



## 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		

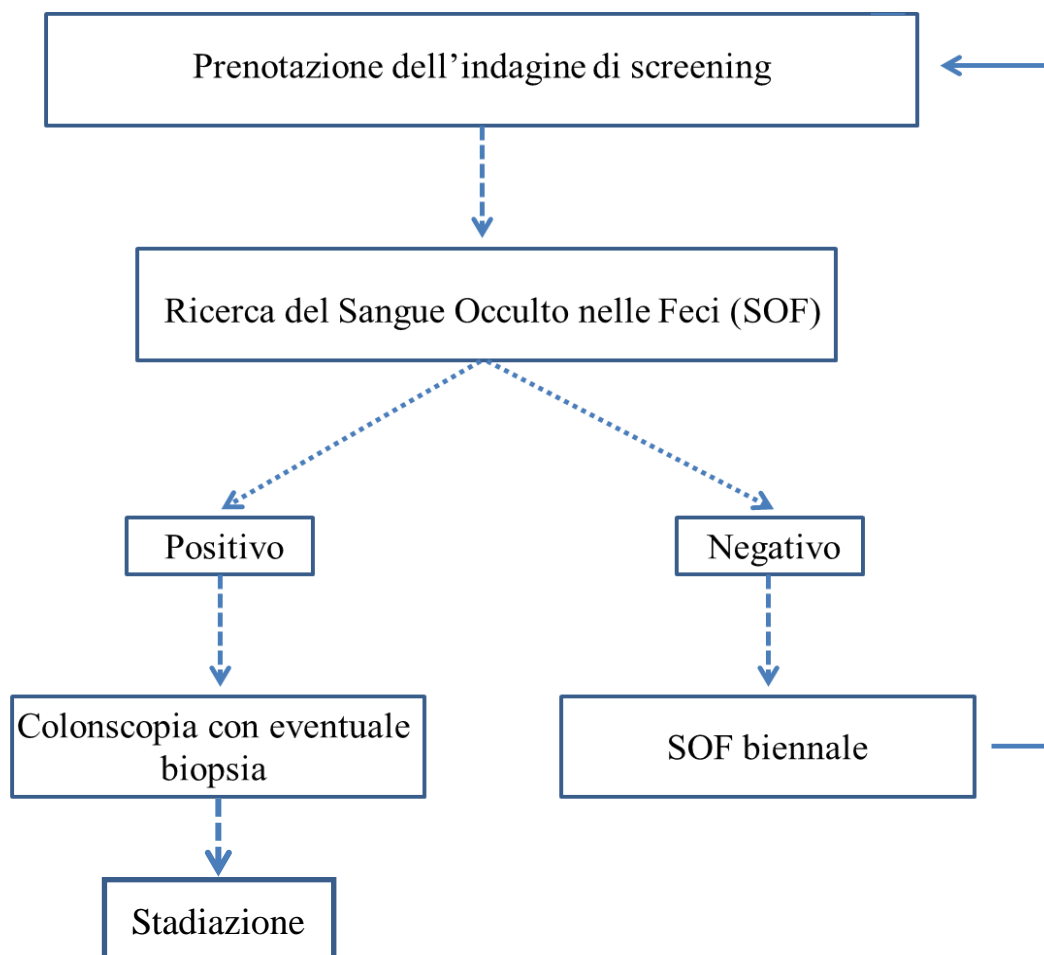
## PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- 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.

