



RETE ONCOLOGICA  
**CAMPANA**

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

## Edizione 2020



Ospedale del mare  
a lavoro per la tua salute

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 Coloretale	
	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 Coloretale	
ASSISTENZA	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica	
	Chirurghi Oncologi	UOC Chirurgia Coloretale	
	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 Coloretta/Addome

UOC Radioterapia

UOC Anatomia Patologica

UOC Genetica/Farmacogenomica

UOC Radiodiagnostica

UOC Medicina Nucleare

UOC Terapie Palliative

---

## Brevi note epidemiologiche

### Fattori di rischio

I principali fattori di rischio per tumori del colon retto sono rappresentati dagli stili di vita e dalla familiarità.

Tra i primi vanno annoverati fattori dietetici, quali il consumo di carni rosse, insaccati, farine e zuccheri raffinati, il sovrappeso, la ridotta attività fisica, il fumo e l'eccesso di alcool. In merito alla familiarità circa un terzo dei tumori del colon-retto presenta caratteristiche ascrivibile a suscettibilità ereditarie; solo una parte di questo rischio familiare (2-5%) è riconducibile a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche associate ad aumento del rischio di carcinoma coloretta; fra queste le sindromi caratterizzate dall'insorgenza di polipi, quali la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e quelle non poliposiche come la sindrome di Lynch. L'ereditarietà è per lo più su base autosomico-dominante. Per gli individui appartenenti a gruppi familiari a rischio non ancora inquadrati in sindromi definite, il rischio di ammalare di carcinoma del colon-retto è circa doppio rispetto alla popolazione generale nel caso in cui sia presente un consanguineo di I° grado, e più che triplo qualora quest'ultimo abbia contratto il tumore prima dei 50 anni di età. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Considerato che circa l'80% dei carcinomi del colon-retto insorge a partire da lesioni precancerose va sottolineato il ruolo determinante che assume, nella gestione della malattia neoplastica del colon retto, lo screening organizzato di popolazione; quest'ultimo, infatti, è in



grado di ridurre sia la mortalità, con la diagnosi precoce di carcinomi, che la stessa incidenza, in quanto permette l'individuazione e la rimozione di lesioni precancerose.

## **Incidenza**

I tumori del colon-retto rappresentano, sia in Italia che in Campania, la terza neoplasia negli uomini (dopo i tumori di prostata e polmone) e la seconda nelle donne (dopo il tumore della mammella). Il numero di nuovi casi annui di cancro in Italia<sup>1</sup> è 65,4 per 100.000 nei maschi e 43,1 per 100.000 nelle donne con un numero di cancri atteso nel 2019 di 49.000 casi (27.000 uomini e 22.000 donne). La Campania presenta un tasso di incidenza<sup>2</sup> di 58,3 per 100.000 maschi e 37 per 100.000 donne, con un numero di 3.885 nuovi casi attesi nel 2019 (2.191 maschi e 1.694 donne). Persiste tutt'ora, quindi, un differenziale negativo di incidenza della Campania rispetto alla media italiana di circa 7 punti percentuali nei maschi e 6 nelle donne.

In Italia l'andamento temporale<sup>3</sup> dell'incidenza mostra un decremento sia nei maschi che nelle donne, con una variazione percentuale annua di -1,3% nei maschi e -1,1% nelle donne; in Campania tale andamento è invece stabile per i maschi ed in incremento dello 0,9% annuo per le donne.

## **Mortalità**

In Italia i decessi per tumori del colon retto rappresentano la seconda causa di morte sia nei maschi che nelle donne (rispettivamente dopo il tumore polmonare e della mammella); in Campania rappresenta la seconda causa di morte nei maschi (dopo i tumori polmonari) e la terza causa nelle donne (dopo i tumori della mammella e del polmone). Il tasso annuo di mortalità è in Italia<sup>1</sup> di 30,9 per 100.000 nei maschi e di 18,6 per 100.000 nelle donne ed un numero di decessi rilevato nel 2015 di 18.701 (10.004 maschi e 8.697 donne); in Campania il tasso annuo di mortalità è di 30,5 per 100.000 nei maschi e di 18,1 per 100.000 nelle donne<sup>1</sup> con un numero di decessi rilevato nel 2015 di 1.544 (797 maschi e 747 donne). Va evidenziato che in Campania a fronte di più bassi tassi di incidenza di tumori del colon retto rispetto al dato nazionale, sia nei maschi che nelle donne, si rileva un tasso di mortalità sostanzialmente sovrapponibile all'Italia;

