteplici i frazionamenti (ipofrazionamento o stereotassi) per il ritrattamento, ma vi è un generale accordo sull'opportunità di utilizzare dosi maggiori di 30-35 Gy, ma non superiori a 40-45 Gy per aumento del rischio di necrosi. Per ridurre il rischio di radionecrosi associato alla re-irradiazione non dovrebbe essere superata la dose biologica cumulativa (1°+ 2° trattamento) di 100 Gy, normalizzata a 2Gy/frazione (NTD).

Meningiomi:

La radioterapia è indicata in caso di resezione parziale, controindicazioni chirurgiche, meningiomi atipici o maligni.

•**Volumi bersaglio:** Nei pazienti non sottoposti a chirurgia l'intero volume tumorale che si impregna di mdc alla TC e RM, la sua inserzione sulla dura fino ai primi 3 mm e tutte le anomalie ossee visibili alla TC con finestra ossea. Nei pazienti operati o recidivati il residuo tumorale evidenziato alle immagini RM T1 pesate con mdc, includendo aree microscopiche di malattia in base alla descrizione dell'intervento chirurgico, con un margine fino a circa 2 cm nei meningiomi G 3

•**Dosi:** la dose di prescrizione varia in base al grado WHO:

o grado 1: 45-54 Gy/25-30 frazioni;

o grado 2: 54-60 Gy/1.8-2 Gy fz

o grado 3: 60-66 Gy/2.0 Gy.

La dose di radiochirurgia è 12-14 Gy

•**Sistema immobilizzazione:** maschera termoplastica

•**Simulazione:** Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. In caso di SRS/FSRT è consigliabile eseguire la simul-TC con mdc.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** per contornare la neoplasia e gli organi critici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM con mdc etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. La radiochirurgia (SRS)/radioterapia stereotassica (FSRT) può essere somministrata mediante acceleratore lineare, GammaKnife o CyberKnife. La FSRT è preferibile alla radiochirurgia per i meningiomi di grandi dimensioni (>3,5 cm) o che sono in stretta prossimità di strutture critiche (come l'apparato ottico o del tronco cerebrale), e in tutti i casi di meningioma del nervo ottico.

Metastasi cerebrali

La scelta terapeutica fra radioterapia panencefalica e radioterapia stereotassica (e/o radiochirurgia) dipende dalle caratteristiche del paziente (età, performance status) e della neoplasia (istologia, situazione patologica extracranica, numero e sede delle metastasi cerebrali). In particolare, sono eleggibili a Radiochirurgia pazienti con buon KPS, numero di lesioni metastatiche < 3, nessuna metastasi superiore a 4 cm di diametro.

•**Volumi bersaglio:** Le aree di enhancement all'esame RM o TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto

•**Dosi:** Per quanto riguarda l'irradiazione panencefalica la dose indicata è un frazionamento di 30 Gy in 10 sedute. Regimi ipofrazionati più concentrati (es. 20 Gy in 4-5 sedute) possono essere riservati a pazienti con prognosi peggiore. Per il trattamento radiochirurgico la dose varia in base al diametro del bersaglio:

- o diametro della lesione ≤ 20 mm, dose fino a 24 Gy;
- o diametro di 21-30 mm, dose fino a 18 Gy;
- o diametro di 31-40 mm, dose fino a 15 Gy.

•**Sistema immobilizzazione:** maschera termoplastica. Per il trattamento radiochirurgico: in caso di tecnica “frame-based” un frame stereotassico potrebbe essere applicato ; in caso di tecnica “frameless” il paziente dovrebbe essere immobilizzato tramite un sistema stereotassico

•**Simulazione:** Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. In caso di SRS/FSRT è consigliabile eseguire la simul-TC con mdc. Le immagini dovrebbero essere **acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.**

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Il contouring dovrebbe avvenire dopo co-registrazione della TC con RM volumetrica (spessore 1 mm) acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto o in alternativa dopo co-registrazione della TC con mdc. Il trattamento panencefalico può essere pianificato in 2D, in 3D, in IMRT o tecniche volumetriche che consentono SIB e risparmio dell'ippocampo. In entrambi i casi, la tipica tecnica di trattamento consiste in due campi opposti latero-laterali. La radiochirurgia (SRS)/radioterapia stereotassica (FSRT) può essere somministrata mediante acceleratore lineare, GammaKnife o CyberKnife.

