



PIANO DI RETE REGIONALE PER LA PREVENZIONE E GESTIONE DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO

2025

Prima edizione	Rete oncologica regionale per la gestione del tumore del colon-retto (DCA U00030/2017)
Revisione	2025

Sommario

PREMESSA	3
CENNI EPIDEMIOLOGICI E CONTESTO REGIONALE.....	7
MODELLO ORGANIZZATIVO PER LA GESTIONE DEL TUMORE DEL COLON RETTO	10
LA RETE ASSISTENZIALE	10
CENTRO DI GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA	10
CENTRO DI RIFERIMENTO OSPEDALIERO (CRO)	12
INDICAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE E IL MONITORAGGIO DELLA RETE.....	16
FORMAZIONE/INFORMAZIONE	17
INDICATORI DI MONITORAGGIO	18
COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO.....	20
LINEE DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE.....	21
PERCORSO DI PREVENZIONE E SORVEGLIANZA.....	21
DIAGNOSI	26
STADIAZIONE E DECISIONE TERAPEUTICA.....	27
TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL COLON MALATTIA LOCALIZZATA	29
TRATTAMENTO DELLA MALATTIA IN FASE AVANZATA.....	41
FOLLOW UP	45
SINDROME LARS E QUALITA' DI VITA	45
APPENDICI	47

PREMESSA

Le linee di indirizzo della Rete Oncologica Regionale (ROL) del Lazio per il 2023, approvate con la Determinazione n. G01829 del 14 febbraio 2023, mirano a definire un modello organizzativo efficiente e integrato per la gestione dei pazienti oncologici nella regione. Gli obiettivi sono:

- Migliorare la qualità e l'efficacia dell'assistenza oncologica.
- Garantire l'equità di accesso alle cure.
- Promuovere la prevenzione e la diagnosi precoce.
- Ottimizzare i percorsi di cura e l'integrazione tra i diversi livelli assistenziali.
- Definire e successivamente implementare modelli organizzativi di rete per l'attuazione dei PDTA.

I PDTA e piani di rete sono considerati strumenti fondamentali per garantire un'assistenza oncologica omogenea nel territorio regionale e di qualità. Definiscono il percorso assistenziale del paziente, dalla diagnosi al trattamento e follow-up, con integrazione - laddove appropriato - anche del percorso di prevenzione e di sorveglianza, assicurando la continuità delle cure.

I piani di rete regionali dovranno essere integrati nell'organizzazione della rete, definendo i ruoli e le responsabilità dei diversi professionisti e strutture coinvolte. Essi individuano i Centri di Riferimento e descrivono gli strumenti per la gestione del percorso e della continuità assistenziale, i collegamenti strutturali e le figure di riferimento.

La Rete Oncologica Regionale (ROL) del Lazio si impegna a garantire un accesso rapido ed efficace ai percorsi di diagnosi e cura per i pazienti oncologici, bilanciando l'accesso ai Centri di Riferimento Ospedalieri (CRO) con la gestione delle cure in prossimità, attraverso l'istituzione dei Punti di accesso e continuità delle cure in oncologia (PACO) presso ogni ASL e CRO, la definizione di gruppi multidisciplinari per sede tumorale, la collaborazione tra CRO e ASL per la continuità terapeutica del paziente.

Nell'ambito dei lavori della ROL sono stati avviati i lavori per la revisione/definizione dei piani di rete per patologia oncologica con la seguente metodologia:

- Individuazione delle patologie oncologiche oggetto di sviluppo del piano sulla base dei dati di incidenza, mortalità, specificità della patologia;
- Individuazione di due professionisti *facilitatori* che supportino le attività regionali relative al gruppo di lavoro multiprofessionale/multidisciplinare redazionale e che definiscano l'agenda dei lavori;
- Sviluppo della proposta di piano di rete;
- Revisione da parte dei componenti dei gruppi multidisciplinari regionali e da referee esterni.
- Condivisione con il Coordinamento strategico regionale per l'approvazione del Piano di rete.

Si rinvia al documento "Collegamenti fra i nodi della Rete Oncologica della regione Lazio (ROL) e Operatività Punto Oncologico di Accesso e di Continuità di Cura (PACO)" che fornisce le linee operative utili per la razionalizzazione dei collegamenti tra i nodi della rete e tra ospedale e territorio.

La riorganizzazione della Rete Oncologica Regionale, nelle diverse fasi del percorso, deve tener conto della più ampia reingegnerizzazione dei processi relativi alla continuità delle cure tra diversi setting assistenziali. Il PNRR Missione 6 ed il DM 77/2022, recepiti con la DGR 643/2022, include prioritariamente il rafforzamento dell'assistenza distrettuale e delle cure intermedie, ovvero l'implementazione di processi di presa in carico e di integrazione sociosanitaria che riducano la complessità clinica e organizzativa, migliorino le prestazioni erogate sul territorio anche grazie al potenziamento e alla creazione di strutture e presidi territoriali.

Si inserisce in tale contesto il modello di Transitional Care, riferito ad un approccio assistenziale che faciliti la continuità delle cure tra diversi setting, garantendo che i pazienti ricevano cure appropriate e coordinate durante le transizioni. Le Linee di Indirizzo Operativo per l'attività della Centrale Operativa Territoriale (COT) rappresentano il riferimento per i percorsi di continuità assistenziale dal ricovero ospedaliero in acuzie alle

aree di post acuzie, delle cure intermedie e della salute mentale^{1 2}. Successivamente all'implementazione del modello a partire dal ricovero ospedaliero (percorso top-down: da ospedale verso strutture intermedie e territorio), si prevede l'attivazione dei servizi territoriali e intermedi-ospedalieri tramite COT (percorso bottom-up) anche direttamente dai medici di medicina generale e pediatri di libera scelta e dagli altri servizi territoriali (Specialistica Ambulatoriale, CdC, PUA).

Sono inoltre stati approvati gli atti regionali inerenti al *Modello organizzativo per Le Cure Palliative Simultanee*³ e *Modello organizzativo per Le Cure palliative ospedaliere*⁴.

Strumenti di supporto alle attività di connessione tra i nodi della rete, in fase di implementazione sono:

- La piattaforma SINFONIA in uso attualmente in regione Campania, che permetterà ai medici/specialisti/MMG di segnalare un sospetto diagnostico ai centri dotati di gruppo multidisciplinare, anche per il tramite del PACO al fine di una tempestiva presa in carico;
- Il potenziamento dei servizi di telemedicina previsti nell'ambito della Missione 6 del PNRR, tra i quali l'estensione ai reparti della piattaforma ADVICE di teleconsulto, attualmente in uso nelle strutture dell'emergenza e l'avvio della Infrastruttura Regionale di Telemedicina, da utilizzare per aumentare la disponibilità di televisite di controllo per il follow-up dei pazienti;
- La completa implementazione del Fascicolo Sanitario Elettronico (FSE).

Il documento è articolato in due sezioni, una dedicata alla descrizione della rete regionale ed una alle linee di indirizzo per la definizione del percorso assistenziale.

Per le fasi del percorso sono state sviluppate tabelle di attività che definiscono aspetti organizzativi relativi ai seguenti elementi: Criteri di accesso; Chi fa; Come; Dove; Criteri di uscita; Raccomandazioni; Documenti/strumenti di riferimento.

In Appendice sono presenti elementi di approfondimento. Viene inoltre riportato un contributo delle associazioni sui diritti del malato anche su aspetti legati al lavoro, all'invalidità e altri aspetti sociali.

In linea con i principi della medicina basata sull'evidenza, le raccomandazioni di pratica clinica qui descritte, in particolare quelle relative alla terapia farmacologica, devono essere considerate indicative e dinamiche. Sarà cura dei professionisti monitorare e applicare gli aggiornamenti derivanti dalla costante evoluzione delle Linee Guida.

Il Piano è soggetto a revisione periodica, sulla base delle eventuali criticità emerse, della variazione dei bisogni di salute o della definizione di nuovi obiettivi da parte della Regione.

AMBITO DI APPLICAZIONE

A CHI	Tutti gli operatori coinvolti in processi clinico-assistenziali rivolti alla prevenzione, sorveglianza, diagnosi e alla terapia del tumore maligno del colon e del retto.
DOVE	Tutte le articolazioni organizzative e tutte le strutture ospedaliere e territoriali coinvolte in processi clinico-assistenziali rivolti alla presa in carico territoriale, alla prevenzione, sorveglianza, diagnosi e alla terapia del tumore maligno del colon e del retto e alle successive fasi.
QUANDO	Durante l'erogazione di tutto il processo clinico-assistenziale per la diagnosi e la terapia del tumore maligno del colon e del retto.

¹ Deliberazione 17 luglio 2025, n. 621 Approvazione delle Linee di indirizzo finalizzate al miglioramento della Governance per gli aspetti organizzativi e gestionali delle Centrali Operative della Regione Lazio. Implementazione dei processi di Transitional Care.

² Determinazione 8 gennaio 2025, n. G00128 "Piano Nazionale di Ripresa e Resilienza -M6C1 1.2.2.1 Centrali Operative Territoriali - Approvazione dei documenti descrittivi dei flussi operativi e relativi flow chart dei processi regionali del Piattaforma informatica - Transitional Care"

³ Determinazione 7 novembre 2025, n. G14720. Approvazione del documento tecnico "Modello organizzativo per le Cure Palliative Simultanee".

⁴ Determinazione 11 novembre 2025, n. G14930 Approvazione del documento tecnico "Le Cure Palliative in Ospedale: Inquadramento Strategico e Modelli di Integrazione nella Regione Lazio".

GRUPPO DI LAVORO

Coordinamento regionale Rete Oncologica

Sara Farchi, Carmelina Guerrera, Teresa Gamucci, Arianna Polo, Sergio Ribaldi, Diego Baiocchi, Pettinicchio Valentina,

Silvia Scalmana, Alessandra Montesi

Regione Lazio

Margherita Ferranti, Luigi Pinnarelli

Dipartimento di Epidemiologia SSR Lazio

Carlo Garufi	Oncologo – AO San Camillo Forlanini, Roma		
Roberto Santoro	Chirurgo - IFO Istituto Nazionale Tumori Regina Elena (IRE), Roma		
Maria Cristina Macciomei	Anatomo patologa – AO San Camillo Forlanini, Roma	Alessandro Giglioizzi	Gastroenterologo – ASL Rieti
Elisa Melucci	Anatomo patologa - IRCCS IFO, Roma	Federico Iacopini	Gastroenterologo – ASL Roma 6
Anna Maria Manicone	Anatomo patologa – ASL Latina	Antonella Lamazza	Gastroenterologa – Policlinico Umberto I, Roma
Emanuela Pillozzi	Anatomo patologa - AOU Sant’Andrea, Roma	Maria Rita Noviello	Gastroenterologa – ASL Roma 3
Teresa Ranalli	Anatomo patologa - ASL Viterbo	Vittoria Stigliano	Gastroenterologa – - IRCCS IFO, Roma
Marco Caricato	Chirurgo - Campus Biomedico, Roma	Costantino Zampaletta	Gastroenterologo – ASL Viterbo
Stefano Ferretti	Chirurgo - AO San Camillo Forlanini, Roma	Salvatore De Marco	Oncologo – AO San Camillo Forlanini, Roma
Pasquale Lepiane	Chirurgo – ASL Roma 4	Vincenzo Formica	Oncologo – Pol Tor Vergata, Roma
Stefano Mancini	Chirurgo – PO San Filippo neri, Roma	Donatello Gemma	Oncologo - ASL Frosinone
Rosa Marcellinaro	Chirurgia – ASL Roma 2	Marta Schirripa	Oncologa - ASL Viterbo
Vito Pende	Chirurgo – AO San Giovanni Addolorata, Roma	Angela Torsello	Oncologa - AO S. Giovanni Addolorata, Roma
Roberto Persiani	Chirurgo – Fondazione Pol A Gemelli, Roma	Federica Zoratto	Oncologa - ASL Latina
Gabriele Ricci	Chirurgo – AO San Camillo Forlanini, Roma	Brunella Barbaro	Radiologa – Fondazione Pol A Gemelli, Roma
Angelo Serao	Chirurgo - ASL Roma 6	Francesca Maccioni	Radiologa - Policlinico Umberto I, Roma
Nadia Altavilla	Gastroenterologa – ASL Latina	Maria Antonietta Gambacorta	Radioterapista – Fondazione Pol A Gemelli, Roma
Stefano Angeletti	Gastroenterologo – AOU Sant’Andrea, Roma	Daniela Musio	Radioterapista - AO S. Giovanni Addolorata, Roma
Stefano Brighi	Gastroenterologo – ASL Frosinone	Mattia Falchetto Osti	Radioterapista - AOU Sant'Andrea, Roma
Marco Cagnoni	Gastroenterologo – ASL Roma 5	Maria Elena Rosetto	Radioterapista - ASL Viterbo
Francesco Di Matteo	Gastroenterologo – Campus Biomedico, Roma	Mario Santarelli	Radioterapista - ASL Rieti
Alessandro Giglioizzi	Gastroenterologo – ASL Rieti	Antonio Casadei	ALSI (Associazione Laziale Stomizzati Incontinenti)
Federico Iacopini	Gastroenterologo – ASL Roma 6	Santina Proietti	ALCLI
Antonella Lamazza	Gastroenterologa – Policlinico Umberto I, Roma	Paola Paolucci	ALCLI
Maria Rita Noviello	Gastroenterologa – ASL Roma 3	Claudia Santangelo	Associazione Vivere senza stomaco

Revisori esterni:

Giuseppe Aprile - Oncologo, Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale

Paolo Delrio - Chirurgo, Istituto Nazionale dei Tumori “G. Pascale”

Carlo Signorelli - Oncologo, ASL Viterbo

Lista delle abbreviazioni

AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica

AIRTUM: Associazione Italiana Registri Tumori

ASL: Azienda Sanitaria Locale

BBPS: Boston BowelPreparation Scale

CRC: Colorectal Cancer (Adenocarcinoma del Colon-Retto)

CRO: Centri di Riferimento Ospedalieri

CUP: Centro Unico di Prenotazione

DCA: Decreto del Commissario ad Acta

DFS: Disease-Free Survival (Sopravvivenza Libera da Malattia)

DPD: Diidropirimidina Deidrogenasi (enzima)

EMR: EndoscopicMucosalResection (Resezione Endoscopica della Mucosa)

EO: Early-Onset (ad insorgenza precoce, in riferimento ai tumori)

ERAS: Enhanced Recovery After Surgery

ESD: EndoscopicSubmucosalDissection (Dissezione Sottomucosa Endoscopica)

ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy

ESMO: European Society for Medical Oncology

FIT: Fecal Immunochemical Test (Test del SangueOccultoFecale)

FTR: Full-Thickness Resection (Resezione a Tutto Spessore)

GI: Gastrointestinale

GISCOR: Gruppo Italiano Screening Carcinoma Colon Retto (dal link fornito, sebbene non presente direttamente nel testo)

ICD-9-CM: International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification

LR: Local Recurrence (Recidiva Locale)

MDT: Multidisciplinary Team

MICI: Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali

MMG: Medico di Medicina Generale

MSI-H/dMMR: Instabilità Microsatellitare Alta / Deficienza del Mismatch Repair

OS: Overall Survival (Sopravvivenza Globale)

PACO: Punto Oncologico di Accesso e di Continuità di Cura

PDTA: Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali

pT1Sm1: Patologia tumorale di Stadio 1 con invasione sottomucosa minima (specifico per neoplasie del colon retto)

ReCUP: Registro Elettronico Centro Unico di Prenotazione

RM: Risonanza Magnetica

ROL: Rete Oncologica del Lazio

SIAS: Sistema Informativo Assistenza Specialistica

SIO: Sistema Informativo Ospedaliero

SIPSOweb: Sistema Informativo per la Prevenzione Screening Oncologici (Web)

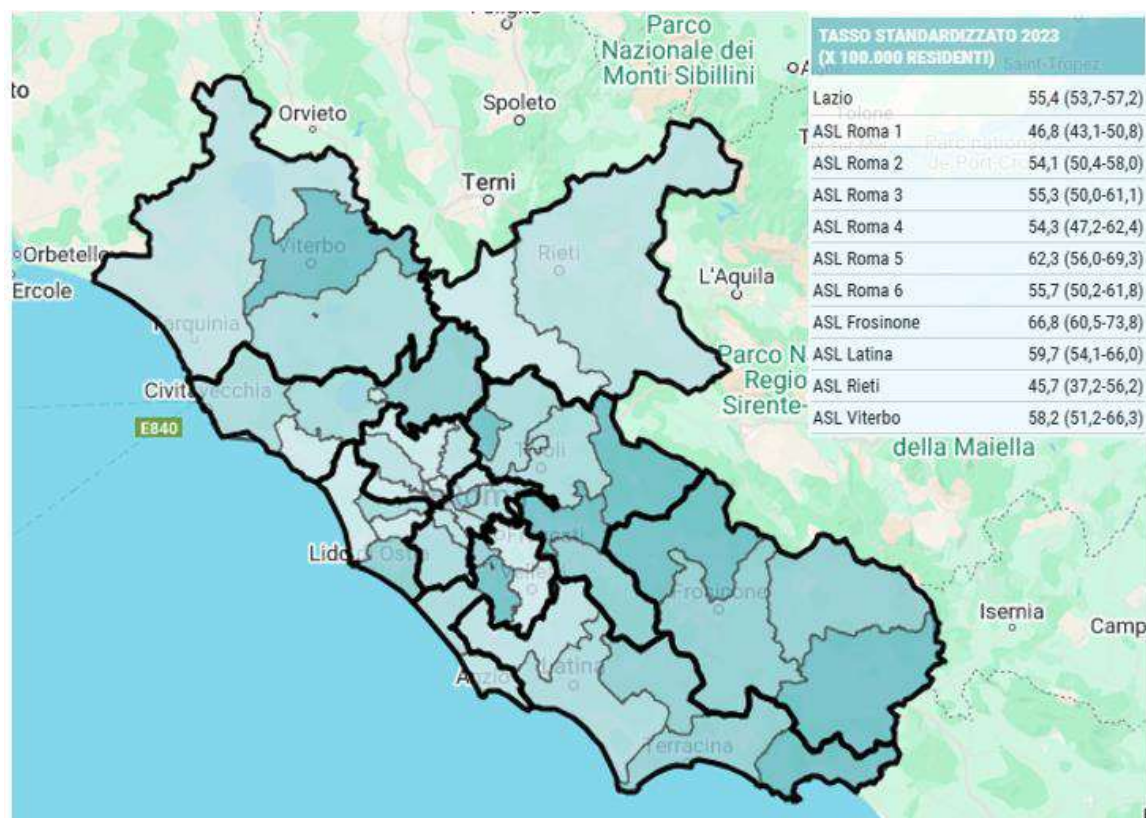
SSR: Servizio Sanitario Regionale

TC: Tomografia Computerizzata

CENNI EPIDEMIOLOGICI E CONTESTO REGIONALE

Nel 2024, in Italia, sono stimate circa 48.706 nuove diagnosi, di cui il 56,4% in uomini, mentre sono 442.600 le persone viventi in Italia dopo una diagnosi di tumore del colon retto. La sopravvivenza netta a 5 anni è stata del 65% per gli uomini e 66% per le donne⁵.