---

<sup>1</sup> Dati AIRTUM 2009/2013 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

<sup>2</sup> Dati Registro Tumori Regione Campania 2008/2012 - tasso standardizzato su popolazione europea 2013.

<sup>3</sup> I Tumori in Italia – Trend 2003/2014 – AIRTUM 2019



anche in questo caso, come per il tumore della mammella, il dato rimanda ad una sopravvivenza significativamente più bassa in Campania. In Italia l'andamento della mortalità<sup>3</sup> è in decremento negli anni sia nei maschi che nelle donne, con una variazione percentuale annua rispettivamente di - 0,7% e -0,9%; anche in Campania il trend di mortalità è in decremento sia nei machi che nelle donne, con una variazione percentuale annua rispettivamente di - 0,5% e -0,3%, anche se tali valori non sono statisticamente significativi.

### **Sopravvivenza**

La sopravvivenza per tumore del colon retto<sup>4</sup> a 5 anni dalla diagnosi è pari al 65% in Italia, senza differenze tra maschi e femmine; in Campania la sopravvivenza a cinque anni è pari al 58% nei maschi e 60% nelle donne, con un differenziale, quindi, rispetto alla media italiana di -7 e -5 punti percentuali rispettivamente nei maschi e nelle donne. Come per il tumore della mammella anche per il tumore del colon retto il differenziale negativo di sopravvivenza riguarda l'intero meridione d'Italia ed è presente non solo a cinque anni dalla diagnosi, ma si mantiene anche a cinque anni dopo il primo anno di sopravvivenza (Italia 77% VS Sud-Isole 71%) ed a cinque anni dopo cinque anni di sopravvivenza (Italia 93% VS Sud-Isole 90%). Anche per questo tumore i dati evidenziano la presenza di criticità non soltanto nella fase iniziale di anticipazione diagnostica, ma anche lungo l'intero percorso diagnostico-clinico- assistenziale.

### **Percorsi diagnostico clinici dei pazienti residenti in Regione Campania**

#### Tumore del colon

Nel triennio 2016/2018 sono state trattati chirurgicamente per tumore del colon 6.347 pazienti<sup>5</sup> residenti in Campania; di questi 5.611 (88,4% della casistica) sono stati trattati in 89 diverse strutture regionali di diagnosi e cura e 736 (11,6 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 176 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 25 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori del colon.

#### Tumore del retto

---

<sup>4</sup> La sopravvivenza per cancro in Italia – dati Airtum 2016

<sup>5</sup> Razionale scientifico Rete Oncologica Regione Campania – DCA 58 del 04/07/2019