Nei pazienti sottoposto a radiochirurgia e/o radioterapia stereotassica, non vi è indicazione al trattamento panencefalico se non dopo progressione di malattia

2. Neoplasie Mammarie

Mammella operata con Breast conserving surgery

Radioterapia adiuvante (pTis,1,2, N0, M0)

•**Volumi bersaglio:** la ghiandola mammaria residua. Se indicato il boost, il volume bersaglio è il letto operatorio

•**Dose:** La dose di un trattamento adiuvante consiste in 25 frazioni da 2 Gy su tutta la mammella più 5-8 fr da 2 Gy di boost se indicato, ma sono consigliati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico scelti in base all'età ed ai fattori di rischio della paziente, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento. E' possibile il trattamento in Simultaneous Integrated Boost od in Concomitant Boost per somministrare un dosaggio maggiore al letto operatorio.

Sono proponibili per pazienti affette da malattia con determinate caratteristiche (Tumori Luminali; età>60;dimensioni ridotte) trattamenti di radioterapia intraoperatoria (IORT) con dosi di 18-21Gy da eseguire durante la seduta chirurgica, tali trattamenti sono erogabili solo nei centri dotati di acceleratori dedicati.

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo piano inclinato). In casi selezionati (ad es mammella pendula) è possibile anche l'utilizzo del sistema d'immobilizzazione in posizione prona. Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D, per trattamento in breath hold.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Il contouring va eseguito su consolle dedicata utilizzando dati radiologici e clinici per identificazione dei volumi. Si consiglia l'identificazione del letto operatorio su scansioni TC sulle quali la cavità escissionale viene evidenziata mediante clips posizionate in sede di intervento chirurgico e/o sieroma. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o ad

intensità modulata (IMRT). E' utile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT). E' proponibile il trattamento radioterapico intraoperatorio (IORT) con acceleratore dedicato in pazienti accuratamente selezionate (Tumori Luminali; età>60; dimensioni ridotte, etc.) , con dosi di 18-21Gy da eseguire durante la seduta chirurgica

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Mammella operata con Breast conserving surgery

Radioterapia adiuvante (pT1-2, N2, M0).

•**Volumi bersaglio:** la ghiandola mammaria residua, le stazioni linfonodali sovraclaveari e il letto operatorio (se indicato il boost). L'irradiazione delle stazioni linfonodali ascellari nei casi yN1, è da valutare caso per caso (età della paziente, CT neoadiuvante, infiltrazione linfovaskolare, numero di linfonodi asportati etc.) e la scelta è da condividere con la paziente. Valutazione specifica va riservata anche alle pazienti pN1 sulla scorta di simili dati

•**Dose:** La dose di un trattamento adiuvante consiste in 25 frazioni da 2 Gy su tutta la mammella più 5-8 fr da 2 Gy di boost, nonché 25 fz da 1.8 Gy su loggia sovraclaveare . Non sono, allo stato, consigliati regimi di ipofrazionamento. E' possibile il trattamento in Simultaneous integrated boost od in concomitant boost per somministrare un dosaggio anche maggiore a parti del target **con caratteristiche particolari.**

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo piano inclinato). Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D, per trattamento in breath hold.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Il contouring va eseguito su consolle dedicata utilizzando dati radiologici e clinici per identificazione dei volumi

Si raccomanda l'identificazione del letto operatorio su scansioni TC sulle quali la cavità escissionale viene evidenziata mediante clip posizionate in sede di intervento chirurgico e/o sieroma. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del

tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT). E' utile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT)

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Mammella operata con mastectomia

Radioterapia adiuvante (pT3-4, N0-2, M0)

•**Volumi bersaglio:** la parete toracica e le stazioni linfonodali sovraclaveari. Se indicato il boost, il volume bersaglio è il letto operatorio se sede di infiltrazione cutanea.

•**Dose:** La dose di un trattamento adiuvante consiste in 25 frazioni da 2 Gy su tutta la mammella più 5-8 fz da 2 Gy di boost, nonché 25 fz da 1,8 Gy su loggia sovraclaveare. Non sono, allo stato, consigliati regimi di ipofrazionamento. E' possibile il trattamento in Simultaneous Integrated Boost o in Concomitant Boost per somministrare un dosaggio anche maggiore a parti del target con caratteristiche particolari.

•**Sistemi di immobilizzazione:** indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo piano inclinato). Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D, per trattamento in breath hold.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Il contouring va eseguito su consolle dedicata utilizzando dati radiologici e clinici per identificazione dei volumi. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT). E' utile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT).