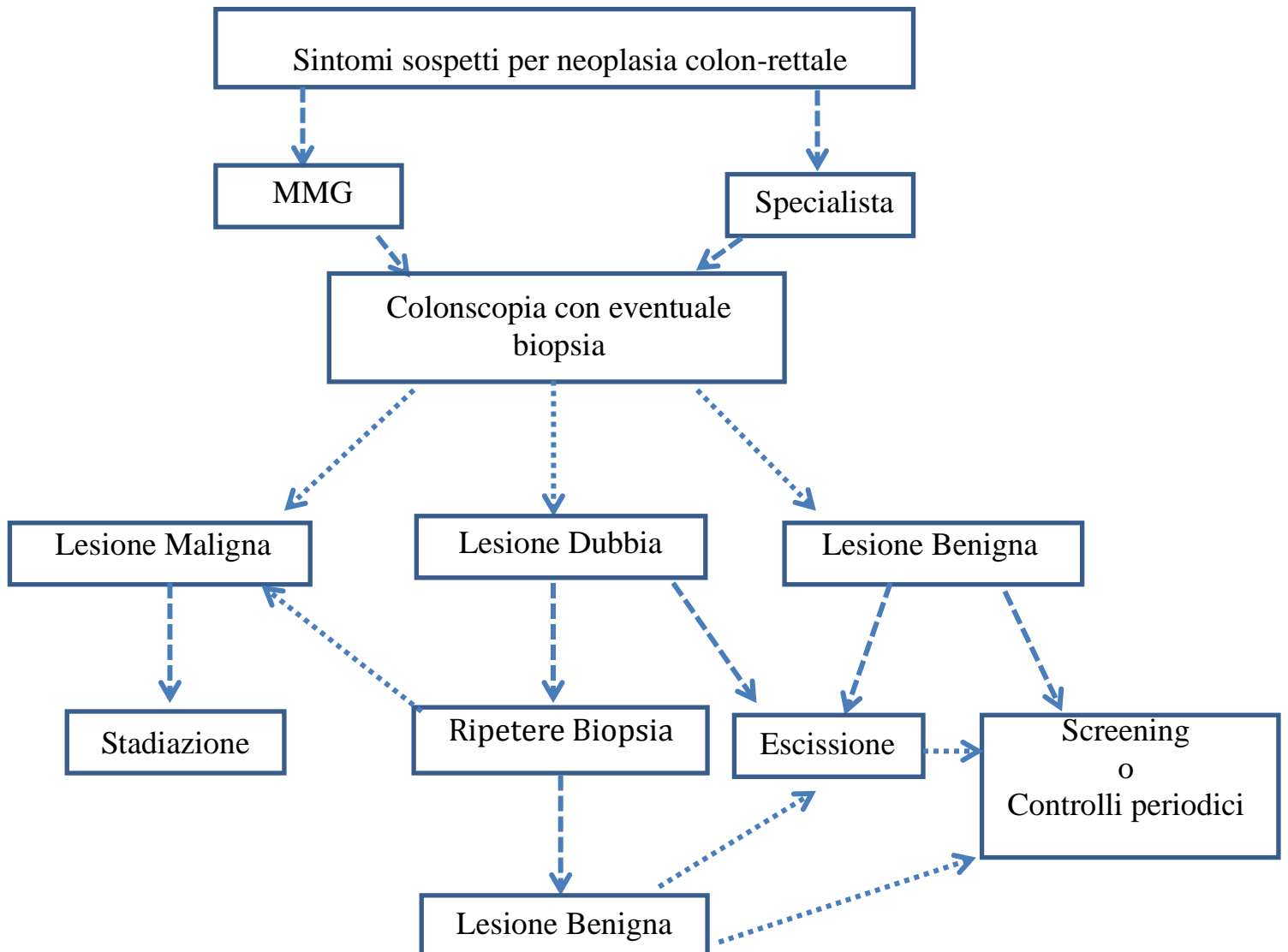
## **PERCORSO DIAGNOSTICO PER PAZIENTI CON SOSPETTA NEOPLASIA COLON-RETTALE**

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 ( $\leq 12$  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 circonfenziale. La RMN del fegato e l'ecografia epatica con mezzo di contrasto (CEUS) non rappresentano degli