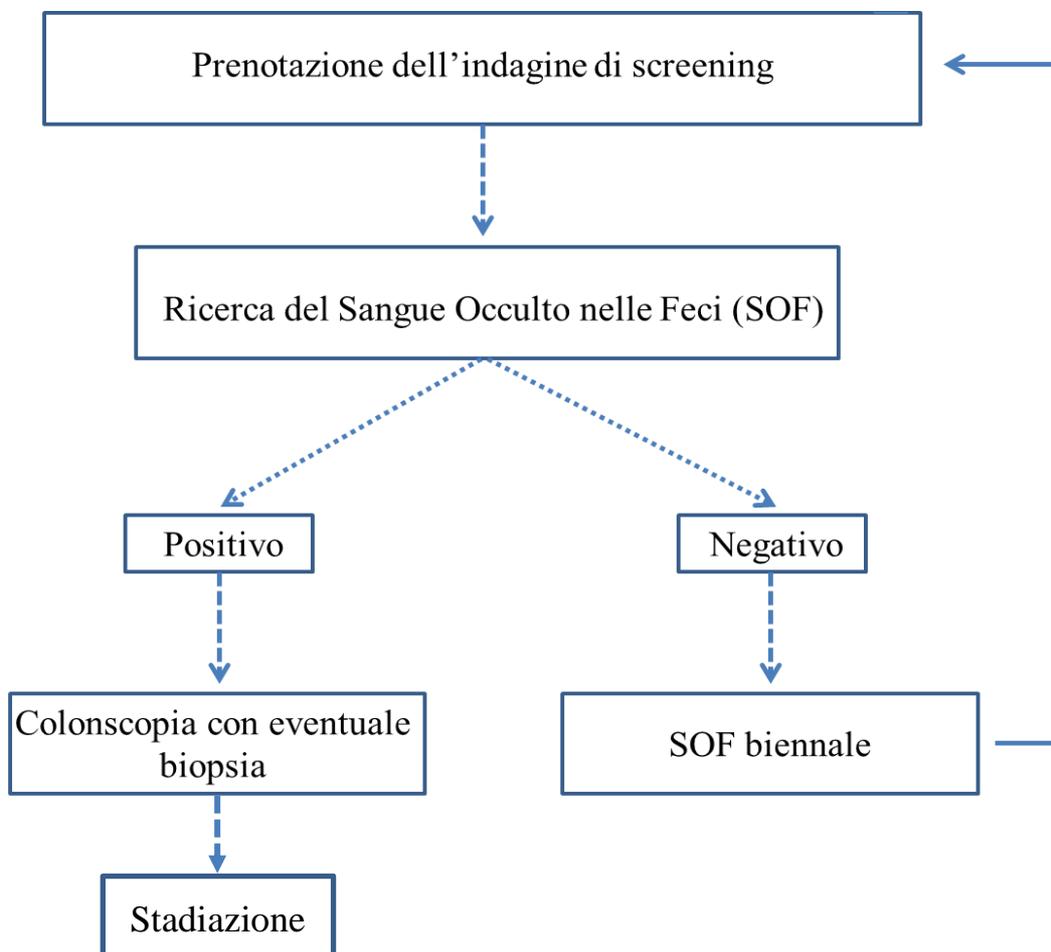
Nello stesso triennio sono stati trattati chirurgicamente per tumore del retto 2.297 pazienti<sup>5</sup> residenti in Campania; di questi 1.903 (82,8% della casistica) sono stati trattati in 80 diverse strutture regionali di diagnosi e cura 394 (17,1 % della casistica) sono stati trattati in ulteriori 96 diverse strutture extraregionali. La Rete Oncologica Regionale ha identificato soltanto 20 strutture regionali abilitate ad entrare in Rete per la chirurgia dei tumori del retto. (vedi mappa regionale)

### **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, con il contributo dei MMG). 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 I o II livello appartenenti al GOM 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**