Nel 2023 nella Regione Lazio si stimano 3797 casi incidenti⁶ residenti di tumore maligno del colon-retto. Si osserva un tasso d'incidenza standardizzato pari a 55,4 per 100.000 residenti (IC_{95%}=53,7-57,2). Risulta meno elevato nel comune di Roma (51,8 per 100.000 residenti; IC_{95%}=49,4-54,4) rispetto alla media regionale, mentre un tasso più elevato si osserva nella provincia di Frosinone e nella ASL Roma 5 (al limite della significatività statistica). La standardizzazione è basata sulla popolazione europea.



Rispetto a tutti i tumori rappresenta il 3° tumore più frequente per gli uomini ed il 2° per le donne con incidenza rispettivamente di 69,3 per 100.000 residenti (IC 95%: 66,4-72,4) tra gli uomini e 44,7 per 100.000 residenti (IC 95%: 42,6-46,9) per le donne.

La prevalenza osservata totale è di 27.861 persone e la tabella seguente mostra la prevalenza per durata di malattia.

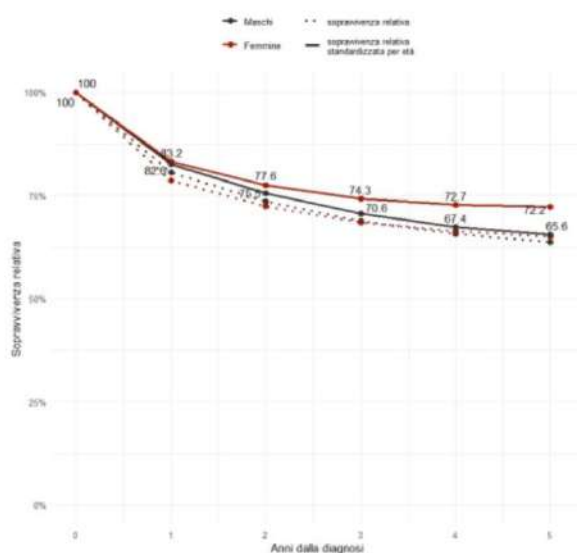
⁵Rapporto AIOM AIRTUM - I numeri del cancro in Italia 2024

⁶https://www.opensalutelazio.it/salute/stato_salute.php?tumori. Per gli anni 2021-2023 l'incidenza può essere sottostimata a causa della mancanza del flusso informativo della mortalità per causa (il livello di sottostima dipende dal tasso di letalità della patologia osservata).

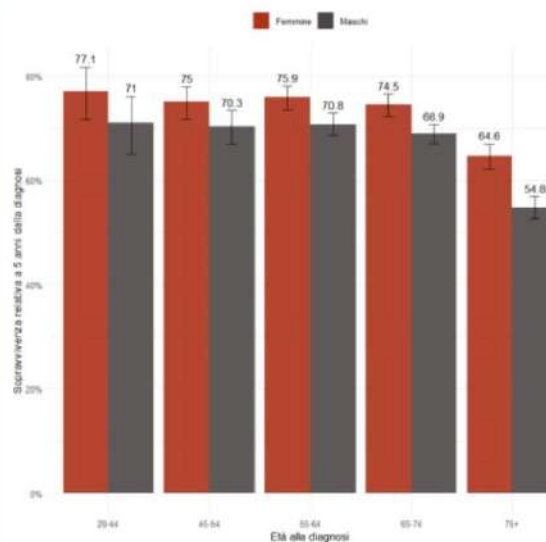
Tabella 1. Prevalenza osservata tumore del colon retto per anni dalla diagnosi. Popolazione residente Lazio.

Prevalenza per anni dalla diagnosi	Maschi		Femmine		Totale	
≤ 2	3349	23%	2877	22%	6226	22%
3-5	3879	27%	3354	25%	7233	26%
6-10	5187	35%	4816	36%	10003	36%
> 10	2214	15%	2185	17%	4399	16%
Totale:	14629	100%	13232	100%	27861	100%

I Grafici seguenti mostrano la sopravvivenza per anni alla diagnosi e per età del paziente per i pazienti residenti nella regione Lazio.



Sopravvivenza relativa e standardizzata per età (%) calcolata fino a 5 anni dalla diagnosi



Sopravvivenza relativa (%) calcolata a 5 anni dalla diagnosi per età alla diagnosi

La scheda seguente mostra alcuni dati relativi agli indicatori di volume ed esito nella Regione Lazio.

Tumore del Colon-Retto



Indicatori di volume e di esito

Per approfondimenti <https://www.dep.lazio.it/prevale2025/>

Regione Lazio 2015 - 2024

2752

2024 - Volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del colon

1674

2024 - Volume di interventi isolati per tumore maligno del colon eseguiti in laparoscopia

3,72%

2024 - Mortalità a 30 giorni dall'intervento isolato per tumore maligno del colon

919

2024 - Volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del retto

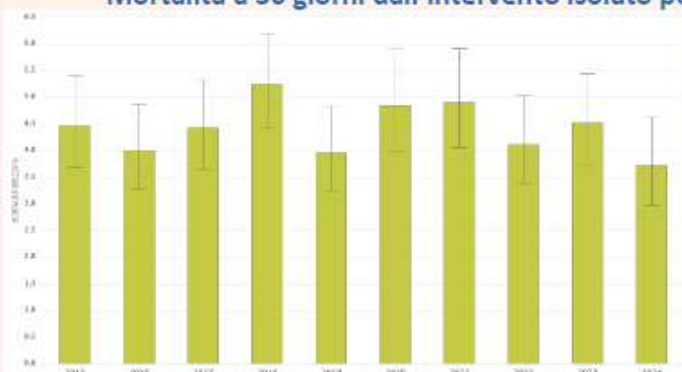
471

2024 - Volume di interventi isolati per tumore maligno del retto eseguiti in laparoscopia

2,49%

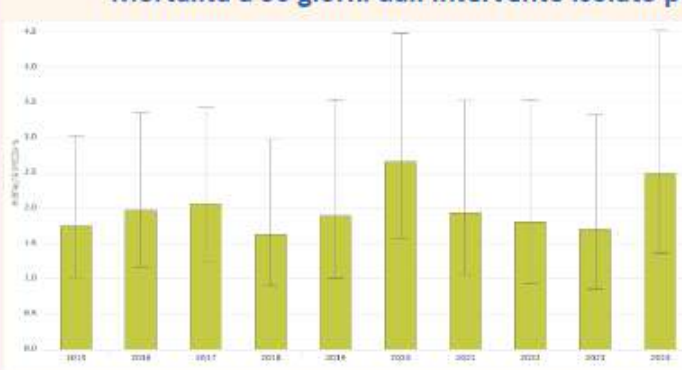
2024 - Mortalità a 30 giorni dall'intervento isolato per tumore maligno del retto

Mortalità a 30 giorni dall'intervento isolato per tumore maligno del colon



Dal 2015 al 2023 il trend varia tra il 4 e il 5% circa. Nell'ultimo anno di analisi si osserva una diminuzione, arrivano al 3,7% nel 2024. Tale valore è lievemente superiore al dato medio nazionale (3,5% nel 2024 – fonte PNE ed. 2025).

Mortalità a 30 giorni dall'intervento isolato per tumore maligno del retto



Dal 2015 la proporzione è variabile ma si mantiene intorno al 2%, fatto salvo l'anno 2020 (2,7%) e l'anno 2024, in cui raggiunge il 2,5%. Tale valore è superiore rispetto al dato medio nazionale (1,3% nel 2024 – fonte PNE ed. 2025).

MODELLO ORGANIZZATIVO PER LA GESTIONE DEL TUMORE DEL COLON RETTO

Il modello organizzativo per la gestione del tumore del colon retto nella Regione Lazio è incentrato sullo sviluppo di percorsi i cui nodi sono rappresentati dai Centri di gastroenterologia ed endoscopia digestiva per la diagnosi ed i Centri di Riferimento Ospedaliero. I Centri di gastroenterologia ed endoscopia tratteranno anche i FIT positivi provenienti dai percorsi di Screening Organizzato come da DCA 191/2015.

LA RETE ASSISTENZIALE

CENTRO DI GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA

È il centro deputato a prendere in carico:

- i soggetti provenienti dai Programmi di screening aziendali risultati positivi al FIT (DCA 191/2015);
- i soggetti in sorveglianza per storia personale o familiare;
- i soggetti con sospetto clinico urgente o meno, così come descritto nella sezione relativa all'iter diagnostico terapeutico.

In tale sede viene effettuata la colonscopia con eventuale polipectomia contestuale e biopsia per esame istologico.

Si può determinare una distinzione tra:

- Centri di I livello di endoscopia in cui, pur mantenendo i criteri di qualità di seguito riportati, è possibile la rimozione contestuale di lesioni di dimensioni < 20 mm;
- Centri di II livello di endoscopia, ove è possibile la rimozione di lesioni >20 mm e eseguire almeno 50 polipectomie e/o EMR/anno di lesioni superiori a 30 mm;
- Centro di II livello "avanzato": dove è possibile eseguire ESD-Endoscopic Submucosal Dissection e/o FTR.

Caratteristiche principali di un Centro di endoscopia:

- esecuzione nella struttura di non meno di 900 colonscopie/anno;
- effettuazione di un numero di colonscopie > 300/anno da parte di ciascun endoscopista;
- uso routinario della sedazione cosciente/analgesia (midazolam/petidina o equivalenti), in assenza di anestesista dedicato con possibilità di monitoraggio dei parametri vitali (PA, FC e SpO2);
- possibilità di polipectomia sincrona contestuale di polipi < 2 cm (>98% dei casi);
- Capacità di effettuazione di Polipectomia a Freddo;
- Percentuale eventi avversi: perforazione 0.03% diagnostica e 0.1% operativa; bleeding 0.3%-6.1%;
- Utilizzo di BBPS per definire la preparazione intestinale;
- Effettuazione di almeno sei biopsie della lesione con pinze Jambo, nel caso di sospetta neoplasia del grosso intestino.

Il centro di endoscopia deve, inoltre, disporre di sistemi di monitoraggio dell'appropriatezza e qualità e di sistemi di ottimizzazione del risk management.

Le strutture regionali sono state individuate sulla base dei volumi di colonscopie erogate (900/anno, con un limite di tolleranza del 10%) e sulla base dei volumi di colonscopia operativa effettuata (100/anno).

Per la determinazione dei volumi di colonscopie (e, nell'ambito di queste, di colonscopie operative) si è tenuto conto dell'attività erogata nell'anno 2024, nel programma di screening, a livello ambulatoriale e nel setting ospedaliero⁷

Nella Tabella 2 sono riportate unicamente le strutture che rispondono ai criteri di volume delle colonscopie (n>900).

⁷- attività registrata nel Sistema informativo per la prevenzione Screening oncologici

- SIAS: codici 4523, 45231, 45.25, 4542, 45.43.1 (di cui operativa identificata da 45.42 e 45.43.1)

- SIO: codici 4523, 4525, 4542, 4543 (di cui operativa identificata da 45.42 e 45.43)

Tabella 2. Volumi di attività per Colonscopia. Regione Lazio, 2024

Struttura Ospedaliera/Ambulatoriale	ASL territoriale	Colonscopie 2024 (target n. 900)				Di cui operative (target n. 100)				
		Screening	Regime Amb.le	Regime osp.iero	TOT	Screening	Regime Amb.le	Regime osp.iero	TOT	% Operative
Policlinico Umberto I	ASL Roma 1	33	5536	782	6351	14	331	11	356	5,61
Policlinico A. Gemelli	ASL Roma 1		3378	1188	4566		1	213	214	4,69
Ospedale Santa Rosa (ex Belcolle)	ASL VT	806	2991	578	4375	530	336	308	1174	26,83
Ospedale dei Castelli	ASL Roma 6	1768	1741	196	3705	1085	363	46	1494	40,32
ACISMOM	ASL Roma 2		3627		3627		763		763	
Fatebenefratelli-Isola Tiberina	ASL Roma 1		3271	183	3454		570	63	633	18,33
P.O. Unificato Rieti	ASL RI	560	2708	183	3451	295	526	31	852	24,69
San Filippo Neri	ASL Roma 1	497	2372	287	3156	261	40	41	342	10,84
Sandro Pertini	ASL Roma 2	1947	886	220	3053	880	4	44	928	30,4
P.O. Latina Nord	ASL LT	1261	1399	184	2844	797	268	13	1078	37,9
Tor Vergata	ASL Roma 2	118	2160	443	2721	73	324	105	502	18,45
Campus Biomedico	ASL Roma 2		2130	556	2686		643	156	799	29,75
Sant'Eugenio	ASL Roma 2	1494	909	189	2592	597	5	9	611	23,57
IRCCS IFO-Regina Elena	ASL Roma 2		2529	52	2581		557	22	579	22,43
G.B. Grassi	ASL Roma 3	1518	945	118	2581	627	141	11	779	30,18
P.O.Unificato Frosinone-Alatri	ASL FR	1451	887	204	2542	859	18	18	895	35,21
Sant'Andrea	ASL Roma 1	377	1607	410	2394	184	343	132	659	27,53
Policlinico Casilino	ASL Roma 2		1724	219	1943		350	34	384	19,76
P.O. Latina Sud Formia	ASL LT	694	1124	116	1934	428	224	11	663	34,28
San Camillo - Forlanini	ASL Roma 3	154	998	705	1857	38	41	70	149	8,02
P.O. Santo Spirito	ASL Roma 1	432	1253	87	1772	257	91	4	352	19,86
Santa Scolastica	ASL FR	333	936	331	1600	214	51	78	343	21,44
Civile di Tarquinia	ASL VT	345	1171	48	1564	138	135	2	275	17,58
Madre Giuseppina Vannini	ASL Roma 2		1320	102	1422		179	4	183	12,87
San Giovanni - Addolorata	ASL Roma 1		861	543	1404		26	111	137	9,76
San Paolo	ASL Roma 4	674	626	73	1373	253	19	16	288	20,98
Andosilla Civitacastellana	ASL VT	456	769	63	1288	302	105	4	411	31,91
Parodi Delfino	ASL Roma 5	432	651	66	1149	152		1	153	13,32
Israelitico	ASL Roma 3		943	194	1137		201	7	208	18,29
Ospedale Regina Apostolorum	ASL Roma 6		784	326	1110		34	27	61	5,5
San Pietro - Fatebenefratelli	ASL Roma 1		786	223	1009		134	13	147	14,57
Padre Pio	ASL Roma 4	518	420	37	975	267	28		295	30,26
Nuovo Regina Margherita	ASL Roma 1	295	677		972	130			130	13,37
Policlinico Luigi Di Liegro	ASL Roma 3		890	29	919		260		260	28,29
P.O. Anzio-Nettuno	ASL Roma 6	22	824	63	909	17	246	5	268	29,48

CENTRO DI RIFERIMENTO OSPEDALIERO (CRO)

Il CRO, oltre a garantire la fase diagnostica, deve possedere i seguenti requisiti:

- volumi chirurgici: 50 interventi chirurgici/anno per il tumore del colon (codice ICD-9-CM 153.x); 25 interventi chirurgici/anno⁸ per il tumore del retto (codice ICD-9-CM 154.x);
- Presenza del MDT per il trattamento del tumore del colon e del retto.