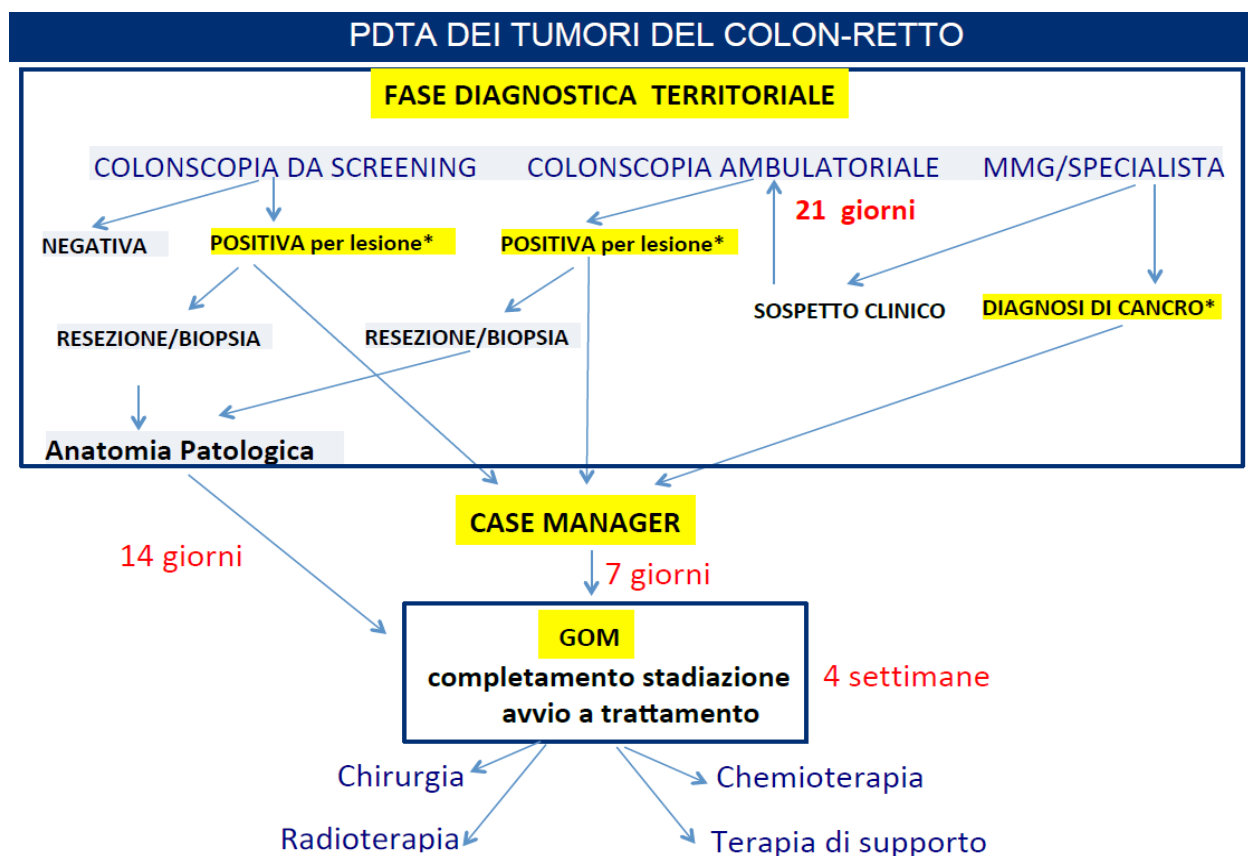


esami di routine per la stadiazione del tumore colon-rettale e dovranno essere utilizzate qualora siano presenti dei reperti dubbi alla TAC relativi a localizzazioni secondarie epatiche. Allo stesso modo la PET, che non rappresenta un esame di routine, dovrebbe essere utilizzata esclusivamente nei pazienti 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 di RAS 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 linfektomia. 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/m<sup>2</sup> giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m<sup>2</sup> bid per 14 giorni, ogni 21 giorni, per 8 cicli;
- FOLFOX6 modificato, oxaliplatino ev 85 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, Acido folico 200 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> bid per 14 giorni ogni 21 per 8 cicli

FUFA 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 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. Va precisato che nelle neoplasie del retto e del sigma intraperitoneali con linfonodi positivi o "marginalmente operabili" può essere valutato l'utilizzo della RT o CT-RT neoadiuvante.