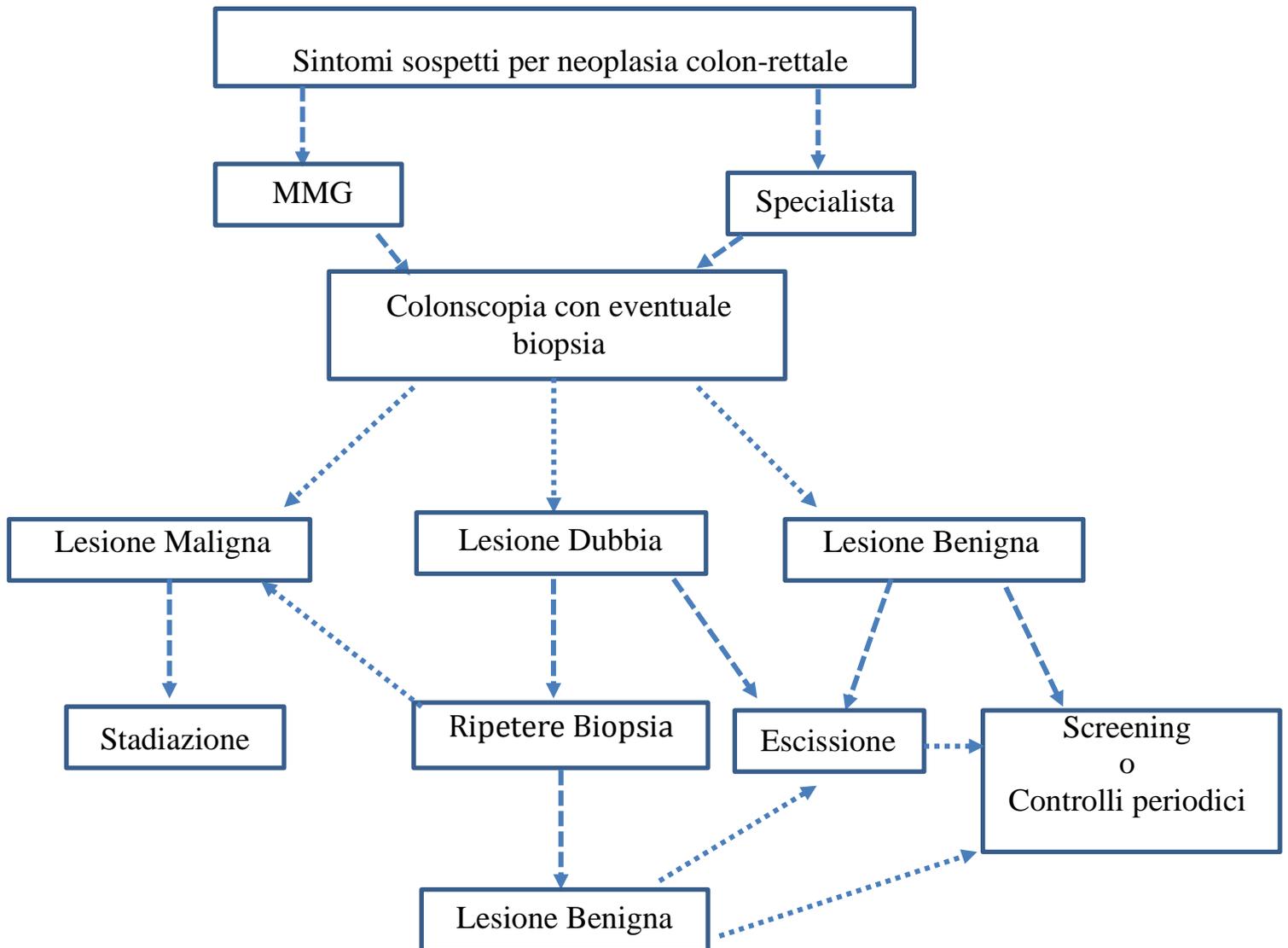
Donne ed uomini di almeno 18 anni, con sintomi sospetti per neoplasia colon-rettale (es. ematochezie, rettorragia, stipsi ostinata, anemia) dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento presso un centro 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.