Il MDT (Team Multidisciplinare) come nodo centrale del PDTA

Ogni Azienda deve provvedere con appropriata delibera all'istituzione del MDT con la nomina di un Coordinatore. A questo scopo si può fare riferimento alle Linee di indirizzo per la ROL (Det. n. G01829/2023)

Elementi che caratterizzano il MDT sono:

- Il gruppo multidisciplinare ha il compito di pianificare e verbalizzare le decisioni diagnostico-terapeutiche su ogni singolo paziente. Le decisioni diagnostico-terapeutiche devono essere coerenti con le linee guida e qualora si verifichi uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi.
- I componenti "permanenti" che costituiscono il *core* del MDT del gruppo sono per ogni riunione: Chirurgo, Oncologo Medico, Radioterapista, Anatomo-Patologo, Radiologo, Gastroenterologo/Endoscopista. Componenti che possono essere chiamati all'occorrenza e/o in collegamento sono: Genetista, Medico Nucleare, Radiologo Interventista, Nutrizionista (che potrebbe essere coinvolto al momento della valutazione preliminare del paziente) e Palliativista.
- Preparazione di un Verbale con tutti i casi discussi in ogni singola sessione approvato da tutti i componenti del MDT.
- Il MDT si riunisce settimanalmente.
- La raccomandazione prodotta dal MDT deve essere riportata nel diario/cartella clinica del singolo paziente e diventa parte integrante della documentazione clinica.

Si reputa fondamentale la presenza di un Case Manager nell'ambito del PDTA che possa facilitare la fluidità del percorso, favorendo il rapido accesso alle procedure previste e un continuo monitoraggio delle varie fasi del percorso, rappresentando anche una figura alla quale il paziente possa rivolgersi in caso di difficoltà logistiche/organizzative. A questo scopo, devono essere disponibili opportuni canali di comunicazione (riferimento telefonico e/o e-mail) per contatto da parte del paziente in caso di necessità.

Ogni ASL/Azienda/Università/IRCCS deve rendere nota sede, orari delle riunioni del MDT

In considerazione dell'elevata frequenza della malattia e della presentazione in urgenza - fino al 30% dei casi - si ritiene necessaria la condivisione ed integrazione dei percorsi all'interno della rete chirurgica aziendale e l'invio tempestivo al MDT successivo alla risoluzione dell'urgenza.

La tabella 3 mostra i volumi di attività chirurgica nel 2024 per il tumore maligno del colon e del retto. Si osserva una frammentazione degli interventi sia per quanto riguarda il tumore maligno del colon che del retto. La centralizzazione verso le strutture che erogano almeno 50 interventi del colon o 25 interventi del retto è pari al 72% e 67% rispettivamente. In particolare, nelle ASL Roma 5 (colon), Roma 6, Frosinone e Latina, si osserva una parcellizzazione degli interventi nei diversi presidi ospedalieri di ASL.

⁸Alcune delle strutture vengono incluse tra i CRO per il tumore maligno del retto se dotate di tutti i requisiti richiesti ed hanno volumi superiori ai 20 interventi/anno. Per esse è previsto un monitoraggio triennale necessario a raggiungere i volumi adeguati

Tabella 3. Volumi di attività chirurgica. Regione Lazio, 2024 (protocollo PREVaLE)

Struttura	ASL territoriale	Volume di ricoveri con intervento per TM isolato colon	Volume di ricoveri con intervento per TM isolato retto
Policlinico A. Gemelli	ASL RM 1	498	245
Policlinico Campus Biomedico	ASL RM 2	144	41
A.O. S. Camillo- Forlanini	ASL RM 3	140	56
Policlinico Umberto I	ASL RM 1	123	37
AOU S. Andrea	ASL RM 1	122	28
Ospedale Santa Rosa (ex Belcolle)	ASL VITERBO	107	43
Ospedale Fatebenefratelli-Isola Tiberina	ASL RM 1	102	55
AO S. Giovanni Addolorata	ASL RM 1	86	30
Ospedale S. Pietro Fatebenefratelli	ASL RM 1	79	40
Ospedale S. Eugenio	ASL RM 2	77	20
Ospedale S. Pertini	ASL RM 2	76	20
AOU Policlinico Tor Vergata	ASL RM 2	71	13
PO S. Filippo Neri	ASL RM 1	70	26
Policlinico Casilino	ASL RM 2	67	14
IRCCS Regina Elena - IFO	ASL RM 2	59	21
Ospedale S. Maria Goretti	ASL LATINA	58	6
Ospedale S. Carlo Di Nancy	ASL RM 1	55	17
CdC Aurelia Hospital	ASL RM 1	49	5
Ospedale F. Spaziani	ASL FROSINONE	48	5
Ospedale S. Paolo	ASL RM 4	47	7
Ospedale S. Camillo De Lellis	ASL RIETI	45	13
Ospedale GB Grassi	ASL RM 3	45	11
Nuovo Ospedale dei Castelli	ASL RM 6	43	18
Ospedale Dono Svizzero	ASL LATINA	41	10
Ospedale Cristo Re	ASL RM 1	38	2
Ospedale SS. Trinita'	ASL FROSINONE	36	13
Ospedale Regina Apostolorum	ASL RM 6	34	13
CdC Vannini	ASL RM 2	33	11
CdC I.C.O.T.	ASL LATINA	31	8
Ospedale Civile Coniugi Bernardini	ASL RM 5	29	2
Ospedale A. Fiorini	ASL LATINA	27	3
Ospedale S. Scolastica	ASL FROSINONE	26	6
Ospedale Parodi Delfino	ASL RM 5	20	-
IRCCS I.D.I.	ASL RM 1	17	4
CdC Del Sole Tommaso Costa	ASL LATINA	16	19
Ospedale S. Sebastiano	ASL RM 6	13	1
Ospedale S. Spirito	ASL RM 1	11	-
CdC Villa Pia	ASL RM 3	11	2
Ospedale Di Anzio E Nettuno	ASL RM 6	10	3
CdC Villa Tiberia Hospital	ASL RM 1	10	7
Altre strutture SSR con meno di 10 interventi Colon		63	18
Lazio		2752	919

La tabella 4 mostra le strutture che, sulla base dei dati riportati in tabella 2 e 3, attualmente posseggono i requisiti previsti per i centri di endoscopia digestiva, per i CRO colon e CRO retto.

Le Direzioni Sanitarie delle strutture appartenenti alla Rete dovranno comunicare formalmente la propria conformità ai requisiti previsti dal presente Piano, nel rispetto della normativa vigente in tema di autorizzazione e accreditamento. Dovranno inoltre attivare collegamenti formalizzati con altri CRO per le attività di radioterapia, medicina nucleare, Genetica e Anatomia patologica avanzata non presenti nella struttura.

Riguardo alle strutture non presenti in tabella che, sulla base dell'aggiornamento dei dati, posseggono i requisiti previsti per l'attività diagnostica e/o chirurgica, si rimanda agli accordi che i Coordinamenti aziendali delle ASL hanno attivato o attiveranno.

Tabella 4.

ASL territoriale	CENTRO DI GASTROENTEROLOGIA ED ENDOSCOPIA DIGESTIVA	CENTRO RIFERIMENTO OSPEDALIERO COLON	CENTRO RIFERIMENTO OSPEDALIERO RETTO	Indicazioni per l'implementazione
ASL Roma 1	Ospedale San Filippo Neri	Ospedale San Filippo Neri	Ospedale San Filippo Neri	centralizzazione della chirurgia o equipe chirurgica itinerante.
	P.O. Santo Spirito			
	Policlinico Umberto I	Policlinico Umberto I	Policlinico Umberto I	
	Policlinico A. Gemelli	Policlinico A. Gemelli	Policlinico A. Gemelli	
	Ospedale Isola Tiberina	Ospedale Isola Tiberina	Ospedale Isola Tiberina	
	AOU Sant'Andrea	AOU Sant'Andrea	AOU Sant'Andrea	
	AO S.Giovanni Addolorata	AO S.Giovanni Addolorata	AO S.Giovanni Addolorata	
	Ospedale San Pietro - FBF	Ospedale San Pietro - FBF	Ospedale San Pietro - FBF	
ASL Roma 2	Osp. S.Eugenio	Osp. S.Eugenio	Osp. S.Eugenio	centralizzazione della chirurgia o equipe chirurgica itinerante.
	Osp. S.Pertini	Osp. S.Pertini	Osp. S.Pertini	
	IRCCS IFO-Regina Elena	IRCCS IFO-Regina Elena	IRCCS IFO-Regina Elena	
	Pol. Campus Biomedico	Pol. Campus Biomedico	Pol. Campus Biomedico	
	Policlinico Tor Vergata	Policlinico Tor Vergata		
ASL Roma 3	ACISMOM			
	Ospedale GB Grassi	Ospedale GB Grassi		
	A.O. S.Camillo-Forlanini	A.O. S.Camillo-Forlanini	A.O. S.Camillo-Forlanini	
	Ospedale Israelitico			
	Policlinico Luigi Di Liegro			
ASL Roma 4	Ospedale San Paolo	Ospedale San Paolo		
	Osp Padre Pio di Bracciano			
ASL Roma 5	S. Giovanni Evangelista Tivoli Osp. Parodi Delfino Collesferro	S. Giovanni Evangelista Tivoli		
ASL Roma 6	Ospedale dei Castelli	Ospedale dei Castelli		centralizzazione della chirurgia o equipe chirurgica itinerante.
	P.O. Anzio-Nettuno			
ASL VT	Ospedale Santa Rosa	Ospedale Santa Rosa	Ospedale Santa Rosa	
	Osp. Civile di Tarquinia			
	Osp Andosilla			
ASL RI	Osp. S.Camillo De Lellis	Ospedale S.Camillo De Lellis		
ASL LT	P.O. Latina Nord	P.O. Latina Nord/		centralizzazione della chirurgia o equipe chirurgica itinerante.
	P.O. Latina Sud Formia			
ASL FR	P.O. Frosinone-Alatri	P.O. Frosinone-Alatri		centralizzazione della chirurgia o equipe chirurgica itinerante.
	Santa Scolastica Cassino			

INDICAZIONI PER L'IMPLEMENTAZIONE E IL MONITORAGGIO DELLA RETE

A livello regionale, il Coordinamento della Rete Oncologica effettua il monitoraggio dell'implementazione della rete - anche attraverso processi di "audit e feedback" e "site visit" - come previsto dalle "Linee di indirizzo organizzative per la Rete oncologica regionale ai sensi dell'Accordo Stato Regioni n. 59/CRS del 17 aprile 2019" (det. G01829/2023), con il contributo dei facilitatori del gruppo di lavoro che ha elaborato il presente documento, dei Referenti dei Centri facenti parte della Rete, ai referenti dei coordinamenti territoriali di ASL (ivi inclusi i MMG/PLS) e di un referente delle Associazioni appartenenti della cabina di regia della sanità partecipata.

Compito del coordinamento regionale, con il contributo degli esperti individuati nel gruppo di lavoro, è la definizione dei requisiti tecnici e clinici per i centri di endoscopia di I e II livello.

L'organizzazione e il monitoraggio dei percorsi a livello locale avvengono attraverso il Coordinamento territoriale delle ASL e i Coordinamenti delle strutture sede di Centro di Riferimento Ospedaliero, operanti in collegamento fra loro. Ciascuna ASL e CRO individua il Referente del Piano per il tumore maligno del colon e del retto.

Il Coordinamento locale svolge le funzioni dettagliate nella Det. G01829/2023 e, in particolare, provvede alla:

- Definizione fabbisogno;
- stesura della rete assistenziale aziendale, in linea con il presente documento di indirizzo, comprendendo tutte le strutture di rete - incluse le extra-aziendali;
- implementazione della rete, con strutturazione dei collegamenti ed organizzazione del percorso, ivi inclusa l'identificazione del CRO per il tumore del Retto, anche attraverso la definizione delle agende ambulatoriali.
- monitoraggio della rete, anche attraverso gli indicatori definiti nel presente documento di indirizzo. A tale scopo le Aziende dovranno definire/implementare opportuni strumenti per il calcolo degli indicatori.

Predisposizione delle agende per la prenotazione degli accertamenti

In linea con la normativa nazionale e regionale, è necessario garantire un accesso equo e appropriato ai percorsi diagnostico-terapeutico-assistenziali (PDTA) attraverso agende dedicate. La gestione di tali agende può essere effettuata direttamente dallo specialista di riferimento o dalla struttura appositamente dedicata della ASL di appartenenza. Per l'implementazione locale, i Coordinamenti Oncologici Aziendali si avvarranno di quanto descritto nel presente documento, che mira a rispettare le tempistiche e gli standard di qualità.

Il capitolo riguardante le LINEE DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE, più avanti, descrive le attività e prestazioni per le quali devono essere programmate tali agende.

La Regione individuerà, nell'ambito del presente percorso, prestazioni - cosiddette "traccianti" - con la finalità di avviare il paziente alla rete e di rendere possibile il monitoraggio del percorso. Alla prestazione tracciante corrisponderà una specifica agenda che sarà disponibile solo nelle strutture identificate nel presente documento. Successivamente, una volta che il paziente è preso in carico dalla rete, questo proseguirà il percorso attraverso la prenotazione delle prestazioni nelle agende di continuità che saranno visibili al ReCUP ma prenotabili dalle strutture stesse.

Telemedicina

Oggi gli strumenti di telemedicina a disposizione a livello regionale rappresentano una grande opportunità per collegare funzionalmente i professionisti sanitari dei Centri Diagnosi, Centri di Trattamento, PACO e COT.

I servizi di TM a disposizione per i professionisti sono il teleconsulto e la teleconsulenza medico-sanitaria, da effettuare secondo le linee di indirizzo operative regionali, ed utilizzando i sistemi a disposizione a livello

aziendale, oppure ADVICE e SINFONIA regionali secondo i casi d'uso.

Oltre a ciò, è possibile utilizzare un ulteriore servizio di TM, la televisita, per il controllo di pazienti affetti da patologie croniche o che richiedano una rivalutazione di un quadro clinico già noto.

La televisita, effettuata mediante gli applicativi a disposizione a livello aziendale oppure tramite la IRT, sarà prescritta mediante lo specifico codice CUR dallo specialista che erogherà la prestazione, e prenotata in agende di televisita di follow up aziendali.

FORMAZIONE/INFORMAZIONE

La formazione/informazione riveste un ruolo fondamentale nella realizzazione di quanto previsto principalmente sotto i seguenti aspetti:

- Formazione del personale coinvolto nella rete, con particolare riferimento all'architettura generale della rete e all'implementazione capillare dei percorsi;
- Appropriatelyzza di accesso alla rete e di percorso – ad esempio, definizione dei segni e sintomi per il sospetto diagnostico;
- Realizzazione e/o aggiornamento di strumenti di comunicazione regionale e aziendali, per operatori e per pazienti, con la rappresentazione del percorso e delle strutture coinvolte, da aggiornare periodicamente.

La tabella seguente mostra alcuni indicatori di monitoraggio della rete.