Per quanto riguarda invece le neoplasie del retto extraperitoneale, negli stadi molto precoci (stadio I) o avanzati (stadio IV) le opzioni terapeutiche non si differenziano sostanzialmente da quelle del tumore del colon mentre, per quanto riguarda i tumori localmente avanzati ovvero gli stadi II e III alla stadiazione clinica, il trattamento da considerarsi standard è rappresentato dalla sola radioterapia o dal trattamento combinato chemio-radioterapico preoperatorio (neoadiuvante), figura 4. Va considerato che nei retti extraperitoneali bassi agli stadi iniziali a rischio di chirurgia maggiore con perdita degli sfinteri, può essere valutato un trattamento RT o CT-RT "curativa" o neoadiuvante a chirurgia minore. La terapia combinata prevede l'associazione di una

fluoropirimidina (generalmente la capecitabina che viene assunta per os alla dose di 1650 mg/m<sup>2</sup>/die tutti i giorni per tutta la durata della RT) con la radioterapia (*radioterapia long-course*) per circa 5-6 settimane a dose giornaliera di 1.8 Gy/2 GY con eventuale boost concomitante o sequenziale (50.4 Gy tot), 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. In caso di tumore primitivo sintomatico per sanguinamento o a rischio di occlusione, la radioterapia short –course può essere la scelta più appropriata. I pazienti operati, a prescindere dallo stadio iniziale, verranno poi rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il 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, comorbidità);
- caratteristiche della malattia (malattia aggressiva vs malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);
- analisi mutazionali (gene RAS e BRAF).
- Sede del tumore primitivo

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 tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base al profilo mutazionale.

- FOLFOX 6 modificato (oxaliplatino ev 85 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, acido levofolinico 200 mg/m<sup>2</sup> e 5FU bolo ev 400 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> 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/m<sup>2</sup> giorno 1, acido levofolinico 200 mg/m<sup>2</sup> e 5FU bolo ev 400 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> in ic per 46 ore) in associazione a panitumumab 6 mg/kg, ogni 14 giorni oppure in associazione a cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m<sup>2</sup> giorno 8 del primo ciclo e dosi successive), ogni 14 giorni;
- XELOX (oxaliplatino ev 130 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m<sup>2</sup> bid per 14 giorni) in associazione a bevacizumab 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni;

- FOLFIRI (irinotecan 180 mg/m<sup>2</sup>, acido levofolinico 200 mg/m<sup>2</sup> e 5FU bolo 400 mg/m<sup>2</sup>, 5FU 2400 mg/m<sup>2</sup> ic 46 ore in associazione a bevacizumab 5 mg/kg, ogni 14 giorni;
- FOLFIRI ogni 14 giorni in associazione a cetuximab (400 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m<sup>2</sup> giorno 8 del primo ciclo) o panitumumab (6mg/kg) ogni 14 giorni;
- FOLFOXIRI (oxaliplatino ev 85 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 , irinotecan ev 150 mg/m<sup>2</sup> giorno 1, 5FU 3200 mg/m<sup>2</sup> giorno 1 ic 46 ore) eventualmente in associazione a bevacizumab, ogni 14 giorni;
- capecitabina 2500 mg/m<sup>2</sup> 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, analisi mutazionale dei geni RAS (KRAS e NRAS) e BRAF, in quanto costituiscono test predittivi di risposta ai farmaci a bersaglio molecolare anti-EGFR e forniscono importanti informazioni prognostiche utili nella pianificazione della strategia terapeutica per ciascun paziente.