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità. I pazienti sottoposti a radioterapia

devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Mammella palliativa

Radioterapia palliativa: recidiva cutanea sanguinante, linfonodale sintomatica etc

- Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla porzione di malattia neoplastica causa del sintomo
- Dose:** La dose di un trattamento palliativo varia dai 17 Gy in 2 fz ai 30 Gy in 10 fz, ma possono essere usati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento.
- Sistemi di immobilizzazione:** indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T o piano inclinato.
- Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata.
- Contouring, planning e tecnica radioterapica:** La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo

3. Neoplasie Polmonari

NSCLC localmente avanzato IIIa/IIIb

Radioterapia curativa (La radioterapia andrebbe eseguita preferenzialmente concomitante al trattamento chemioterapico o, con efficacia minore, dopo due cicli di chemioterapia neoadiuvante)

•**Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla neoplasia primitiva e dalle adenopatie mediastiniche, considerate patologiche attraverso TC, PET o diagnosticate con EBUS.

•**Dose:** La dose di un trattamento curativo varia dai 60 ai 66 Gy in 30/33 sedute rispettivamente, ma possono essere usati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento. Non è stato dimostrato utile il trattamento elettivo delle stazioni linfonodali non coinvolte macroscopicamente. E' possibile il trattamento in Simultaneous integrated boost od in concomitant boost per somministrare un dosaggio anche maggiore a parti del target con caratteristiche particolari.

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo vac-lock). Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile eseguire la simulazione con TC 4D per valutare i movimenti nel tempo della neoplasia e dei linfonodi

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** per contornare la neoplasia, gli organi critici ed i linfonodi patologici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con PET, TC con mdc, RM, SPECT etc. Se il paziente è stato sottoposto a CT neoadiuvante i volumi bersaglio contornati devono tenere in conto anche dell'estensione della neoplasia e delle adenopatie prima della chemioterapia, ma devono essere adattati alla situazione attuale. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento del paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive.

NSCLC stadio iniziale

Radioterapia stereotassica

•**Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla neoplasia primitiva, generalmente di dimensioni non superiori ai 5-6 cm.

•**Dose:** La dose di un trattamento curativo varia in base alla sede della neoplasia: se centro parenchimale è consigliato un frazionamento di 18-20 Gy all'isodose dell'80% per 3 frazioni, se periferica 11 Gy all'80% per 5 frazioni, se centrale 7,5 Gy per 8 frazioni o 10 Gy per 5 frazioni all'isodose dell'80%. Possono essere usati dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purchè nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento.

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile un sistema di posizionamento dedicato, tipo barra a T o vac-lock, e sistemi di riduzione e controllo del movimento del paziente e del movimento respiratorio (ad es compressore addominale) e della neoplasia durante il ciclo respiratorio (valutazione in 4 D)

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile eseguire la simulazione con TC 4D per valutare i movimenti nel tempo della neoplasia.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Per contornare la neoplasia e gli organi critici è utile l'utilizzo di software di fusione di immagini fissi e deformabili con PET, TC con mdc, RM, SPECT etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT)

eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive.

NSCLC operato

Radioterapia post-operatoria (consigliata nel paziente yN2 fit)

•**Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalle stazioni linfonodali elettive per la sede della neoplasia e per sede delle adenopatie accertate istologicamente secondo linee guida ESTRO-EORTC. La trancia bronchiale va irradiata solo se con margine micro/macroscopico positivo all'esame istologico con dosi curative (per le altre caratteristiche vedere NSCLC localmente avanzato).

•**Dose:** La dose di un trattamento postoperatorio varia da 50 a 56 Gy in frazionamento convenzionale, eventualmente con gradiente di dose fra le stazioni linfonodali da trattare in elezione e quelle positive all'esame istologico.

•**Sistemi di immobilizzazione:** indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo vac-lock). Utili sistemi di **limitazione** del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile eseguire la simulazione con TC 4D per valutare i movimenti nel tempo della neoplasia e dei linfonodi.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** per contornare i linfonodi elettivi è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con PET etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E'

indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

- **Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive.

NSCLC palliativo

Radioterapia palliativa: emottisi, dispnea da compressione bronchiale o cavale, disfagia, tosse incoercibile

- **Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla porzione di malattia neoplastica causa del sintomo.

- **Dose:** La dose di un trattamento palliativo varia dai 17 Gy in 2 fz ai 30 Gy in 10 fz, ma possono essere usati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, **purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento.**

- **Sistemi di immobilizzazione:** indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T.

- **Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata.

- **Contouring, planning e tecnica radioterapica:** La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo.