INDICATORI DI MONITORAGGIO

Indicatore	Base dati	Standard	Monitoraggio	numeratore	Denominatore
Numero colonscopie eseguite dal centro di endoscopia (O)	SIO, SIAS, SipsoWeb	>900	regionale	Numero colonscopie rispondenti ai criteri registrate nel periodo di osservazione	-
% di colonscopie con raggiungimento del Cieco (O)	SipsoWeb; cartelle reparto endoscopia	>=90%	locale	soggetti per i quali è stato raggiunto il cieco durante l'esecuzione della colonscopia	pazienti sottoposti a colonscopia nel periodo di osservazione
Polipectomie contestuali alla Colonscopia (O)	SipsoWeb; cartelle reparto endoscopia	>90%	locale	Soggetti con un polipo prelevato contestualmente alla colonscopia	pazienti sottoposti a colonscopia nel periodo di osservazione
Tempo attesa refertazione dei reperti prelevati contestualmente alla colonscopia (P)	SipsoWeb; cartelle reparto endoscopia	entro 30gg in almeno il 90% dei pazienti	locale	Soggetti con un polipo prelevato contestualmente alla colonscopia, che hanno il referto istologico completo entro 30gg dalla colonscopia	Soggetti con un polipo prelevato contestualmente alla colonscopia
Adenoma detection Rate (O)	Cartelle cliniche / Sipsoweb	Accettabile >=40%; Ottimale >50%	locale	pazienti sottoposti a colonscopia che risultano avere almeno un adenoma nel periodo di osservazione	pazienti sottoposti a colonscopia nel periodo di osservazione
% Pazienti sottoposti a discussione multidisciplinare (P)	Cartella Clinica	> 90%	locale	Numero di soggetti valutati dal MDT	Numero di soggetti con indicazione a MDT
Tempo alla profilazione istologica e molecolare completa (P)	Registri di Anatomia Patologica (AP)	20 gg dall'invio del campione in AP per almeno il 90% dei casi	locale		
Tempo dalla decisione del MDT all'inizio del percorso terapeutico (P)	Cartella Clinica	entro 30 gg dalla discussione del MDT in almeno il 90% dei pazienti	locale		
% di pazienti con metastasi epatiche valutati al MDT per eventuale trattamento loco regionale (P)	Cartella Clinica	almeno l'80% dei pazienti con metastasi epatiche	locale		
Percentuale di pazienti sottoposti a chemioterapia nei 30 gg prima del decesso (P)	SIES, SIO, SIAS, RenCaM	<10%	regionale	Numero di pazienti sottoposti a chemioterapia nei 30 gg prima del decesso	Numero di pazienti deceduti

Tempo alla Stadiazione (O)	Registri istologici, sistemi di refertazione radiologica, cartelle cliniche.	≤15 giorni.	locale	Numero di pazienti con diagnosi istologica di tumore del retto la cui stadiazione è completata entro 15 giorni dalla data dell'esito istologico della biopsia.	Numero totale di pazienti con nuova diagnosi istologica di tumore del retto.
Tempestività dell'Asportazione per Tumori Iniziali (P)	Registri istologici, registri interventi chirurgici/endoscopici, cartelle cliniche.	≤30 giorni.	locale	Numero di pazienti con diagnosi di cT1-2N0 la cui asportazione endoscopica o chirurgica è avvenuta entro 30 giorni dall'esito istologico della biopsia.	numero totale di pazienti con diagnosi di cT1-2N0 candidati ad asportazione.
Tempestività dell'Intervento Chirurgico Post-Radioterapia (P)	Cartelle cliniche, registri radioterapici, registri operatori.	85% dei pazienti operati tra 10 e 15 settimane dalla RT	locale	Numero di pazienti sottoposti a radioterapia per tumore del retto che hanno effettuato l'intervento chirurgico tra 10 e 15 settimane dalla fine della radioterapia (scostamento dovuto all'utilizzo o meno della TNT).	Numero totale di pazienti sottoposti a radioterapia per tumore del retto e candidati a intervento chirurgico.
Volume Centro Chirurgico (Expertise) (O)	SIO	> 20 resezioni del retto/anno.	regionale	Numero di resezioni del retto eseguite dal centro	
Tempo di Refertazione Istologica del Pezzo Operatorio (P)	Registri operatori, database di anatomia patologica.	≤30 giorni.	locale	Numero di pezzi operatori di tumore del retto per i quali il referto istologico è stato emesso entro 30 giorni dalla data dell'intervento chirurgico.	Numero totale di pezzi operatori di tumore del retto.
Percentuale di referti biotipici per tumore del retto che contengono l'informazione sullo stato MMR. (P)	Database di anatomia patologica.	≥95%	locale	Numero di referti biotipici di tumore del retto che includono la determinazione dello stato MMR (o MSI).	Numero totale di referti biotipici di tumore del retto.

(O): Indicatore di Outcome

(P): indicatore di process

COINVOLGIMENTO E PARTECIPAZIONE DEI CITTADINI E ASSOCIAZIONI DI VOLONTARIATO

Le Associazioni di volontariato in oncologia rappresentano un interlocutore privilegiato già dalle fasi progettuali e organizzative degli interventi; il loro coinvolgimento, infatti, contribuisce a migliorare la qualità dei servizi sanitari. La partecipazione delle associazioni alla governance sanitaria può esprimersi attraverso l'attivismo civico volto a tutelare i diritti dei cittadini e promuoverne l'empowerment o un diretto coinvolgimento istituzionale.

Il coinvolgimento delle associazioni di pazienti nei Percorsi Diagnostico Terapeutici Assistenziali (PDTA) in oncologia è regolamentato da diverse atti normativi, in primis, i seguenti atti approvati in sede di Conferenza Stato-Regioni: nel 2019 con le Linee guida per la Rete oncologica che definiscono il ruolo delle associazioni di volontariato e di pazienti nelle Reti oncologiche; nel 2023 con i Requisiti essenziali per la valutazione delle performance delle Reti oncologiche ove è previsto che tra i criteri per valutare le performance delle Reti oncologiche debba essere incluso quello relativo al coinvolgimento delle associazioni di pazienti; sempre nel 2023 con Il ruolo delle Associazioni di volontariato, di malati e di attivismo civico nelle Reti oncologiche ove è definito il contributo delle associazioni di pazienti nei processi decisionali e nella gestione delle Reti oncologiche. Un riferimento importante, poi, è la previsione normativa contenuta nella legge di bilancio per il 2025 (legge 30 dicembre 2024, n. 207, art.1 commi da 293 a 297), che introduce criteri per la partecipazione delle organizzazioni di pazienti ai processi decisionali in materia di salute.

Le associazioni sono le prime ad intercettare i bisogni inespressi dei malati e favorire iniziative per rispondervi; viene riconosciuto, inoltre, un importante contributo nell'ambito della relazione di aiuto e supporto alle diverse aree di intervento presenti nella rete oncologica così come alle campagne di comunicazione, dalla prevenzione alla rimozione degli ostacoli alla cura in tutte le fasi.

Nello specifico vengono riconosciute alle organizzazioni di volontariato un ruolo rilevante nelle attività di informazione, formazione, assistenza, supporto, valutazione della qualità delle strutture e dei percorsi, advocacy e azioni di lobbying.

Sui siti dei centri di cura dovrà essere data indicazione delle associazioni pazienti e di volontariato oncologico che vi prestano servizio con la pubblicazione dei riferimenti per entrare in contatto con dette associazioni.

LINEE DI INDIRIZZO PER LA DEFINIZIONE DEL PERCORSO ASSISTENZIALE

Il PDTA (Percorso Diagnostico Terapeutico) regionale per i Tumori del colon-retto nasce con alcuni principi essenziali: a) stabilire regole di comportamento certe e comuni per tutte le ASL, Aziende Ospedaliere, Università ed IRCSS della Regione Lazio per il trattamento dei pazienti affetti da questa neoplasia; b) contribuire a ridurre il gap esistente in termini di pazienti trattati tra centri periferici e istituzioni a volume maggiore per evitare lo spostamento dei pazienti da un centro all'altro, da una provincia a Roma.

PERCORSO DI PREVENZIONE E SORVEGLIANZA

PROGRAMMA DI SCREENING

Popolazione bersaglio

La popolazione bersaglio invitata ad eseguire il test del sangue occulto fecale è costituita dai soggetti residenti nel Lazio di età compresa tra i 50 e i 74 anni.

Modalità di invito

I soggetti target eleggibili sono invitati attraverso una lettera personale a ritirare il test per la ricerca del sangue occulto fecale presso i centri di distribuzione segnalati dalla propria ASL sulla lettera di invito.

È prevista la possibilità di accessi spontanei di soggetti che, non avendo ricevuto l'invito, ma facendo parte della popolazione bersaglio, chiedono di poter entrare nel Programma di Screening (DCA 191/2015).

Periodismo e ordine di invito

L'intervallo previsto tra due test di screening successivi (round di screening) è biennale. Per i soggetti positivi al test di primo livello è previsto un percorso diagnostico con specifici esami (DCA 191/2015)

Esclusioni temporanee e definitive

Il programma di screening, al fine di garantire la massima appropriatezza del percorso, può sospendere o escludere i soggetti sia prima che dopo l'invito che:

- 1) risultano aver eseguito una colonscopia nei tre anni precedenti; tali soggetti possono essere esclusi temporaneamente dal programma con l'indicazione operativa di un invito ad effettuare il test FIT a cinque anni dall'ultima colonscopia effettuata.
- 2) Risultano aver avuto una diagnosi per tumore maligno del colon (ICD-9=153) o per tumore maligno del retto (ICD-9 = 154). Tali pazienti sono in follow up presso il centro di riferimento che li ha in cura.
- 3) I soggetti che, avendo ricevuto l'invito, dichiarano telefonicamente di aver effettuato una colonscopia recente (meno di 3 anni), possono essere esclusi temporaneamente con l'indicazione operativa di un nuovo invito per effettuare il test di I livello a cinque anni dall'ultima colonscopia; in alternativa la ASL può fissare l'appuntamento per la visita pre-endoscopia per valutare il referto della colonscopia effettuata al di fuori dello screening.

Test di primo livello

Il test di primo livello (test di screening) è la ricerca di sangue occulto fecale, mediante test immunologico di tipo quantitativo (FIT), specifico per l'emoglobina umana. Il test viene effettuato a domicilio su un solo campione fecale. Il cut-off di positività è di 20 µg Hb/gr di feci.

Al fine di assicurare la necessaria qualità analitica, le strutture preposte alla lettura dei test di primo livello dovranno essere dotate di necessarie caratteristiche (DCA 191/2015) e attenersi a specifiche raccomandazioni (Raccomandazioni per la determinazione del test per la ricerca del sangue occulto fecale.

http://www.giscor.it/documenti/doc_giscor/quaderno_giscor2009.pdf).

Distribuzione-Riconsegna test di primo livello

I soggetti target vengono invitati a ritirare il kit per l'esecuzione del test della ricerca del sangue occulto fecale presso strutture facilmente accessibili con orari definiti e procedure specifiche per la distribuzione.

Presso le sedi di distribuzione-riconsegna, inoltre, avviene l'inserimento attraverso il SIPSOweb, dei dati anagrafici e dei codici a barre che contraddistinguono le provette per l'esecuzione del test di primo livello.

È fondamentale garantire la maggiore diffusione possibile sul territorio aziendale delle sedi per la distribuzione e riconsegna del test di screening per favorire la partecipazione dei soggetti invitati; a tal fine è lasciata alla discrezionalità delle singole Aziende territoriali di avvalersi dei medici di medicina generale (per i quali possono essere previsti diversi livelli di partecipazione: dalla sola firma delle lettere di invito, alla distribuzione dei test, al trasporto dei test presso il centro di raccolta/lettura), delle Associazioni di Volontariato, delle Aziende Ospedaliere, delle farmacie, dei poliambulatori, dei consultori, dei presidi territoriali di prossimità o altre strutture presenti nel territorio aziendale, purché provviste dei requisiti previsti (DCA 191/2015 e DCA 30/2017).

Raccolta, trasporto e lettura test di primo livello

Al fine di assicurare la necessaria qualità analitica è indispensabile che le procedure di accettazione, trasporto e consegna dei test ai centri di raccolta e ai laboratori incaricati di eseguire la lettura dei test siano coerenti con la stabilità e conservazione dei campioni.

I campioni riconsegnati presso le sedi di Distribuzione-Riconsegna del test devono essere trasportati tramite apposito corriere presso le strutture preposte alla lettura degli stessi (Centri di lettura).

I Centri di Lettura devono essere collocati presso strutture dotate degli specifici requisiti (DCA 191/2015 e DCA 30/2017).

Comunicazione dell'esito del test

Successivamente al caricamento nel Sistema Informativo dei dati relativi alle letture dei test effettuate presso i Centri di Lettura, i Coordinamenti aziendali dei Programmi di Screening provvedono alla comunicazione dell'esito del test (Appendice 1- Gestione della comunicazione nei programmi di screening), secondo le specifiche definite nel DCA 191/2015 e DCA 30/2017.

Il Programma di screening include le diverse fasi della gestione, dagli eventuali approfondimenti diagnostici al trattamento, descritte nel documento.

In appendice 4 vengono riportati elementi di caratterizzazione del referto istopatologico della colonscopia di screening.

SOGGETTI IN SORVEGLIANZA

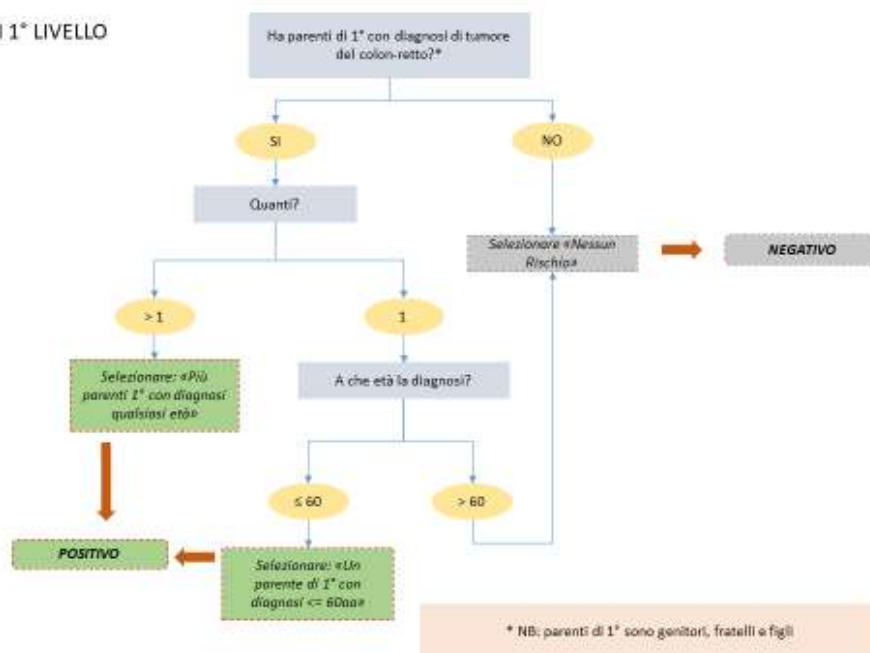
STORIA FAMILIARE PER TUMORE DEL COLON RETTO

I soggetti a cui deve essere garantita una sorveglianza sono soggetti asintomatici con storia familiare di carcinoma del colon retto in un familiare di primo grado di età < 50 (ESGE 2019) o in 2 o più parenti di primo grado di qualsiasi età (ESGE 2019).

Questi possono essere individuati, a seguito del questionario anamnestico di I livello (schema 1), attraverso il programma di screening di prevenzione, dal proprio MMG o da uno specialista del SSR.

SCHEMA 1. QUESTIONARIO ANAMNESTICO DI I LIVELLO DI INDIVIDUAZIONE DELLA FAMILIARITÀ PER CARCINOMA DEL COLON RETTO

QUESTIONARIO DI 1° LIVELLO

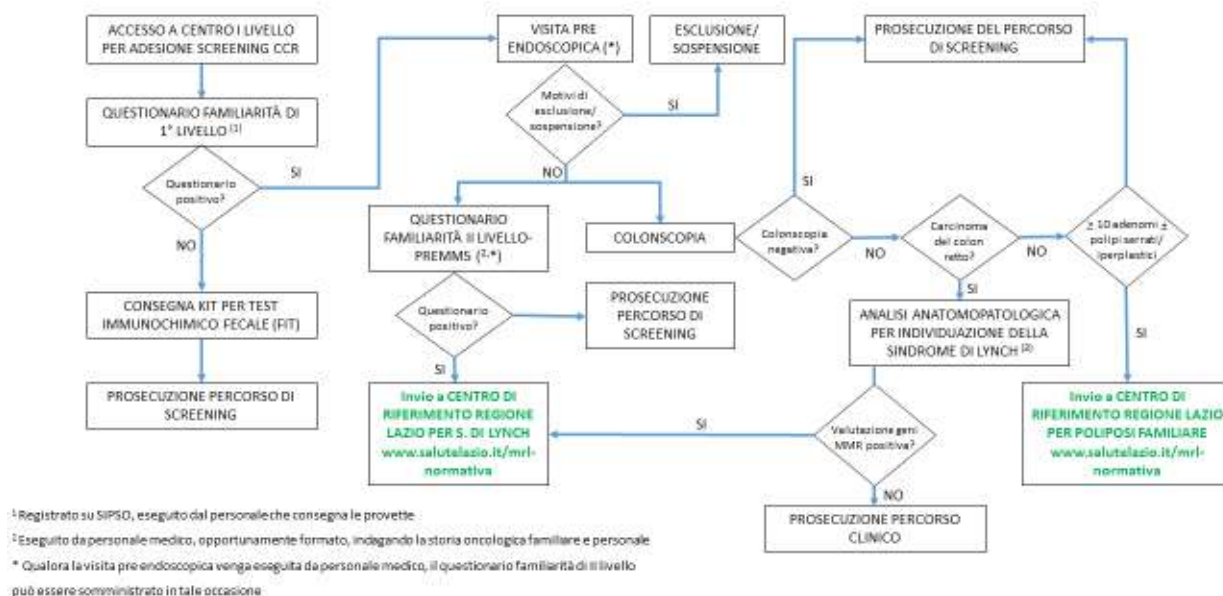


Individuazione della familiarità nel Programma di screening colon rettale

Al momento della somministrazione del test, in caso di positività del questionario di I livello, il paziente verrà indirizzato al centro di endoscopia per effettuare la visita pre-endoscopia con eventuale somministrazione del questionario di II livello PREMMs (Schema modello di previsione della sindrome di Lynch).