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 biptico 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**

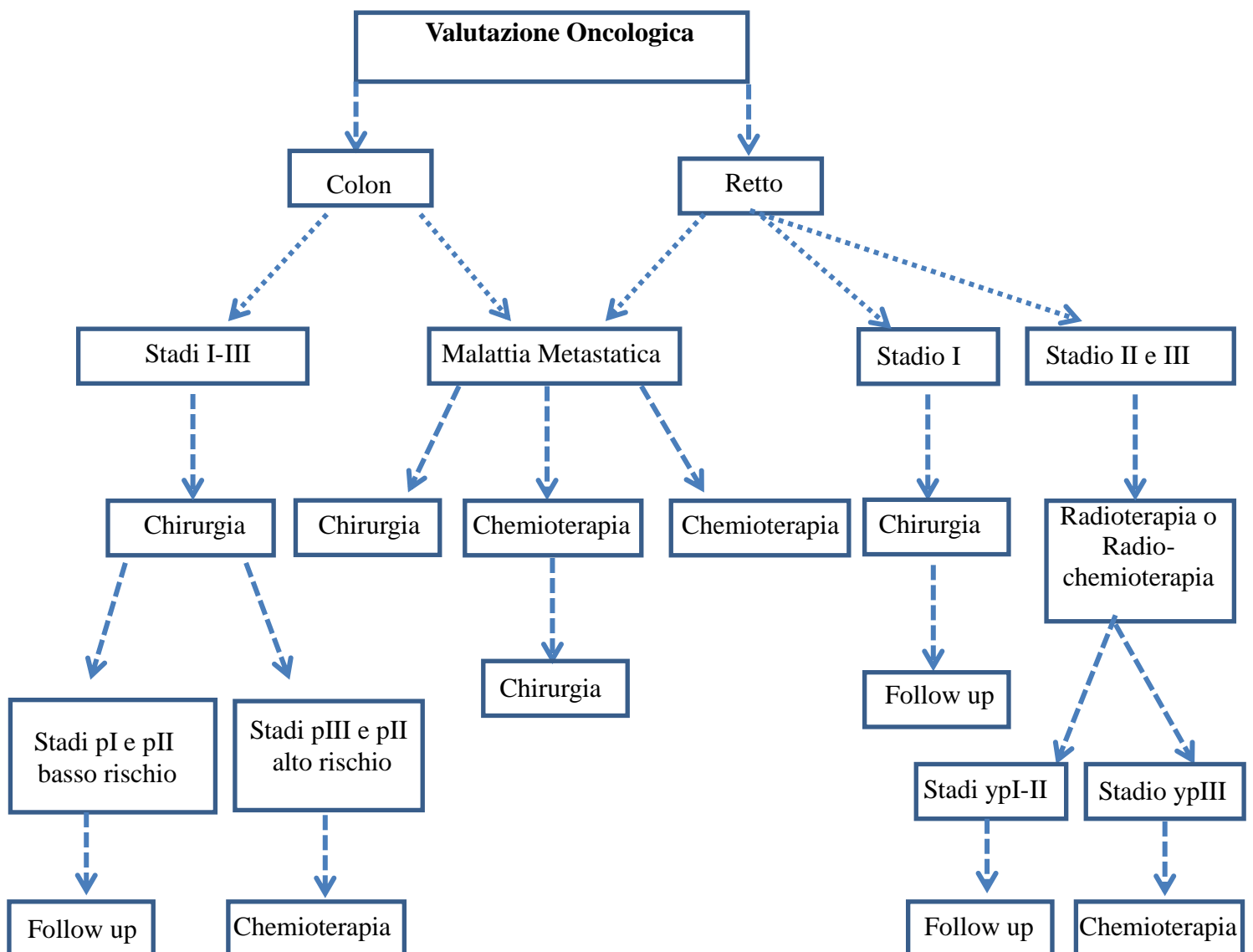
- Comunicazione al paziente inerente la diagnosi e la prognosi della malattia;
- Proposta delle opzioni e degli obiettivi del trattamento, che potrà basarsi su una o più delle



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 ( in giorni lavorativi)**

- 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.