SCLC localizzato

Radioterapia curativa (la radioterapia va iniziata prima possibile, meglio se insieme al secondo ciclo di chemioterapia, **ovviamente anche sulla scorta dell'estensione di malattia**).

•**Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla neoplasia primitiva e dalle adenopatie mediastiniche, considerate patologiche attraverso TC, PET o diagnosticate con EBUS.

•**Dose:** La dose di un trattamento curativo varia dai 66 Gy ai 70 Gy in 33/35 sedute giornaliere o 45 Gy in 30 sedute bigiornaliere a distanza di almeno 6 ore, ma possono essere usati anche frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento. E' possibile il trattamento in Simultaneous Integrated Boost od in Concomitant Boost per somministrare un dosaggio anche maggiore a parti del target con caratteristiche particolari.

•**Sistemi di immobilizzazione:** indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo barra a T, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo vac-lock). Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile eseguire la simulazione con TC 4D per valutare i movimenti nel tempo della neoplasia e dei linfonodi.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** per contornare la neoplasia, gli organi critici ed i linfonodi patologici è utile software di fusione fissa o deformabile di immagini con PET, TC con mdc, RM, SPECT etc. Se il paziente è stato sottoposto a CT neoadiuvante i volumi bersaglio contornati devono tenere in conto anche dell'estensione della neoplasia e delle adenopatie prima della chemioterapia, ma devono essere adattati alla situazione attuale. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

Dopo il trattamento mediastinico, nei pazienti in risposta completa, è indicato il trattamento profilattico panencefalico per 10 fz da 2,5 Gy/fz

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

SCLC esteso

La radioterapia mediastinica non è indicata anche nei pazienti in risposta completa dopo CT. Mentre la radioterapia palliativa è utile nel caso di emottisi, dispnea da compressione bronchiale o cavale, disfagia, tosse incoercibile.

•**Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla porzione di malattia neoplastica causa del sintomo.

•**Dose:** La dose di un trattamento palliativo varia dai 17 Gy in 2 fz ai 30 Gy in 10 fz, ma possono essere usati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato **ipofrazionamento**.

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al **paziente, tipo barra a T**.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** la pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo.

Nei pazienti good responders alla CT, può essere preso in considerazione il trattamento profilattico panencefalico per 10 fz da 2,5 Gy/fz.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

4. Neoplasie Gastriche

Nei tumori dello stomaco la chemioradioterapia preoperatoria è tuttora un'opzione non standard ancora oggi oggetto di studi clinici. Inoltre, la radioterapia esclusiva (eventualmente associata alla CT) può essere presa in considerazione nelle forme localmente avanzate non operabili.

La radioterapia post-operatoria trova indicazione come singola modalità terapeutica o in associazione a chemioterapia in caso di linfadenectomia non adeguata (inferiore a D2), in caso di positività dei margini chirurgici di resezione ed in tutte le forme ad alto rischio per estensione loco-regionale. La radioterapia palliativa è indicata nei sanguinamenti incoercibili

•**Volumi:** Il volume bersaglio è costituito dalla neoplasia primitiva e dalle adenopatie regionali, considerate patologiche attraverso TC, PET, EGDS o RM. Eventuale trattamento elettivo può comprendere i linfonodi regionali sulla base della localizzazione topografica (cardias, corpo, antro). Il volume bersaglio nei trattamenti adiuvanti comprende anche le anastomosi ed il letto tumorale gastrico definito dagli esami pre-chirurgici e sulla scorta del reperto anatomopatologico.

•**Dosi:**

Radioterapia preoperatoria I protocolli , utilizzati comunemente in associazione a chemioterapia, prevedono dosaggi di 45 Gy in frazioni da 1.8 Gy giornalier , ma possono essere usati anche diversi frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento

Radioterapia adiuvante: Il protocollo terapeutico prevede un dosaggio di radioterapia di 45-50 Gy in frazioni da 1.8-2.0 Gy con eventuale boost sulle zone a più alto rischio di recidiva

Radioterapia esclusiva: Le dosi sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle dell'adiuvante, ma possono essere usati anche diversi frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento

Radioterapia palliativa: La dose comunemente utilizzata è di 30 Gy in 10 frazioni , ma possono essere usati schemi equivalenti

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo Knee-fix , ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo vac-lock). Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile eseguire la simulazione con TC 4D per valutare i movimenti nel tempo della neoplasia e dei linfonodi. Si consiglia stomaco vuoto e digiuno da almeno 3 ore, preparazione da standardizzare anche per il trattamento.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** per contornare la neoplasia, gli organi critici ed i linfonodi patologici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con PET, TC con mdc, RM, etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento del paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

5. Neoplasie Pancreatiche

La radioterapia (in associazione alla chemioterapia o come singola modalità terapeutica), trova un ruolo come 1) trattamento neoadiuvante nelle forme resecabili "borderline", 2) trattamento definitivo nelle forme localmente avanzate, non resecabili, 3) trattamento adiuvante nelle forme resecabili, 4) trattamento palliativo nelle forme sintomatiche.