Se il questionario di II livello è positivo per sospetta sindrome genetica di predisposizione al tumore gastrointestinale, il paziente verrà indirizzato ai centri di riferimento⁹ per Malattia Rara per tumore del colon per la prosecuzione del percorso diagnostico terapeutico.

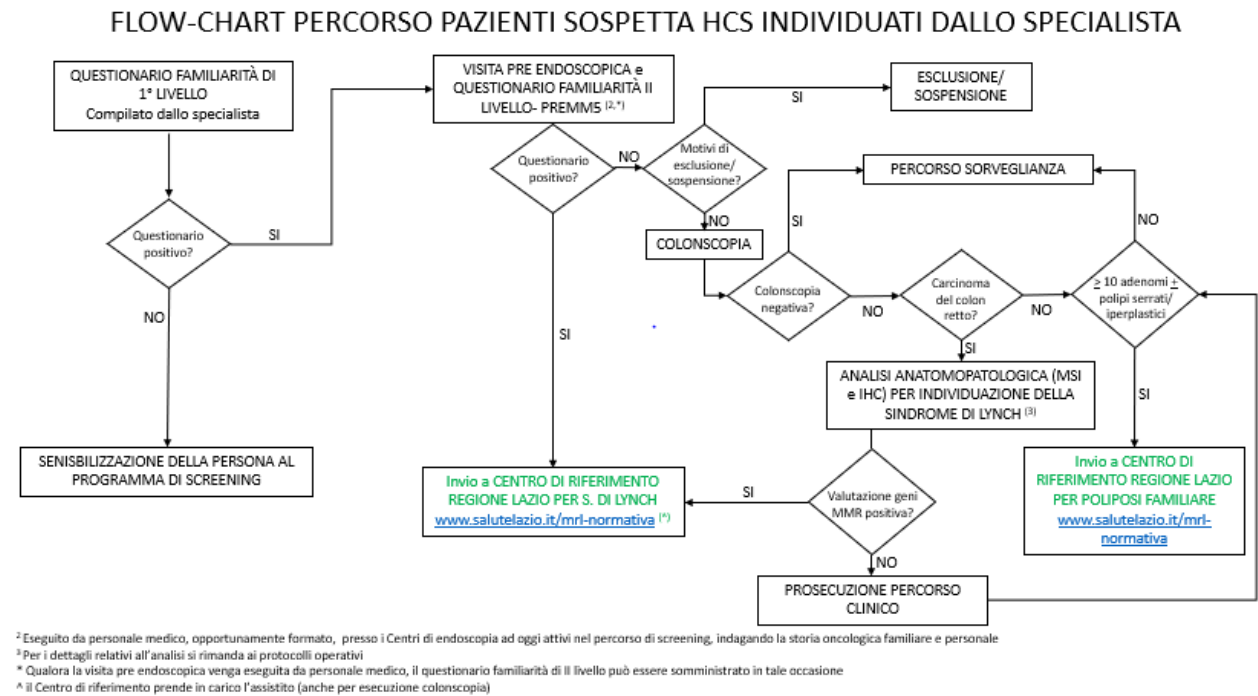
FLOW-CHART PERCORSO PAZIENTI SOSPETTA HCS INDIVIDUATI ALLO SCREENING



⁹ I centri regionali di riferimento per la Sindrome di Lynch sono: IRCCS IFO Regina Elena, AO San Camillo Forlanini, Ospedale Belcolle di Viterbo (<https://www.salutelazio.it/malattie-rare-lazio>)

Il coordinamento aziendale degli screening oncologici deve definire un protocollo di verifica dei questionari compilati presso le farmacie al fine di evitare l'invio di falsi positivi ai centri di endoscopia di II livello.

Individuazione della familiarità da parte del MMG o Specialista del SSR



Percorso sorveglianza: in caso di soggetto asintomatico con storia familiare di carcinoma del colon, il MMG o lo specialista del SSR devono procedere all'invio al *Centro di endoscopia* per l'effettuazione di colonoscopia a partire dai 40 anni o 10 anni prima dell'età del familiare più giovane con diagnosi. Il *Centro di endoscopia* deve indicare per iscritto alla persona quando tornare al Centro per effettuare una nuova endoscopia (5 anni).

È compito del medico somministratore del questionario verificare le affermazioni della persona al fine di evitare l'invio di falsi positivi ai centri di endoscopia di II livello.

SCHEMA 2. MODELLO DI PREVISIONE DELLA SINDROME DI LYNCH

Mutazioni dei geni MLH1, MSH2, MSH6, PMS2 ed EPCAM

Il modello PREMM₅ è un algoritmo di previsione clinica che stima la probabilità cumulativa che un individuo sia portatore di una mutazione germinale nei geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* o *EPCAM*. Le mutazioni in questi geni causano la sindrome di Lynch, una sindrome ereditaria di predisposizione al cancro.

Oltre alle informazioni sull'individuo valutato, il modello richiede:

- Una storia personale o familiare di cancro del colon-retto, cancro dell'endometrio (uterino) o altri tumori associati alla sindrome di Lynch
- Tipi di cancro ed età alla diagnosi dei parenti di primo grado della parte affetta della famiglia (genitori, fratelli, figli)
- Tipi di cancro ed età alla diagnosi dei parenti di secondo grado della parte affetta della famiglia (nonni, nipoti, zii, zie, nipoti)

Sesso ☒ Maschio ☐ FemminaEtà attuale (anni) Il paziente ha avuto un tumore del colon-retto? ☐ NO ☐ SÌIn caso affermativo, quanti sono i tumori del colon-retto distinti? ☐ Uno ☐ Due o piùSe sì, qual era l'età al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Se due o più, qual era l'età più giovane al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) La paziente ha avuto un tumore all'endometrio (utero)? ☐ NC ☐ SÌIn caso affermativo, qual era l'età al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Il paziente ha avuto altri tumori associati alla sindrome di Lynch? (Altri tumori associati alla sindrome di Lynch includono tumori cutanei dell'ovale dello stomaco, dell'intestino tenue, del tratto urinario/vescica/rene, dotti biliari, cervello, pancreas e ghiandole sebacee.) ☐ NC ☐ SÌ

2. Parenti: Primo grado

I parenti di primo grado includono genitori, fratelli, figli, solo dalla parte interessata della famiglia

Quanti parenti di primo grado hanno avuto il cancro del colon-retto? ☐ Nessuno ☐ Uno ☐ Due o piùSe sì, qual era l'età al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Se più di uno, qual era l'età più giovane al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Quanti parenti di primo grado hanno avuto il cancro dell'endometrio (uterino)? ☐ Nessuno ☐ Uno ☐ Due o piùSe sì, qual era l'età al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Se più di uno, qual era l'età più giovane al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare)

Ci sono parenti di primo grado che hanno avuto altri tumori associati alla sindrome di Lynch? (Altri tumori associati alla sindrome di Lynch includono tumori dell'ovale, dello stomaco, dell'intestino tenue, delle vie urinarie/vescica/rene, dotti biliari, cervello, pancreas e ghiandole sebacee della pelle.)

☐ NO ☐ SÌ

3. Parenti: Secondo grado

I parenti di secondo grado sono nonni, nipoti zii, zie, nipoti, solo dalla parte interessata della famiglia

Quanti parenti di secondo grado hanno avuto il cancro del colon-retto? ☐ Nessuno ☐ Uno ☐ Due o piùSe sì, qual era l'età al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Se più di uno, qual era l'età più giovane al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Quanti parenti di secondo grado hanno avuto il cancro dell'endometrio (uterino)? ☐ Nessuno ☐ Uno ☐ Due o piùSe sì, qual era l'età al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare) Se più di uno, qual era l'età più giovane al momento della diagnosi? (Se non è nota, si prega di stimare)

Ci sono parenti di secondo grado che hanno avuto altri tumori associati alla sindrome di Lynch? (Altri tumori associati alla sindrome di Lynch includono tumori dell'ovale, dello stomaco, dell'intestino tenue, delle vie urinarie/vescica/rene, dotti biliari, cervello, pancreas e tumori cutanei delle ghiandole sebacee.)

☐ NO ☐ SÌ

STORIA PERSONALE DI POLIPO ADENOMATOSO

In caso di soggetto con adenoma a basso rischio (Appendice 2 - FOLLOW-UP ENDOSCOPICO POST POLIPECTOMIA), individuato dal Centro di endoscopia dopo polipectomia, la persona va segnalata al Programma di screening al fine di includerla per l'esecuzione periodica di FIT.

In caso di soggetto con adenoma a rischio intermedio/alto (Appendice 2-FOLLOW-UP ENDOSCOPICO POST POLIPECTOMIA), individuato dal Centro di endoscopia dopo polipectomia, deve essere previsto il ritorno al Centro per programmare successivi controlli endoscopici di follow-up in base alla tipologia, numero e modalità di resezione dell'adenoma.

STORIA PERSONALE DI MALATTIE INFIAMMATORIE CRONICHE INTESTINALI (MICI)

I pazienti affetti da malattie infiammatorie croniche intestinali, vengono seguiti presso centri di riferimento per le MICI. Lo specialista del SSN o il MMG inviano la persona presso un Centro di riferimento per le MICI, per l'effettuazione della colonscopia secondo i tempi specificati dalle Linee Guida AIOM. I centri MICI sono elencati nelle Determinazioni regionali relative alla somministrazione di farmaci biologici; qualora tali presidi ospedalieri non siano individuati anche come Centri di endoscopia della rete, i pazienti dovranno essere inviati presso questi ultimi.

DIAGNOSI

La diagnosi di Cancro del colon retto può essere effettuata a partire dal Programma di screening e dai Percorsi di sorveglianza precedentemente descritti, oppure in seguito ad approfondimento di sintomi/segni riferibili a patologia colon-rettale.

Attività	Colonscopia
Criteri di accesso	Persona con sospetta neoplasia del colon o del retto
Chi fa	Endoscopista
Come	Prescrizione di colonscopia da parte del MMG/altro specialista/PACO, riportando sulla ricetta SSN dematerializzata nel campo «quesito diagnostico» il codice ICD9-CM corrispondente al sospetto diagnostico. Invio all'approfondimento diagnostico nell'ambito del percorso screening (FIT positivo) Colonscopia effettuata nell'ambito di un programma di sorveglianza Percorso interno al PS per accesso in situazioni di emergenza/urgenza
Cosa	Effettuazione di colonscopia con biopsia per conferma diagnostica
Dove	Centro di gastroenterologia ed endoscopia digestiva
In quanto tempo	Esecuzione colonscopia: priorità B o D (10-60 giorni); nel percorso screening entro 60gg dal referto FIT positivo Il tempo di refertazione della biopsia completa di MMR deve essere di massimo 15 giorni
Criteri di uscita	<ul style="list-style-type: none"> - Referto negativo per neoplasia maligna con o senza polipectomia contestuale - Conferma istologica di neoplasia, invio al CRO per la fase di stadiazione e successiva discussione multidisciplinare
Raccomandazioni/documenti di riferimento	<ul style="list-style-type: none"> • Per l'esecuzione dell'esame endoscopico si raccomanda di: <ul style="list-style-type: none"> - eseguire almeno 6 biopsie per campionamento adeguato (con pinze da macrobiopsia) - Indicare l'altezza/localizzazione del tumore, in particolare per il tumore del retto riportando i cm dal margine anale • La biopsia, oltre alla definizione istologica deve contenere l'analisi delle proteine MMR in immunoistochimica. Per approfondimento vedi anche Appendice 4-REFERTO ISTOPATOLOGICO-colonscopia • In caso di colonscopia da eseguire in pazienti affetti da patologie che richiedono particolari precauzioni o terapie profilattiche (allergie, presenza di pace-maker/defibrillatori, terapie anticoagulanti/antiaggreganti, ecc.), il MMG o lo specialista del SSN devono segnalare tale condizione al Centro di endoscopia di riferimento aziendale. Per approfondimento vedere anche Appendice 3-MODALITÀ OPERATIVE PER L'EFFETTUAZIONE DELLA COLONSCOPIA (3A,3B, 3C) • Si raccomanda di prestare la dovuta attenzione ai momenti del percorso relativi alla comunicazione della diagnosi • L'esenzione "048" può essere richiesta per pazienti con adenocarcinoma del colon anche in stadio pT1. • I pazienti verranno seguiti dai centri di endoscopia o di chirurgia che hanno eseguito l'intervento.

Il paziente con segni e/o sintomi suggestivi per CCR si potrà rivolgere al MMG che provvederà a gestirlo direttamente richiedendo esame endoscopico oppure inviarlo allo specialista ambulatoriale SSN territoriale od ospedaliero attraverso richiesta di visita gastroenterologica.

Il paziente può anche essere inviato alla Unità di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva direttamente da altro specialista SSN od ospedaliero cui è afferito o seguito per altra patologia

Possono essere utili esami ematici quali emocromo, ferritinemia e sideremia, i quali possono suggerire o rafforzare il sospetto clinico di CCR.

Nel caso in cui i sintomi e/o i segni e/o l'alterazione degli esami ematochimici pongano appropriata indicazione di sospetto per CCR, il paziente afferirà al centro di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva Aziendale di riferimento, cui può essere inviato con priorità B o D entro 10-60 gg, per eseguire una colonscopia.

Si raccomanda dunque di richiedere il FIT ai pazienti asintomatici in età di screening, mentre per i pazienti con sintomi/segni suggestivi è raccomandato porre indicazione alla colonscopia, al fine di evitare confusione e garantire una adeguata appropriatezza prescrittiva.

L' utilizzo del FIT al di fuori della fascia di screening può essere considerato solamente in alcuni casi clinici particolari in cui segni e/o sintomi non siano di allarme, per rafforzare eventuale indicazione alla colonscopia.

In situazioni di emergenza/urgenza, tipo sintomi e/o segni di occlusione intestinale o emorragia GI in atto emodinamicamente significativa o anemia sintomatica per dispnea o lipotimia/sincope è indicato l'accesso alle strutture di Pronto Soccorso e successivo percorso ospedaliero di accesso.

SCREENING NELLA POPOLAZIONE GIOVANE

Negli ultimi anni si sta assistendo a un aumento di incidenza del tumore del colon-retto nella popolazione giovane tra i 30 e i 50 anni. Un progetto della Rete oncologica per il futuro potrebbe prevedere uno studio pilota sullo screening in AYA (Adolescenti e Giovani Adulti), principalmente partendo dai giovani con familiarità.

STADIAZIONE E DECISIONE TERAPEUTICA

Il paziente affetto da adenocarcinoma del colon-retto (CRC) dopo la diagnosi deve essere indirizzato al centro di riferimento attraverso:

- il percorso di screening;
- se la diagnosi è stata posta presso un Centro di endoscopia di rete, questo invia il paziente a visita gastroenterologica, chirurgica o oncologica presso il CRO anche per il tramite del PACO, attraverso prenotazione di visita specialistica su apposita agenda ReCUP dedicata;
- se la diagnosi è stata posta al di fuori di un centro di rete, il paziente può accedere al CRO tramite prescrizione da parte MMG/specialista di visita gastroenterologica, chirurgica o oncologica, anche per il tramite del PACO;
- Il percorso in Pronto Soccorso o in corso di degenza.

Il paziente può anche accedervi da interno perché giunge direttamente in Pronto Soccorso per l'insorgenza di sintomatologia acuta o tramite consulenza chirurgica o gastroenterologica in un paziente già ricoverato presso altre UO specialistiche ospedaliere.

Presso il CRO viene effettuata la stadiazione e la discussione multidisciplinare del MDT per la decisione del percorso. Nodo centrale del percorso è il MDT, le cui finalità, componenti e modalità organizzative sono riportate nel paragrafo *Centro di Riferimento Ospedaliero*.