RETE ONCOLOGICA  
**CAMPANA**

- 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





RETE ONCOLOGICA  
CAMPANA

## **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 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

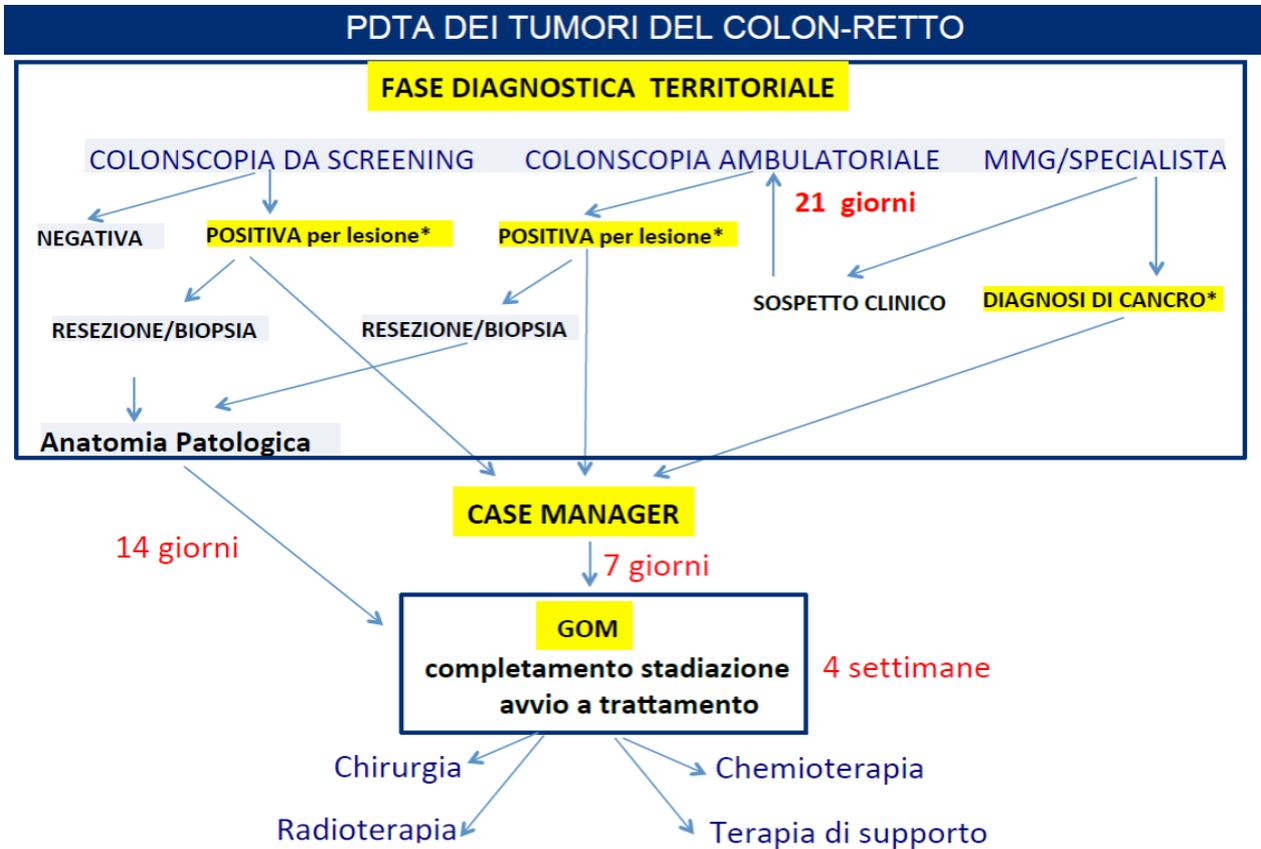


modo la PET, che non rappresenta un esame di routine, dovrebbe essere utilizzata esclusivamente nei pazienti metastatici candidati a resezione e nei casi di localizzazioni secondarie sospette alla TAC e non dirimenti con altre indagini strumentali. In caso di sospetto o certezza di neoplasia colon-rettale metastatica, dovranno essere avviate contestualmente all'esame istologico o durante la stadiazione le indagini molecolari (identificazione delle mutazioni 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 mediante l'utilizzo di un sistema di screening dello stato di malnutrizione (MUST). 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 )**

Come stabilito dal DCA 100/2019 della Regione Campania ogni caso andrà valutato in immunohistochimica per instabilità dei microsatellito come modalità di screening per i tumori ereditari del colon

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 linfectomia. Le opzioni chirurgiche per il trattamento 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 miniinvasivo (laparoscopico o robotico) è opzionale ma auspicabile soprattutto deve essere utilizzato in centri ad alto volume e con provata esperienza di chirurgia mini invasiva. Nel percorso preparatorio alla chirurgia è opportuno inserire il paziente in protocolli di riabilitazione perioperatoria (ERAS) che permettono una significativa riduzione delle complicanze chirurgiche.