•**Volumi bersaglio** Il volume bersaglio è costituito dalla neoplasia primitiva e dalle adenopatie regionali, considerate patologiche attraverso TC, PET o RM. Eventuale trattamento elettivo può comprendere i linfonodi regionali sulla base della localizzazione topografica (testa, corpo, coda). Il volume bersaglio nei trattamenti adiuvanti comprende i linfonodi peripancreatici, le anastomosi, il letto tumorale pancreatico definito dagli esami pre-chirurgici e sulla scorta del reperto anatomopatologico.

•Dose

Radioterapia preoperatoria I protocolli (utilizzati comunemente in associazione a chemioterapia) prevedono dosaggi di 45-54 Gy in frazioni di 1.8-2Gy, ma possono essere usati

anche diversi frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento

Radioterapia adiuvante: indicata nei casi ad alto rischio di recidiva locale per linfonodi e/o margini chirurgici positivi. Il protocollo terapeutico prevede un dosaggio di radioterapia di 45-50 Gy in frazioni da 1.8-2.0 Gy con eventuale boost sulle zone a più alto rischio di recidiva

Radioterapia esclusiva: Le dosi sono sostanzialmente sovrapponibili a quelle dell'adiuvante, ma possono essere usati anche diversi frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento

SBRT: indicata in neoplasie di dimensioni massime non superiori ai 5 cm, sono possibili diversi frazionamenti con numero di sedute variabili da 1 a 5. Lo schema più utilizzato è 3 x 12 Gy all'80%, ma possono essere usati anche diversi frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento

Radioterapia palliativa: La dose comunemente utilizzata è di 30 Gy in 10 frazioni, ma possono essere usati schemi equivalenti

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente, tipo Knee-fix, ma sistemi più adattabili sono preferiti (tipo vac-lock). Utili sistemi di limitazione del movimento respiratorio o sua valutazione in 4 D.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile eseguire la simulazione con TC 4D per valutare i movimenti nel tempo della neoplasia e dei linfonodi. Si consiglia stomaco vuoto e digiuno da almeno 3 ore, preparazione da standardizzare anche per il trattamento.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** per contornare la neoplasia, gli organi critici ed i linfonodi patologici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa e deformabile di immagini con PET, TC con mdc, RM, etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento del paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive.

6 . Neoplasie Rettali

Retto preoperatorio

Radioterapia preoperatoria esclusiva o con CT concomitante (cT3-4,N0-2,M0; alcuni cT2 ultrabassi, cT1-2 se sottoposti poi a chirurgia minore)

•**Volumi bersaglio:** Il retto, tutto il mesoretto, i linfonodi otturatorî, iliaci interni e presacrali, ed , in casi particolari, i linfonodi iliaci comuni e/o esterni Se indicato il boost, il volume bersaglio è la neoplasia ed i linfonodi positivi all'imaging considerati patologici attraverso TC, PET, RM o

US trans-rettale

•**Dose:** Sono possibili due tipi di frazionamento : short o long course. Lo short consiste di 5 fr da 5 Gy e va eseguito senza CT concomitante. Il frazionamento long (che va eseguito esclusivamente con CT concomitante) consiste di 25-28 frazioni con dosi da 2-1,8 Gy rispettivamente. E' possibile il trattamento in Simultaneous integrated boost od in concomitant boost per somministrare un dosaggio anche maggiore a parti del target con caratteristiche particolari (Alto SUV alla PET, Coefficiente di diffusione basso alla RM etc.). Nelle neoplasie estremamente avanzate (eventualmente anche nei pazienti metastatici, ma eleggibili a chirurgia), potrebbe essere indicata CT neoadiuvante a CT-RT

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente preferibilmente il belly board con paziente in posizione prona o, esclusivamente se si utilizzano tecniche IMRT, un knee/feet fix in posizione supina

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata , possibilmente a vescica piena