Attività	Stadiazione
Criteri di accesso	Persona con neoplasia del colon o del retto accertata istologicamente
Chi fa	gastroenterologo, chirurgo, oncologo medico
Cosa	<ul style="list-style-type: none"> • Markers tumorali CEA, CA19.9 • TC torace e addome completo con mdc • RMN addome superiore con mdc epatospecifico in caso di lesioni epatiche dubbie <p>La stadiazione del tumore del retto prevede anche l'esecuzione di:</p> <ul style="list-style-type: none"> - esame clinico con esplorazione rettale - RM della pelvi senza mdc, anche in caso di lesioni a cavallo della giunzione rettosigmoidea - Eventuale eco endoscopia
Come	Prescrizione degli esami di stadiazione e prenotazione da parte del/della case manager
Dove	Centro di Riferimento Ospedaliero
In quanto tempo	45 gg dalla colonscopia all'avvio dell'iter terapeutico (in particolare entro 7 gg la prima visita al CRO per presa in carico e discussione al MDT entro 15 gg dalla presa in carico)
Criteri di uscita	Paziente con stadiazione effettuata e invio a discussione multidisciplinare del caso
Raccomandazioni/documenti di riferimento	<ul style="list-style-type: none"> • Per approfondimenti sulla RMN si veda <i>Appendice 6 – Risonanza magnetica</i> • È possibile utilizzare il Pacchetto Ambulatoriale Complesso P154 per gli esami di stadiazione(DCA 1/2010). • Si raccomanda che ogni specialista che intercetta il paziente coordini il percorso e presenti il caso nell'ambito del gruppo multidisciplinare.

Attività	Decisione terapeutica tumore colon retto
Criteri di accesso	Persona con neoplasia del colon retto stadiata
Chi fa	Gruppo multidisciplinare
Come	<p>Una volta avuta la diagnosi istologica e la stadiazione complete il caso viene discusso in riunione multidisciplinare con successiva condivisione con il paziente della decisione terapeutica. Valutazione in discussione anche della eventuale arruolabilità in studi clinici.</p> <p>Una volta individuata la strategia terapeutica, il team - tramite l'ausilio del case manager - si occupa della programmazione del percorso, a partire dalla prenotazione della visita con lo specialista coinvolto in prima linea: chirurgo, oncologo o radioterapista.</p>
Cosa	Programma terapeutico chirurgico, sistemico, radioterapico
Dove	Centro di Riferimento Ospedaliero
In quanto tempo	Entro 30 gg dalla discussione multidisciplinare Entro 45 giorni avvio al trattamento
Criteri di uscita	Invio al trattamento

Raccomandazioni/documenti di riferimento	<ul style="list-style-type: none"> • Al team è dedicato un Case manager, il quale coadiuva le riunioni, assiste la persona nel percorso individuato, prenota gli accertamenti/trattamenti da effettuare. • Si raccomanda di prestare la dovuta attenzione ai momenti del percorso relativi alla comunicazione della diagnosi e alla condivisione del percorso con il paziente, proponendo anche eventuale supporto psicologico; • Riguardo ai Diritti del Malato e dei Caregivers Oncologici si veda anche l'Appendice 12. • Importante prevedere la consulenza nutrizionale.
--	---

TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL COLON MALATTIA LOCALIZZATA

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica delle neoplasie del colon e del retto e deve essere eseguita nel minor tempo possibile dalla diagnosi. Il tempo di attesa tra diagnosi (esecuzione della colonscopia) e intervento non deve superare le 6 settimane nei tumori del colon (mentre per i tumori del retto vedere l'apposita sezione del documento con riassunto nella tabella pag. 38). Il training e l'esperienza del chirurgo rappresentano un significativo fattore prognostico: il volume operatorio del chirurgo e del centro in cui lavora è correlato a mortalità chirurgica (rispettivamente a breve e lungo termine), morbidità e prognosi.

Gli outcome in chirurgia colo-rettale possono essere ulteriormente migliorati da protocolli di gestione del paziente nel peri-operatorio secondo in principi dell'ERAS (Enhance Recovery After Surgery). La dimissione del paziente sarà possibile a domicilio o in struttura di riabilitazione quando questi avrà recuperato l'autonomia nell'esecuzione delle attività di base ed in funzione anche del contesto clinico e sociale in cui versa.

TERAPIA CHIRURGICA

I principi di radicalità oncologica per i tumori del colon sono fondati su criteri anatomici ormai standard. L'approccio può essere tradizionale (open) oppure mininvasivo. La laparoscopia ha dimostrato vantaggi in termini di risultati a breve termine, come morbidità, degenza e ripresa delle attività quotidiane, a fronte di outcome a lungo termine come OS, DFS e LR, sovrapponibili. Permane la raccomandazione che le procedure mininvasive vengano eseguite da chirurghi esperti in centri ad alto volume. I requisiti minimi per una chirurgia oncologica curativa sono:

- Margine minimo di resezione distale dalla neoplasia di 5 cm;
- Legatura e sezione all'origine dei vasi principali; nell'emicolectomia destra e nella resezione del trasverso deve essere effettuata la legatura all'origine dei vasi ileo- colici, colici destri o colici medi. Nelle resezioni coliche sinistre è prevista la legatura del peduncolo colico sinistro e dei vasi sigmoidei. Nella resezione del sigma la legatura dell'AMI (arteria mesenterica inferiore) dopo l'origine della colica sinistra è ritenuta sufficiente per la radicalità;
- La linfectomia deve essere estesa ai linfonodi apicali e quindi all'origine dei vasi. L'estensione della dissezione chirurgica a tale livello permette una migliore stadiazione della malattia ed un'accurata valutazione prognostica. Un numero minimo di 12 linfonodi deve essere assicurato per un corretto esame istologico;
- Nei carcinomi sincroni (2-9%) può essere eseguita una duplice resezione colica o una colectomia subtotale;
- Nei carcinomi del colon con invasione di organi limitrofi (3-5%) deve essere eseguita una resezione multiorgano en bloc per assicurare margini liberi da malattia.
- Nei carcinomi pT1Sm1 escissione endoscopica EMR /ESD

L'occlusione intestinale da carcinoma del colon ricorre in circa il 30% dei casi. La chirurgia in urgenza aumenta i rischi di mortalità e morbidità e spesso pregiudica la possibilità di una chirurgia oncologica radicale, incidendo negativamente sulla prognosi. Per tale motivo è preferibile una strategia bridge alla chirurgia

elettiva mediante decompressione del colon con confezionamento di una colostomia o mediante il posizionamento di uno stent. L'intervento chirurgico urgente ed indifferibile è mandatorio invece nei casi di perforazione intestinale (7-25%)

In Appendice elementi di caratterizzazione della diagnosi Anatomico-Patologica post resezione endoscopica (appendice 4) e post chirurgica (5A)

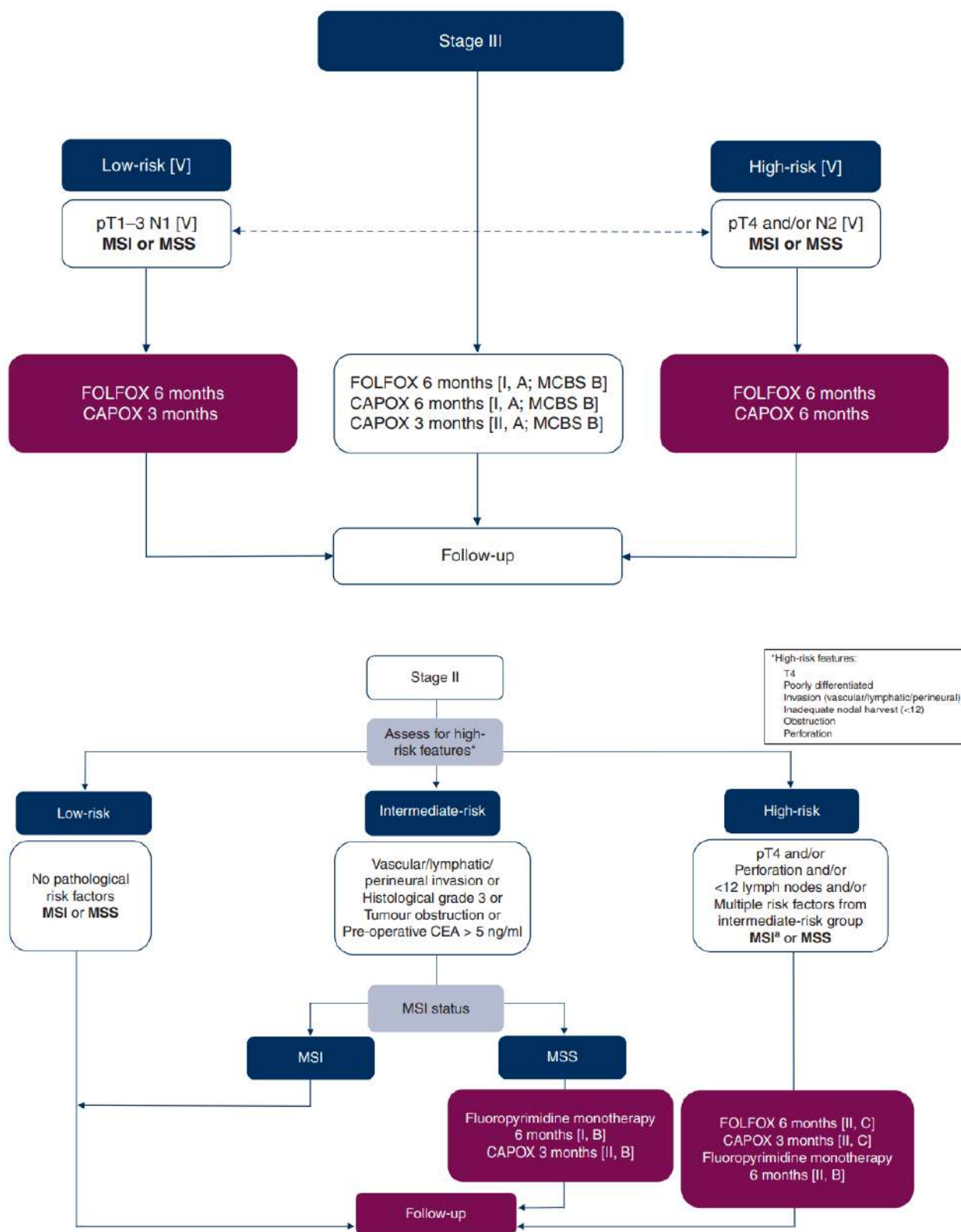
Attività	Trattamento malattia localizzata del colon CHIRURGIA/ENDOSCOPIA OPERATIVA
Criteri di accesso	Paziente con diagnosi istologica di carcinoma del colon con assenza di lesioni ripetitive alla diagnostica per immagini effettuata in stadiazione, discusso al MDT con decisione di avvio a chirurgia o endoscopia operativa
Chi fa	Endoscopista, chirurgo
Come	Organizzazione del percorso da parte della struttura tramite il case manager
Cosa	<ul style="list-style-type: none"> - Escissione endoscopica (EMR/ESD): nei pazienti con T1 sm1 - Terapia chirurgica: nei pazienti T1 alto rischio, T2-4 N0-2 regionali
Dove	CRO e Centro di endoscopia di II/III livello
In quanto tempo	Il tempo di attesa tra diagnosi (esecuzione della colonscopia) e intervento non deve superare le 6 settimane Intervento entro 30 giorni dall'inserimento in lista operatoria
Criteri di uscita	Completamento dell'iter terapeutico chirurgico programmato ed invio alla fase successiva (adiuvante o follow up)
Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Gli outcome in chirurgia colo-rettale possono essere ulteriormente migliorati da protocolli di gestione del paziente nel peri-operatorio secondo i principi dell'ERAS (Enhance Recovery After Surgery). • E' fondamentale garantire assistenza e aiuto nella gestione della stomia, sia essa temporanea (ileostomia di protezione) oppure definitiva, attraverso attivazione di un percorso presso un Centro per le Stomie. • Riguardo alle indicazioni regionali sul percorso chirurgico, vedi anche la Determinazione regionale G11271 del 01.10.2020, la nota n. 668653 del 19.06.2023 e le Indicazioni Operative al percorso chirurgico dell'ottobre 2023

TERAPIA ADIUVANTE DEL TUMORE DEL COLON

È ben consolidato che i pazienti con tumore del colon operati radicalmente, ma ad alto rischio di ricaduta (Stadi III e Stadi II a rischio), debbano essere sottoposti a chemioterapia adiuvante con l'obiettivo di distruggere le micrometastasi e ridurre al minimo il tasso di recidiva.

E' fondamentale la riunione multidisciplinare post operatoria per la decisione sul successivo trattamento.

Attualmente l'algoritmo terapeutico della chemioterapia adiuvante si basa sulla stratificazione del rischio degli stadi II e stadi III e sulla determinazione dello status di instabilità microsatellitare (MSI-H/dMMR) che, oltre a dare indicazione sulla necessità di screening genetico nella famiglia del paziente per il rischio di tumore ereditario (Sindrome di Lynch), è associato a migliore prognosi con la sola chirurgia e ridotta efficacia del 5-fluorouracile in mono-terapia. Tale algoritmo è ben rappresentato dalle linee-guida Esmo 2024 sotto riportate.



Gli schemi che preferenzialmente dovrebbero essere utilizzati sono riportati in APPENDICE 7 - SCHEMI DI TERAPIA ADIUVANTE PER IL COLON RETTO

E' indicata la valutazione dell'attività enzimatica della DPD per stabilire il dosaggio delle fluoropirimidine.

Unoschema di riferimento per l'aggiustamento dei dosaggi è fornito dall'AIOM¹⁰ per il test farmacogenomico della DPD.

Schema di riferimento per l'aggiustamento del dosaggio basato sul genotipo DPYD:

Le linee guida AIOM raccomandano aggiustamenti del dosaggio in base alla presenza e allo stato (eterozigote o omozigote) di queste varianti:

- **Genotipo Wild-type (nessuna delle varianti a funzione ridotta):**
 - **Dose di fluoropirimidine consigliata: 100%**
 - Questi pazienti hanno una normale attività DPD e possono ricevere il dosaggio standard.
- **Genotipo Eterozigote per una o più varianti a funzione ridotta (es. c.1905+1GA, c.1679TG, c.2846AT, c.1236GA):**
 - **Dose di fluoropirimidine consigliata: 50% - 75% della dose standard.**
 - La riduzione specifica può variare a seconda della variante e del numero di varianti presenti. Ad esempio, per alcune varianti eterozigoti, la raccomandazione può essere di una riduzione al 75%, per altre al 50%.
 - È fondamentale monitorare attentamente il paziente e titolare il trattamento in base alla tolleranza e alla tossicità.
- **Genotipo Omozigote o Eterozigote composto per varianti a funzione ridotta (es. c.1905+1AA, c.1679GG, o combinazioni di varianti eterozigoti che comportano un deficit enzimatico significativo):**
 - **Dose di fluoropirimidine consigliata: non somministrare fluoropirimidine.** Questi pazienti presentano un deficit DPD grave o completo e il trattamento con dosi standard è associato a un rischio elevatissimo di tossicità severa e potenzialmente fatali. Si raccomanda di considerare terapie alternative.

Va posta particolare attenzione ai casi di tumore nei pazienti con età inferiore ai 50 anni (earlyonset, EO), la cui incidenza nell'ultima decade è in aumento ed il cui comportamento clinico sembra indicare una maggiore aggressività biologica. Un'analisi post-hoc dello studio IDEA ha mostrato che, specie negli stadi III, i tumori EO sono associati ad una maggiore mortalità cancro-specifica a 5 anni. Si raccomanda pertanto cautela nella eventuale de-intensificazione del trattamento in tali pazienti, qualora fossero assenti altri fattori di rischio.

Inoltre, appare controverso il ruolo dell'oxaliplatino in aggiunta alle fluoropirimidine, nel trattamento adiuvante dei pazienti con età ≥ 70 anni.

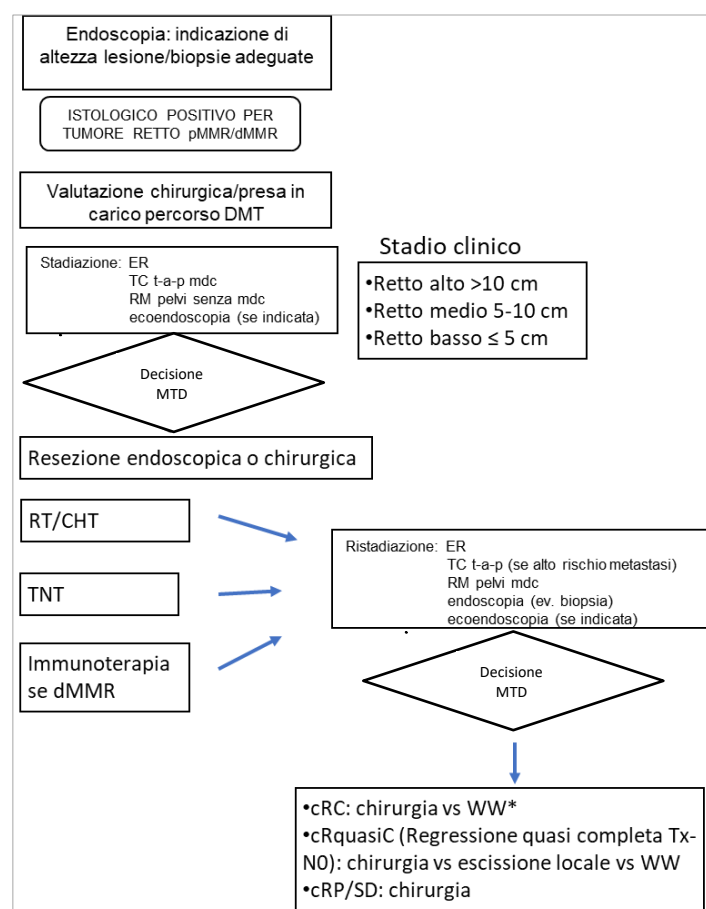
Il trattamento con oxaliplatino può essere preso in considerazione in pazienti ≥ 70 anni in particolari buone condizioni, dopo una attenta valutazione dei rischi e dei benefici.