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, i 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.



RETE ONCOLOGICA  
CAMPANA

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

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/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 biotico 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

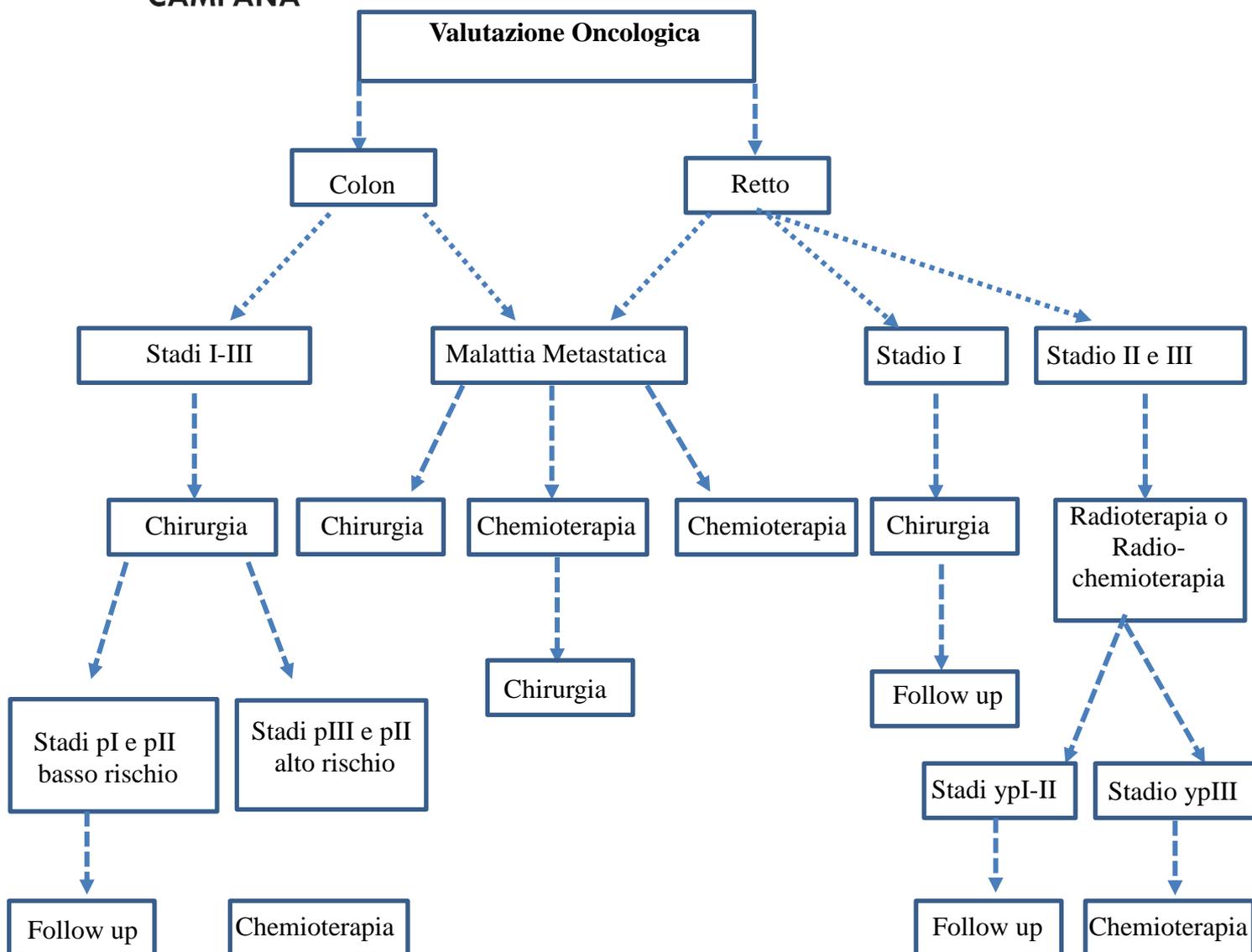


locoregionali;

- 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.