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Per contornare la neoplasia, gli organi critici ed i linfonodi patologici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con PET, TC con mdc , RM etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT con pianificazione di tipo inverse. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive. Il trattamento chirurgico andrebbe eseguito dopo almeno 6-8 settimane dalla fine della CT-RT, oppure solo se short, dopo 1 settimana. Anche nel caso della short rt, è possibile l'intervallo di almeno 6 settimane per ottenere il debulking della neoplasia

Retto postoperatorio

E' indicata nei casi localmente avanzati pT3 bassi, pT4, N1-2, M0, in caso di chirurgia eseguita in urgenza o in caso di difetto di stadiazione preoperatoria. La radioterapia nelle neoplasie rettali dovrebbe essere sempre preoperatoria

•**Volumi bersaglio:** Il letto operatorio con la proiezione del mesoretto, i linfonodi otturatorici, iliaci interni e presacrali ed, in casi particolari, i linfonodi iliaci comuni e/o esterni. Spesso indicato il boost su letto neoplastico eventualmente favorito da clips metalliche di delimitazione durante la chirurgia

•**Dose:** Il frazionamento è solo long (che può essere eseguito con CT concomitante o dopo ct adiuvante o in sandwich con chemioterapia adiuvante. Consiste di 25-28 frazioni con dosi da 2-1,8 Gy rispettivamente con eventuale boost successivo. E' possibile il trattamento in Simultaneous integrated boost od in concomitant boost

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente preferibilmente il belly board con paziente in posizione prona o, almeno, un knee/feet fix in posizione supina se il paziente non può decombere prono.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata, possibilmente a vescica piena

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Per contornare il letto neoplastico, gli organi critici e le stazioni linfonodali è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con PET, TC con mdc, RM etc sia preoperatorie che post. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo

forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT con pianificazione di tipo inverse. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento della neoplasia con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte . I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Retto palliativo

Radioterapia palliativa : sanguinamento incoercibile, stenosi neoplastica a rischio di ostruzione intestinale etc

•**Volumi bersaglio:** Il volume bersaglio è costituito dalla porzione di malattia neoplastica causa del sintomo

•**Dose:** La dose di un trattamento palliativo è generalmente quello della short course cioè 5 x 5 Gy

•**Sistemi di immobilizzazione:** Indispensabile almeno un sistema di posizionamento dedicato al paziente , che se prono deve essere tipo belly board

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo.

Considerazioni particolari potrebbero essere riservate a pazienti in remissione completa clinica dopo CT-RT.

7. Cervice Uterina

La radioterapia esclusiva o, eventualmente, integrata con chemioterapia concomitante può trovare **indicazione in differenti stadi clinici con finalità curativa-radical, adiuvante o palliativa.**

Radioterapia a fasci esterni: intento curativo esclusivo, curativo in associazione con chemioterapia, adiuvante esclusivo, adiuvante in associazione con chemioterapia, palliativo.

•**Volumi bersaglio:** il volume irradiato deve comprendere l'utero (quando presente), parametri, III superiore della vagina e stazioni linfonodali iliaci interni, esterni, comuni, otturatorie e presacrali (in casi selezionati anche i linfonodi inguinali); in caso di positività dei linfonodi iliaci comuni o lombo-aortici il campo viene esteso a comprendere anche i linfonodi lombo-aortici.

•**Dose :** La dose di trattamento, sia in post-operatorio sia in curativo (propedeutico al trattamento brachiterapico) con fasci esterni consiste in 25 frazioni da 2 Gy con eventuale boost su parametrio o su linfonodi positivi se indicato, ma sono consigliati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico scelti in base all'età ed ai fattori di rischio della paziente, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento. E' possibile il trattamento in Simultaneous Integrated Boost od in Concomitant Boost per somministrare un dosaggio maggiore a porzioni del target

•**Sistema immobilizzazione:** Sistemi di immobilizzazione: indispensabili sistemi di riduzione e controllo del movimento del paziente come sistemi knee-fix o vac-lock

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile standardizzare il riempimento vescicale e lo svuotamento rettale.