¹⁰AIOM. RACCOMANDAZIONI PER ANALISI FARMACOGENETICHE, 2024

Attività	Terapia adiuvante carcinoma del colon
Criteri di accesso	Persona con neoplasia del colon operata stadio II alto rischio e stadio III, dopo discussione gruppo multidisciplinare
Chi fa	Oncologi del CRO o del Centro oncologico di prossimità
Come	A seguito della riunione multidisciplinare in cui sono stati programmati gli interventi di terapia adiuvante medica, si programma visita specialistica oncologica per condivisione del percorso con la persona ed avvio del trattamento. Gli interventi di terapia medica adiuvante possono essere effettuati in altra sede per facilitare la prossimità per la persona. È necessario il contatto diretto tra i due centri e una condivisione del programma.
Cosa	Chemioterapia
Dove	CRO o centro oncologico di prossimità
In quanto tempo	Entro 8 settimane dalla chirurgia
Criteri di uscita	Paziente che ha terminato la fase terapeutica viene avviato al follow-up
Raccomandazioni/documenti di riferimento	Bibliografia di riferimento: Andre, T., et al. (2020). Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. <i>New England Journal of Medicine</i> , 383(16), 1542-1552. Gallois, C., et al. (2024). Oxaliplatin-Based Adjuvant Chemotherapy in Older Patients With Stage III Colon Cancer: An ACCENT/IDEA Pooled Analysis of 12 Trials. <i>Journal of Clinical Oncology</i> . Online ahead of print. Lonardi, F., et al. (2021). Oxaliplatin plus fluoropyrimidines as adjuvant therapy for colon cancer in older patients: A subgroup analysis from the TOSCA trial. <i>European Journal of Cancer</i> , 147, 174-184.

TRATTAMENTO DEL TUMORE DEL RETTO CON MALATTIA LOCALIZZATA

Una neoplasia con margine distale ≤ 12 cm dal margine anale è considerata del retto (valutazione endoscopica con retto-sigmoidoscopia rigida o RM). La terapia chirurgica può essere upfront o successiva ad un trattamento neoadiuvante in relazione alla stadiazione preoperatoria (cTNM).



TERAPIA CHIRURGICA

La chirurgia oncologica del retto ha come obiettivi principali: la radicalità e possibilmente la preservazione degli sfinteri anali e dell'innervazione pelvica.

In questo ambito sono stati sviluppati ed accolti dalla comunità scientifica alcuni trattamenti conservativi di escissione locale, dedicati a casi selezionati. La tecnica laparoscopica ha gli stessi risultati della open in termini di DFS, OS e LR, così come la radicalità del margine circonfenziale e la qualità dello specimen, in particolare del mesoretto, sono sovrapponibili nelle due tecniche (raccomandazione positiva moderata). Indipendentemente dall'approccio la tecnica standard prevede:

- I tumori del retto intraperitoneale devono essere trattati come i tumori del colon.
- la Total Mesorectal Excision (TME) è necessaria nei tumori del retto extraperitoneale. Per i carcinomi del retto intraperitoneale è ammessa l'asportazione parziale del mesoretto (PME), 5 cm distalmente il margine inferiore della neoplasia e perpendicolarmente all'asse del retto;
- il margine circonfenziale (CRM) deve essere > 1 mm, se ≤ 1 mm la resezione è considerata R1 (o CRM+), con associato valore prognostico sfavorevole;
- la fascia del mesoretto deve essere integra senza effetti di conizzazione.

Nello stadio I di malattia può essere selezionato un sottogruppo di pazienti cT1 per un trattamento curativo mediante escissione locale endoscopica o chirurgica (TAE, TAMIS, TEM). In questo ambito, la neoplasia deve avere le seguenti caratteristiche: diametro non >3 cm e non circonferenziale, localizzazione entro i 10 cm dal margine anale, presunto margine libero di resezione > 3 mm.

Comunque, nel cT1N0 oltre alla escissione locale può essere valutata - in base ai caratteri istopatologici prognostici sfavorevoli - in alternativa anche una resezione anteriore del retto con TME.

Nello stadio cT2N0 medio/alto è indicata la resezione anteriore del retto.

I tumori in fase più avanzata devono essere trattati preferenzialmente con terapia neoadiuvante.

Il trattamento neoadiuvante è indicato in tutti i casi di tumore \geq cT3N0 e può essere preso in considerazione nei tumori cT2N0 bassi.

Le neoplasie del retto associate ad occlusione e sanguinamento minore (fino al 20% dei casi) devono essere trattate con trattamenti palliativi (stomia, stent, controllo endoscopico per emostasi) prima della chirurgia oncologica elettiva. Se non palliabile è considerato l'approccio chirurgico upfront come opzione di prima scelta (raccomandazione positiva forte).

La complessità del trattamento di questa patologia dovrebbe far desistere dal procedere senza il corretto inquadramento del paziente. In particolare, nei casi di pazienti valutati in condizioni di urgenza (occlusione, perforazione), sarebbe bene procedere con la stabilizzazione del quadro clinico, anche con approccio chirurgico (ad esempio in caso di occlusione effettuare una stomia), per consentire al paziente di poter essere poi valutato nell'ambito di un percorso multidisciplinare con finalità curativa.

Tenuto conto che lo standard dopo trattamento neoadiuvante è rappresentato dalla resezione anteriore del retto TME, nei pazienti sottoposti a trattamenti neoadiuvanti (RT short course, radio chemioterapia e TNT) e che raggiungono una risposta clinica completa (endoscopica e radiologica), sulla base dei risultati dello studio OPRA si può proporre al paziente un approccio non operativo, evitando la chirurgia, previa discussione con il paziente e firma del consenso informato.

Per i pazienti con tumore del retto in remissione completa dopo trattamento neoadiuvante e non operati, il follow-up intensivo deve essere attuato in modo rigoroso e deve prevedere la partecipazione del chirurgo e dell'oncologo:

- per i primi due anni esame clinico e ER, rettoscopia, marcatori tumorali ogni 3-4 mesi; RM pelvi con mdc ogni 6 mesi; TC torace addome con mdc 1 volta l'anno; colonscopia ad 1 anno dal termine del trattamento
- per i successivi 3 anni esame clinico, rettoscopia, marcatori tumorali ogni 6 mesi; RM pelvi con mdc ogni anno, TC torace addome con mdc ogni 2 anni e colonscopia a 3 anni dalla precedente se negativa

Questo approccio prevede che in caso di ripresa di malattia, il paziente venga poi avviato a chirurgia, senza comprometterne la prognosi.

Criteri per resezione endoscopica

Resezione en bloc, come EMR (Mucosectomia endoscopica), ESD (dissezione sottomucosa), EFTR (resezione full thickness) o chirurgia sono le tecniche di scelta per le formazioni con sospetto di invasione superficiale della sottomucosa di adenocarcinoma (pT1), in quanto in tali casi la polipectomia endoscopica standard può risultare non adeguata.

Pertanto, dopo aver valutato endoscopicamente le caratteristiche di sospetta invasione, ovvero utilizzando la classificazione JNET (vedi **APPENDICE 8 - CLASSIFICAZIONE JNET**) tali pazienti dovranno essere inviati a centri di riferimento con referto corredato da documentazione fotografica al fine di considerare il trattamento endoscopico adeguato.

Qualora dopo la resezione endoscopica, l'istologia risulti compatibile con pT1 ad alto rischio (vedi caratterizzazione anatomopatologica), il caso va discusso al MDT di riferimento, al fine di valutare l'eventuale trattamento chirurgico (vedi *Appendice 4, Adenocarcinoma del colon-retto infiltrante la tonaca sottomucosa (pT1sec. AJCC2017) insorto su adenoma*).

Criteri per resezione chirurgica

Per tumori cT1 basso rischio non resecabili endoscopicamente, la chirurgia transanale può essere presa in considerazione in alternativa alla resezione anteriore del retto TME.

L'escissione transanale può essere eseguita con modalità tradizionale oppure con microchirurgia/videoassistita (quest'ultima attualmente preferibile), in casi selezionati con basso rischio di metastasi linfonodali e/o a distanza.

La trans-anal minimally-invasive surgery (T.A.M.I.S.) è una tecnica chirurgica mininvasiva con la quale si accede con un laparoscopio per via rettale, gli strumenti necessari vengono fatti passare attraverso il dispositivo fino alla neoplasia permettendo al chirurgo di asportarla prelevando una "pasticca" di tessuto rettale laddove possibile includendo parte del grasso perirettale. La resezione en-bloc del tessuto grasso perirettale è possibile per i carcinomi localizzati sulle pareti posteriore e laterali del retto.

In caso di tumori cT1 alto rischio (infiltrazione profonda della sottomucosa sm3 o > 1000 micron, margine di resezione positivo, G3, infiltrazione linfovaskolare (LVSI, budding di alto grado) o cT2N0 del retto medio/alto l'indicazione è l'asportazione chirurgica con resezione anteriore del retto TME per rischio di positività linfonodale e metastatizzazione. Un'alternativa può essere la TaTME, ovvero escissione transanale con incompleta o completa escissione del mesoretto. Per i pazienti che rifiutano la chirurgia un trattamento radio-chimioterapico post escissione locale rappresenta una valida alternativa.

La resezione anteriore del retto TME per via laparoscopica (preferibile a quella open) prevede l'asportazione del tumore 1 cm distalmente il margine inferiore della neoplasia e perpendicolarmente all'asse del retto; il margine circonfferenziale (CRM) deve essere > 1 mm (se ≤1 mm la resezione è considerata R1); la fascia del mesoretto deve essere integra.

Per approfondimenti vedi appendice APPENDICE 5B-TUMORE DEL RETTO-ISTOLOGIA SU PEZZO CHIRURGICO

Attività	Trattamento malattia localizzata del RETTO CHIRURGIA/ENDOSCOPIA OPERATIVA
Criteri di accesso	Paziente con diagnosi istologica di ca del retto con assenza di lesioni ripetitive alla diagnostica per immagini effettuata in stadiazione, discusso al MDT con decisione di avvio a chirurgia o endoscopia operativa
Chi fa	Endoscopista operativo, chirurgo
Come	Organizzazione del percorso da parte della struttura con il case manager.
Cosa	<ul style="list-style-type: none">- Escissione endoscopica o TAE, TAMIS, TEM nei pazienti con cT1 con caratteristiche istopatologiche prognostiche favorevoli- Terapia chirurgica di resezione anteriore del retto: pT1 con caratteristiche istopatologiche prognostiche sfavorevoli, cT2N0 medio/alti Il trattamento neoadiuvante è indicato in tutti i casi di tumore ≥cT3N0 e può essere preso in considerazione nei tumori cT2N0 a localizzazione del terzo medio e inferiore.
Dove	Chirurgia del CRO, Centri di endoscopia di livello III
In quanto tempo	Il tempo di attesa tra diagnosi (esecuzione della colonscopia) e intervento non deve superare le 6 settimane se intervento up-front e comunque entro 30 giorni dall'inserimento in lista di attesa chirurgica. Dopo Radioterapia neoadiuvante Long course, intervento chirurgico a 10- 12 settimane dal termine della radioterapia Dopo Radioterapia short-course l'intervento chirurgico può essere effettuato dopo una settimana o ritardato a 4-8 settimane in base a esigenze cliniche Dopo TNT se è utilizzato schema con induzione (chemio e poi RT/CHT) si effettua intervento chirurgico a 10-12 settimane dalla fine della radioterapia, altrimenti se è utilizzato uno schema di consolidamento (RT/CHT e poi chemioterapia) la chirurgia va effettuata dopo circa 2 settimane dalla fine della chemioterapia e

	questo può comportare un delay della chirurgia fino a 15 settimane dalla fine della radioterapia.
Criteri di uscita	Completamento dell'iter terapeutico chirurgico programmato ed invio alla fase successiva (adiuvante o follow up)
Raccomandazioni	<ul style="list-style-type: none"> • Gli outcome in chirurgia colo-rettale possono essere ulteriormente migliorati da protocolli di gestione del paziente nel peri-operatorio secondo i principi dell'ERAS (Enhance Recovery After Surgery). • E' fondamentale garantire assistenza e aiuto nella gestione della stomia, sia essa temporanea (ileostomia di protezione) oppure definitiva, attraverso attivazione di un percorso presso un Centro per le Stomie. • Riguardo alle indicazioni regionali sul percorso chirurgico, vedi anche la Determinazione regionale G11271 del 01.10.2020, la nota n. 668653 del 19.06.2023 e le Indicazioni Operative al percorso chirurgico dell'ottobre 2023 • Si raccomanda la programmazione del trattamento riabilitativo. Con Determinazione regionale n. G05042 del 04/05/2021 è stata istituita la "Rete regionale dei Centri per la prevenzione, diagnosi e cura dell'incontinenza urinaria e fecale", che prevede i seguenti nodi di rete: Livello di Assistenza Primaria (Medico di Medicina Generale e il Pediatra di Libera Scelta); Centri di Livello I – Diagnostico – Riabilitativo; Centri di Livello II – Specialistico (Urologico, Ginecologico, Coloproctologico); Centri di Livello III – Alta Complessità di Cure.

TERAPIA NEOADIUVANTE DEI TUMORI DEL RETTO EXTRAPERITONEALE

Le finalità del trattamento neoadiuvante che si applica per i tumori localmente avanzati sono:

- Downsizing
- Downstaging
- Preservazione dello sfintere
- Riduzione recidiva locale

Le possibili strategie di trattamento neoadiuvante sono:

- 1) Radiochemioterapia o Radioterapia
- 2) Total neoadjuvant treatment (TNT)
- 3) Immunoterapia nel tumore del retto dMMR
- 4) Trattamento neoadiuvante di chemioterapia senza radioterapia

RADIOCHEMIOTERAPIA

La radiochemioterapia può essere indicata nei tumori a basso carico di malattia cT1-2N+ oppure cT2N0 bassi e comunque va valutata per tutti i pazienti non fit per trattamenti più intensivi e per gli stadi uguali o superiori a cT3N0.

Radioterapia long course: 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1,8-2 Gy/fr/die in associazione a chemioterapia concomitante con 5-fluorouracile in infusione continua o con capecitabina orale.

La radioterapia va somministrata a livello del tumore macroscopicamente evidente e delle sotto sedi pelviche a rischio di recidiva: mesoretto, regione presacrale, linfonodi degli spazi laterali.

Un boost sequenziale o simultaneo fino alla dose di 54-55 Gy è raccomandato allo scopo di incrementare la risposta, preferibilmente con l'utilizzo di tecniche Radioterapia ad Intensità Modulata volumetrica (IMRT e VMAT) e IGRT (Image-Guided-Radio-Therapy).

Radioterapia short course: 25Gy totali in 5 frazioni 5Gy/fr/die. Può essere proposta nei pazienti unfit per la chemioterapia o nei pazienti con carcinoma del retto medio-alto con minima infiltrazione del grasso mesoretale (cT3 N0). I volumi di trattamento sono gli stessi utilizzati nella radioterapia long-course.

Dopo RT short course la chirurgia può essere effettuata dopo una settimana o ritardata a 4-8 settimane secondo esigenze cliniche nel caso si voglia ottenere un downsizing/downstaging della malattia.

Si consiglia l'utilizzo di tecniche di radioterapia a densità modulata (IMRT/VMAT) allo scopo di ridurre al minimo la dose agli organi a rischio e quindi la tossicità del trattamento.

Si consiglia un sistema IGRT per il controllo del posizionamento del paziente e degli organi interni (ConeBeam CT o MR-guided).

Chemioterapia associata a Radioterapia

La chemioterapia concomitante si associa a radioterapia long course. La radioterapia short course non si associa a chemioterapia.

I farmaci generalmente utilizzati nel trattamento concomitante sono le fluoropirimidine: 5-Fluorouracile alla dose di 225 mg/mq/die in infusione continua oppure Capecitabina 625-825 mg/m²x2/die per 5 o 7 giorni a settimana per tutta la durata della radioterapia.

TOTAL NEOADJUVANT THERAPY (TNT)

Nei pazienti con tumori localmente avanzati \geq cT3-4N+/-, specialmente tumori distali, in pazienti in buone condizioni generali, si deve prendere in considerazione una strategia TNT che prevede di anticipare la chemioterapia alla radioterapia prima della chirurgia.