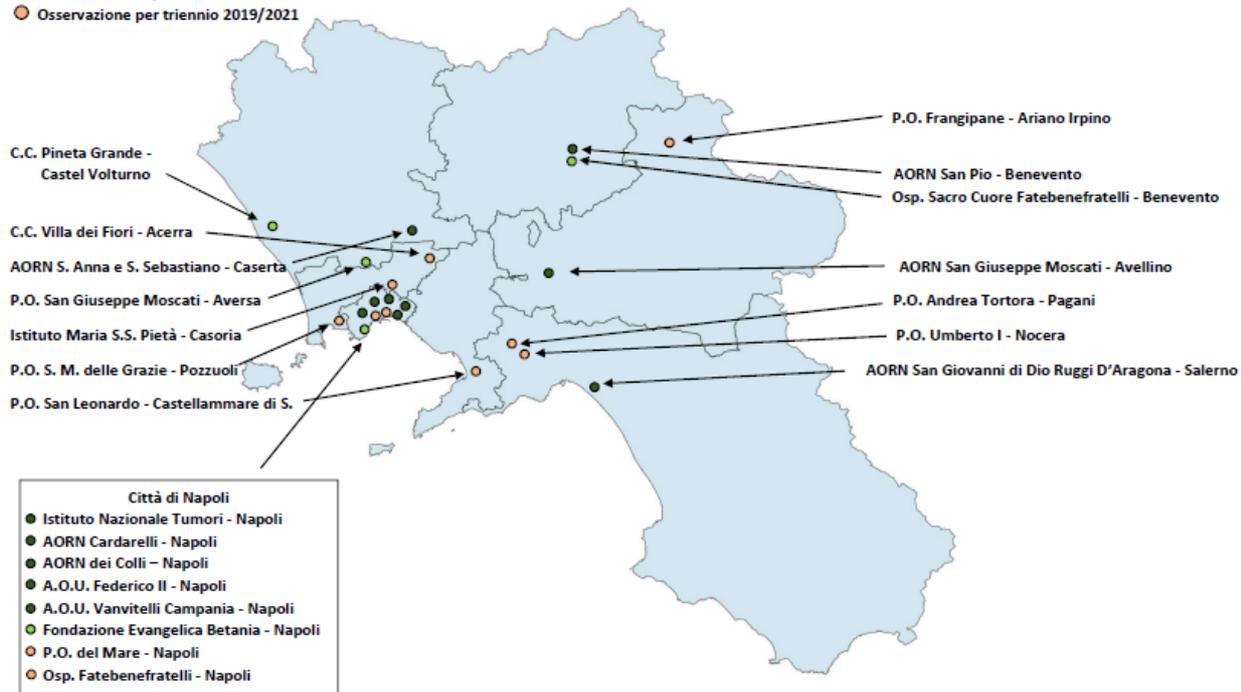
Infine è bene sottolineare la necessità di non trascurare i consueti programmi di screening nella popolazione con una pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto.