•**Contouring, planning e tecnica:** è utile l'utilizzo di software di fusione di immagini fissi e deformabili con RM. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento dell'utero con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a

radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Brachiterapia: Intento curativo esclusivo, curativo in associazione alla radioterapia o radiochemioterapia pelvica, palliativo. Viene effettuata l'irradiazione endocavitaria con applicatori dedicati

•**Timing:** Il trattamento di brachiterapia integrato con la radioterapia pelvica transcutanea in genere inizia dalla terza settimana (dose di 27-30Gy) con n. 1 seduta settimanale e, successivamente, al termine delle cure con altre 2-3 sedute di brachiterapia terminando l'intero corso terapeutico in 6-7 settimane

•**Prescrizione:** la prescrizione della dose viene sempre riferita in termini di Dose Equivalente (LQED 2Gy), sui volumi bersaglio individuati secondo Image Guided Adaptive Brachytherapy (IGABT) sulla scorta del report ICRU 89. Il trattamento con brachiterapia PDR od HDR nella prescrizione della dose deve rispettare i constraints e viene effettuato in genere con n. 4-6 applicazioni con dosi per frazioni definite dalle LG.

•**Dosi:** Le dosi somministrate con differenti ratei di dose dovranno essere espresse in termini equivalenti biologici. La somma delle dosi del trattamento a fasci esterni e del trattamento di brachiterapia endocavitaria viene indicata in termini di Dose Biologica Equivalente (LQED 2Gy).

Stadio iniziale (IA1 con LVSI e IA2): pazienti non curabili con chirurgia per condizioni morbose concomitanti o per rifiuto della chirurgia. Il trattamento pelvico viene erogato con frazioni giornaliere di 1.8-2.0 Gy e dosi complessive dell'ordine di 45-50Gy ed integrazione con brachiterapia endocavitaria a dose LQED 2Gy di 75-80 Gy al punto A.

Stadio localmente avanzato: trattamento radio – chemioterapico concomitante integrato con brachiterapia. Negli stadi FIGO > IB1, II, III e IV e/o con linfonodi positivi è raccomandata la chemioterapia a base di platino somministrata settimanalmente in corso di radioterapia pelvica. Il tempo complessivo (comprensivo delle 2 fasi) del trattamento deve essere contenuto in 7-8 settimane Il trattamento pelvico transcutaneo viene erogato con frazioni giornaliere di 1.8-2.0 Gy, Dose Totale di 45-50Gy ed integrazione con brachiterapia endocavitaria a dose LQED 2Gy fino a 85-90 Gy al volume tumorale, sommando il contributo delle 2 fasi. Le regioni parametriali

potrebbero ricevere adeguato trattamento anche con applicatori dedicati dotati di guide per l'inserzione di aghi o cateteri

8. Neoplasie Prostatiche

Ca prostata

Radioterapia curativa: il trattamento radiante è sovrapponibile in termini di radicalità oncologica a quello chirurgico di prostatectomia radicale.

•Volumi bersaglio

- o nei pazienti con tumore a basso rischio: solo prostata;
- o nei pazienti a rischio intermedio prostata e vescichette seminali;
- o nei pazienti ad alto rischio prostata, vescichette seminali ed eventualmente linfonodi pelvici (in particolare se ormonoterapia concomitante)

•Dosi(Frazionamento convenzionale 2 Gy/fr)

- o nei pazienti con tumore a basso rischio : 74-78 Gy ;
- o nei pazienti a rischio intermedio : 78 Gy ;
- o nei pazienti ad alto rischio :> 78Gy (irradiazioni profilattica dei linfonodi pelvici = 50 Gy)

Possono essere usati anche frazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato frazionamento. Nel rischio basso-intermedio è possibile eseguire il trattamento stereotassico a dosi ablative (35-36.25 Gy in 5 frazioni), ma solo in centri dotati di alta tecnologia

In pazienti selezionati (basso rischio, prostata piccola e senza disturbi minzionali significativi) può essere utilizzata la brachiterapia con frazionamenti differenti in base a tecnica e tecnologia

•**Sistemi di immobilizzazione:** indispensabili sistemi di riduzione e controllo del movimento del paziente come sistemi knee-fix o vac-lock.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile standardizzare il riempimento vescicale e lo svuotamento rettale. Nel caso in cui il paziente fosse candidato ad effettuare trattamento stereotassico con dosi ablative, prima della simulazione possono essere impiantati nella prostata dei fiducials.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** Per contornare la prostata, le vescichette seminali e gli organi critici è utile software di fusione fissa o deformabile d'immagini con RM. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con

pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento della ghiandola prostatica con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Ormonoterapia:** Per pazienti con malattia a rischio intermedio, è consigliata deprivazione androgenica (LH-RH analogo) per 3-6 mesi (neoadiuvante/ concomitante/ adiuvante). Per pazienti con malattia ad alto rischio, è indicata deprivazione androgenica (LH-RH analogo) (neoadiuvante / concomitante / adiuvante). Il trattamento endocrino deve essere iniziato due mesi prima della radioterapia e proseguito 2-3 anni

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte . I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Trattamento adiuvante dopo prostatectomia

Radioterapia adiuvante: il trattamento radiante è indicato nei pazienti con tumore ad estensione extraprostatica (pT3a), invasione delle vescichette seminali (pT3b), linfonodi patologici positivi e margini di resezione positivi, da eseguire entro i 3 – 6 mesi dalla chirurgia, una volta recuperata la funzionalità sfinteriale

•**Volumi bersaglio:** il Volume di trattamento è la loggia prostatica. In presenza di linfonodi positivi all'intervento chirurgico (pN+), di subottimale chirurgia linfonodale e di alto rischio di localizzazioni linfonodali, il volume di trattamento potrebbe comprendere anche le stazioni linfonodali pelviche.

•**Dose:** 66-70 Gy/33-35 frazioni in frazionamento convenzionale, ma possono essere usati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento.

•**Sistemi di immobilizzazione:** indispensabili sistemi di riduzione e controllo del movimento del paziente come sistemi knee-fix o vac-lock.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile standardizzare il riempimento vescicale e lo svuotamento rettale.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica

deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento degli organi (vescica e retto) con tecniche di Image guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte . I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Trattamento di salvataggio dopo prostatectomia

Radioterapia di salvataggio: il trattamento radiante è indicato nei pazienti che presentano recidiva biochimica, definita con valori di PSA>0.2 ng/ml, anche se generalmente si attendono valori di almeno 0.5 ng/ml prima di intraprendere un trattamento .

•**Volume bersaglio:** è la loggia prostatica dopo aver escluso la presenza di malattia a distanza.

•**Dose:** è 70 Gy/ 35 in frazionamento convenzionale ma possono essere usati anche ipofrazionamenti con dosaggi equipollenti dal punto di vista radiobiologico, purché nei limiti di tolleranza dei constraints di dose specifici per quel determinato ipofrazionamento. E' possibile il trattamento in Simultaneous integrated boost od in concomitant boost per somministrare un dosaggio anche maggiore a parti del target con caratteristiche particolari.

•**Sistemi di immobilizzazione:** indispensabili sistemi di riduzione e controllo del movimento del paziente come sistemi knee fix o vac-lock.

•**Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata ed è preferibile standardizzare il riempimento vescicale e lo svuotamento rettale.

•**Contouring, planning e tecnica radioterapica:** La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. E' indispensabile il controllo sistematico del posizionamento paziente e del movimento degli organi con tecniche di Image Guided Radiotherapy (IGRT), meglio se con cone beam frequenti durante il trattamento.

•**Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte . I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive

Trattamento di salvataggio dopo radioterapia :

E' possibile anche un ritrattamento radioterapico in casi selezionati di recidiva, con tecniche di precisione del tipo radioterapia stereotassica, brachiterapia, IMRT-IGRT

9. Neoplasie Testicolari Seminomatose

Testicolo

Nei tumori seminomatosi del testicolo la radioterapia trova indicazione come singola modalità terapeutica in adiuvante, o in associazione a chemioterapia in caso di malattia loco-regionale.

Volumi bersaglio:

- Stadio I:** Linfonodi retro-peritoneali (para-aortici e para-cavali, inter-aortocavali e pre-aortici) +/- ilo renale omolaterale
- Stadio IIA-B:** Linfonodi retro-peritoneali + linfonodi iliaci omolaterali , con boost successivo o concomitante sull'evidenza macroscopica di malattia

Dose

- Stadio I:** la dose totale sarà di 20Gy in 10 sedute da 2Gy/die
- Stadio IIA-B:** la dose totale sarà 20 Gy in 10 sedute e con boost fino a 30 Gy in IIA e 36Gy in IIB, rispettivamente .
- Sistema immobilizzazione:** Sistemi di immobilizzazione: indispensabili sistemi di riduzione e controllo del movimento del paziente come sistemi knee-fix o vac-lock
- Simulazione:** Il paziente va simulato in posizione di trattamento con TC dedicata
- Contouring, planning e tecnica:** è utile l'utilizzo di software di fusione di immagini fissi e deformabili con RM, TC o PET. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT.
- Visite in corso di terapia e follow-up:** I pazienti vanno sottoposti a visita di controllo settimanale per valutazione e prevenzione delle tossicità radioindotte. I pazienti sottoposti a radioterapia devono essere inoltre sottoposti a follow-up multidisciplinari, in presenza anche del medico radioterapista, per valutare l'efficacia e le tossicità tardive