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

## RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore del Colon

### Strutture regionali abilitate ad entrare in rete

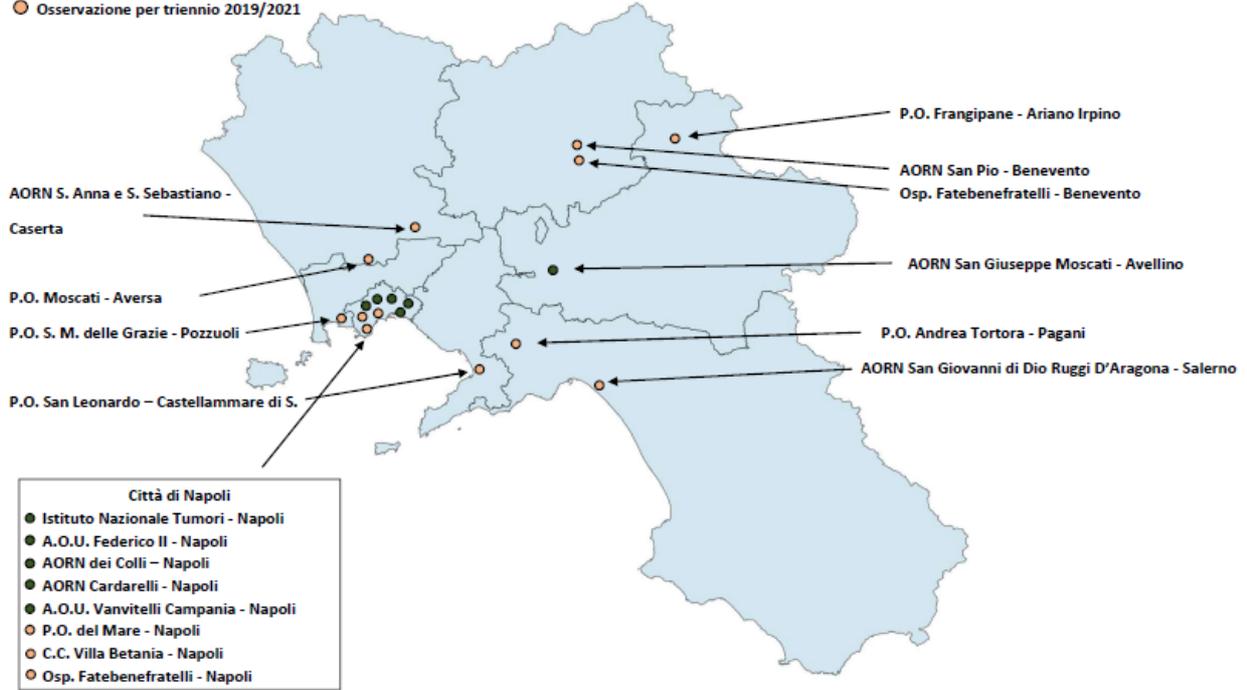
- Rete – cut off > 50
- Rete – cut off 30/49
- Osservazione per triennio 2019/2021



## RETE ONCOLOGICA CAMPANIA - PDTA Tumore del Retto

### Strutture regionali abilitate ad entrare in rete

- Rete – cut off >30
- Rete – cut off 24/29
- Osservazione per triennio 2019/2021





### **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.

## Piano di revisione del PDTA

Coordinamento piano PDTA ROC	Sandro Pignata
Primi estensori	F. Ciardiello, B. Damiele, A. Avallone, P. Delrio, M. Muto
Seconda valutazione	Tutti i referenti per la ROC dei CORP-CORPUS e ASL
Terza valutazione	Componenti dei team multidisciplinari nei CORP-CORPUS e ASL identificati dai referenti della ROC
Note Epidemiologiche a cura:	M. Fusco: Coordinamento registri Tumori della Campania
Associazioni pazienti	FAVO
Società Scientifiche	Rappresentanze regionali AIOM, CIPOMO con coordinamento della revisione da parte di C Savastano, G Colantuoni

Percorsi suggeriti dalle Associazioni Pazienti aderenti a FAVO Campania da sviluppare nella ROC prima della prossima revisione annuale del PDTA

<b>PDTA Colon</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- si propone di utilizzare i criteri previsti nel DL 38/2010 per identificare in appropriatezza i percorsi di Cure Palliative domiciliari e/o accesso in Hospice</li> <li>- si auspica, attraverso lo strumento del PDTA, una promozione della cultura del rispetto del fine vita evitando trattamenti oncologici nella fase terminale della malattia e/o in contemporanea alle CP/Hospice</li> <li>- nella fase di accoglienza e di indirizzo da parte del GOM si propone la presenza dell'infermiere stomoterapista per informare correttamente il paziente riguardo il confezionamento di una stomia</li> <li>- si suggerisce che un care-giver sia un infermiere stomoterapista, per massimizzare il buon uso delle risorse professionali ed economiche</li> <li>- per l'ambito della riabilitazione da incontinenza, si suggerisce che essa sia operata da fisiatra, neurologo, psicologo.</li> </ul>
-------------------	---