Tale approccio terapeutico si basa principalmente sui risultati di tre studi (PRODIGE-23, RAPIDO e OPRA) che hanno dimostrato come la strategia TNT aumenti le risposte patologiche complete e riduca il rischio di metastasi a distanza.

La TNT prevede, infatti - oltre al trattamento radioterapico che può essere preferibilmente long course (in associazione a fluoropirimidine) o short-course - la chemioterapia a dosaggi terapeutici (tripletta o doppietta).

Per approfondimenti vedere APPENDICE 9 - TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO NEOADIUVALE TUMORI DEL RETTO

IMMUNOTERAPIA NEI TUMORI DEL RETTO dMMR (MSI)

I tumori del retto con instabilità microsatellitare per i quali lo stadio prevede un trattamento neoadiuvante, devono essere trattati con immunoterapia. Le risposte sulla base degli studi clinici sono prossime al 100%, pertanto per questi pazienti nessun altro trattamento dovrebbe essere preso in considerazione.

Il trattamento prevede Dostarlimab alla dose di 500 mg ogni 3 settimane per 9 somministrazioni.

CHEMIOTERAPIA SENZA RADIOTERAPIA

Sulla base dei risultati dello studio PROSPECT si può prendere in considerazione la possibilità di omettere il trattamento radioterapico in quei pazienti già candidati a chirurgia conservativa e che abbiano ottenuto una buona risposta clinico-radiologica, quantizzabile come riduzione del volume di malattia \geq 20%, dopo chemioterapia neoadiuvante a base di doppietta (oxaliplatino e fluoropirimidina). Questo approccio può essere preso in considerazione in tumori del retto medio-alto e con malattia non bulky, e appare particolarmente utile in pazienti giovani (es. donne che vogliono conservare la fertilità). Tale opzione non può considerarsi ancora standard.

Attività	Trattamento malattia localizzata del RETTO TERAPIA NEOADIUVANTE
Criteri di accesso	Paziente con diagnosi istologica di ca del retto con assenza di lesioni ripetitive alla diagnostica per immagini effettuata in stadiazione, discusso al MDT con decisione di avvio a terapia neoadiuvante
Chi fa	Oncologo, Radioterapista
Come	Organizzazione del percorso da parte della struttura, con prescrizione e prenotazione degli accertamenti/procedure, anche in altra sede. La sede non CRO deve condividere accuratamente il piano terapeutico proposto dal CRO con contatto diretto fra i due centri
Cosa	<ul style="list-style-type: none"> - Radiochemioterapia long course - Radioterapia short course (paz selezionati) - Total Neoadjuvant Therapy (TNE) - Immunoterapia (paz MSI) - Solo chemioterapia (paz selezionati)
Dove	CRO o centro di prossimità in stretto collegamento con CRO per chemioterapia e radioterapia.
In quanto tempo	Entro 3 settimane dalla discussione multidisciplinare
Criteri di uscita	Completamento dell'iter neoadiuvante programmato
Raccomandazioni	Invio a discussione multidisciplinare per decisione trattamento successivo

RIVALUTAZIONE DOPO TRATTAMENTO NEOADIUVANTE E DECISIONE TERAPEUTICA

Dopo trattamento neoadiuvante comprendente radio-chemioterapia, o immunoterapia o solo chemioterapia il paziente deve essere sottoposto a rivalutazione di malattia.

La rivalutazione prevede:

- esplorazione rettale
- endoscopia con eventuale biopsia se ritenuta necessaria (ad esempio se la lesione non è più visibile oppure residua una cicatrice stellata ci si può astenere dalla biopsia, se permane un'area ulcerata fare la biopsia può dare informazioni su eventuale malattia persistente)
- RM pelvi con mdc
- TC torace-addome con mdc in caso di pazienti a rischio di metastatizzazione
- ecoendoscopia se indicata e se già eseguita nella stadiazione basale

Per approfondimenti vedere APPENDICE 6 – Risonanza magnetica

Dopo adeguata ristadiazione del tumore, il caso va discusso nel MDT per la decisione terapeutica da adottare. Si può fare riferimento ai criteri del Memorial Sloan Kettering (MSK) che sulla base di criteri endoscopici, clinici (ER) e radiologici (RM) ha individuato tre contesti:

- Risposta clinica completa con scomparsa della lesione all'endoscopia (mucosa integra o cicatrice stellata), all'ER (mucosa normale) e agli esami radiologici (alla RM non segnali patologici né presenza di linfonodi): chirurgia di resezione del retto vs osservazione (vedi modalità non operativa)
- Risposta clinica quasi completa con residua irregolarità/ulcerazione della mucosa all'endoscopia, all'ER riscontro di indurimento irregolarità mucosale alla RM minimi residui di segnali irregolari e piccoli linfonodi residui: chirurgia di resezione del retto vs TAMIS

- Risposta incompleta: chirurgia di resezione del retto (vedere Appendice 6-Figura 3)

In tutti i casi di persistenza di malattia (risposte parziali o stabilità) è indicato procedere con chirurgia di resezione anteriore del retto TME, con ileostomia di protezione a seguito della radioterapia. Per tumori ultrabassi persistenti sono da valutare interventi con anastomosi ultrabasse colo-anali oppure interventi demolitivi tipo amputazione addomino-perineale (sec.Miles).

Maggiore è l'entità della chirurgia, maggiore sarà l'impatto sulla qualità di vita del paziente.

Il training e l'esperienza del chirurgo rappresentano un significativo fattore prognostico: il volume operatorio del chirurgo e del centro è correlato a mortalità chirurgica, morbidità e prognosi.

Attività	Decisione terapeutica tumore RETTO DOPO TERAPIA NEOADIUVAUTE
Criteri di accesso	Persona con neoplasia del retto una volta completata la terapia neoadiuvante e gli esami di stadiazione (ER, endoscopia +eventuale biopsia, RMN pelvi e TAC TB)
Chi fa	MDT (endoscopista, chirurgo, oncologo, radiologo, anatomopatologo, radioterapista)
Come	Discussione multidisciplinare
Cosa	Programma terapeutico
Dove	Centro di Riferimento Ospedaliero
In quanto tempo	La discussione multidisciplinare deve avvenire entro 6 settimane massimo dalla fine del trattamento neoadiuvante (a seconda del trattamento neoadiuvante intrapreso)
Criteri di uscita	Invio al trattamento chirurgico o al trattamento palliativo se paziente inoperabile o a follow up se paziente MSI in risposta completa da immunoterapia
Raccomandazioni/documenti di riferimento	Nodo centrale del percorso è il MDT, le cui finalità, componenti e modalità organizzative sono riportate nel paragrafo <i>Centro di Riferimento Ospedaliero</i> .

TRATTAMENTO ADIUVAUTE DEI TUMORI DEL RETTO

Per i pazienti che vengono sottoposti a chirurgia ab-inizio in quanto la stadiazione clinica ha documentato un cT1-2N0, ma che poi all' esame istologico post-chirurgico risultano \geq pT3N0, è indicato un trattamento adiuvante.

Anche per i pazienti che vengono operati ab-inizio per motivi di urgenza (es. anziché eseguire una stomia per risolvere l'urgenza, si procede con resezione completa del tumore) e che risultino pT1-4N+ (specialmente in presenza di fattori prognostici negativi come escissione chirurgica non ottimale del mesoretto, margini circonfenziali coinvolti, o "close", perforazione tumorale) è indicato un trattamento adiuvante.

Il trattamento adiuvante deve prevedere una fase di radio-chemioterapia e una fase di chemioterapia e può essere somministrato anche con modalità "sandwich" (chemioterapia-radiochemioterapia-chemioterapia).

La radioterapia deve essere rigorosamente long coursee associata a fluorpirimidina (5-fluorouracile i.c. oppure capecitabina) e prevede una dose di 45-50 Gy in 25-28 frazioni di 1,8/2 Gy/die.

La chemioterapia della durata di 6 mesi può essere una monoterapia con fluorpirimidina oppure una doppietta a base di oxaliplatino (*per approfondimenti vedi APPENDICE 7 - SCHEMI DI TERAPIA ADIUVAUTE PER IL COLON RETTO*)

La chemioterapia adiuvante può essere valutata anche:

- nei pazienti che nella fase preoperatoria hanno ricevuto solo una radio-chemioterapia che hanno ottenuto un TRG2-3
- nei pazienti che vengono trattati con schema PRODIGE-23 (induzione con tripletta e poi radiochemioterapia), che prevede dopo la chirurgia una fase di chemioterapia secondo schema FOLFOX.

Le evidenze di un'utilità della chemioterapia adiuvante in caso di risposta patologica completa oppure di resistenza alla RT+CHT (scarso TRG 4-5), sono deboli.

RACCOMANDAZIONI PER IL TRATTAMENTO DEI PAZIENTI ANZIANI

I pazienti con età >80 anni hanno spesso condizioni cliniche e comorbidità a causa delle quali si sconsigliano trattamenti invasivi chirurgici e/o trattamenti intensivi di terapia medica (es. TNT).

Nei pazienti maggiormente "fit" si potrà prendere in considerazione una radiochemioterapia (long course con fluoropirimidina), nei pazienti meno "fit" andranno valutati approcci palliativi (radioterapia short o long esclusiva).

In caso di paziente anziano dMMR/MSI si può valutare l'immunoterapia previa attenta valutazione costi/benefici.

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA IN FASE AVANZATA

STRATEGIA CHIRURGICA E TRATTAMENTO MEDICO NELLA MALATTIA AVANZATA

Un tumore avanzato è definito come un tumore che, alla diagnosi o in occasione della recidiva, si presenta metastatico o talmente esteso localmente da rendere impossibile la realizzazione di un intervento con intento curativo. Circa il 20-25% dei pazienti con CRC presenta una malattia avanzata alla diagnosi. Circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo svilupperà una malattia avanzata (Siegel RL. CA Cancer J Clin. 2023).

Gli elementi che servono per stabilire un trattamento per un paziente in fase avanzata

- a) Relativi al paziente: il PS e le comorbidità
- b) Relativi alle caratteristiche cliniche della malattia avanzata: nella definizione di malattia metastatica la stadiazione deve essere sempre eseguita prima dell'inizio di un trattamento con gli esami ematochimici, il CEA ed il CA19-9, la TC torace-addome e pelvi con mdc, la TC encefalo soltanto se clinicamente necessario. La RM magnetica del fegato con mdc epatospecifico e di 1.5 Tesla deve essere eseguita in tutti i pazienti per i quali si prevede una possibilità di chirurgia epatica. La PET/TC va eseguita solo se necessaria nei casi in cui l'esito può modificare la strategia di gestione della malattia. La RM pelvi va eseguita ove clinicamente indicato (in caso di tumore del retto in cui sia previsto un trattamento radiante, recidive pelviche con complicanze ascessuali o fistole con organi cavi, etc)
- c) Relativi all'intento terapeutico: la finalità del trattamento possono essere differenti da paziente a paziente: curativa o palliativa. Nella finalità curativa rientrano i trattamenti sistemici e locali che puntano a ricondurre la malattia, attraverso una risposta radiologica, a radicalità chirurgica. Tra questi si intendono in modo particolare la Radioterapia Stereotassica ed i trattamenti loco regionali epatici. Per finalità palliativa si intende: Palliazione dei sintomi, Miglioramento della qualità della vita, Ritardo della progressione della malattia
- d) Relativi alle caratteristiche biologiche del tumore: la profilazione molecolare è necessaria nella malattia metastatica.

In questo stadio, la valutazione multidisciplinare è fondamentale nel definire una strategia comune, attraverso la condivisione della sequenza dei trattamenti e la tempistica degli stessi, ritenuta più idonea per il singolo paziente.

In caso di tumore primitivo intestinale asintomatico, l'approccio in prima istanza è solitamente oncologico con rivalutazione per resezione chirurgica, sia del primitivo che delle metastasi, in base alla risposta al trattamento sistemico.

Nel caso invece di un primitivo intestinale sintomatico (ad esempio per sanguinamento od occlusione), la scelta più appropriata può essere la resezione del tumore intestinale o la radioterapia in caso di tumore del retto in prima istanza seguita dal trattamento sistemico.

I trattamenti più idonei personalizzati sulle caratteristiche dei tumori del colon retto sia di prima che di linee successive sono riportati in **APPENDICE 10- TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA**.

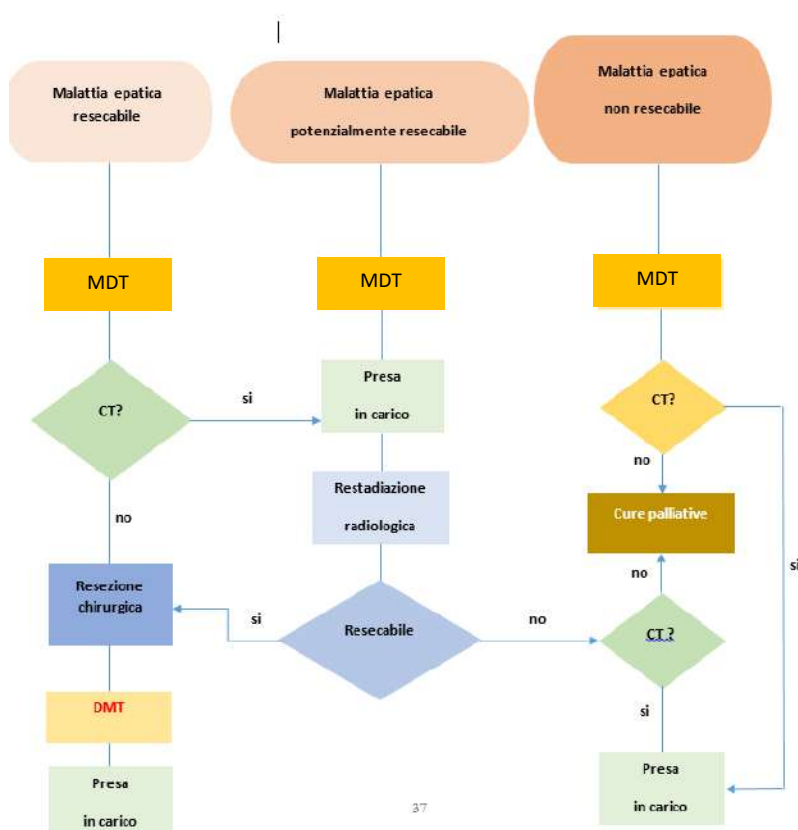
Nella malattia avanzata, oltre ai trattamenti sistemici e di chirurgia, disponiamo di diversi trattamenti locoregionali, che in casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare, possono essere integrati ai trattamenti standardizzati. Comprendono: radiofrequenza percutanea eco-guidata; chemioembolizzazione, radioterapia stereotassica, radioterapia palliativa.

In generale, nella malattia metastatica l'applicazione delle cure simultanee (cure palliative e cure oncologiche attive) o il passaggio dal trattamento oncologico attivo alle cure palliative esclusive, garantisce il corretto setting di cura del fine vita, facendo ottenere un beneficio su tutti i parametri di qualità di vita del paziente oncologico con tumore del colon-retto metastatico. Sulla base di queste considerazioni, andrebbe evitato di proseguire terapie oncologiche potenzialmente detrimentalmente almeno negli ultimi 1-2 mesi di vita del paziente.

TRATTAMENTO DELLE METASTASI EPATICHE DA CRC.

Il trattamento ottimale delle metastasi epatiche da CRC deve essere perseguito in ogni paziente in quanto può rappresentare una possibile chance di guarigione definitiva.

Figura. Trattamento Metastasi Epatiche da Neoplasie Colorettali



Ogni paziente con malattia limitata al fegato deve essere valutato collegialmente nell'ambito del MDT per un trattamento loco regionale, chirurgico in prima istanza, o ablativo in seconda istanza (radioterapico, termo ablazione, terapie loco regionali). La valutazione della resecabilità chirurgica deve prevedere il coinvolgimento di unità chirurgiche dedicate alla chirurgia epatica.

Nell'ultimo anno il trapianto ortotopico di fegato(OLT) rappresenta una opportunità ulteriore e pertanto può essere preso in considerazione nell'ambito dei trial clinici nazionali in essere al momento. Si sottolinea la necessità di collegamento fra CRO, centro per la chirurgia del fegato e centro per la chirurgia del trapianto.

Metastasi Epatiche e Resecabilità

Nella malattia secondaria epatica la resecabilità non è più determinata dalla quantità di malattia da resecare bensì dalla quantità di fegato funzionante residuo dopo la resezione (30% dello Standard Liver Volume, 40% dopo chemioterapia).

La resezione chirurgica per essere curativa deve sempre ottenere un margine R0 anche in caso di ri-resezione ripetute.

Soltanto nella malattia resecabile borderline che ha avuto un *downsizing* dopo chemioterapia è accettabile un margine microscopicamente infiltrato R1.

Metastasi sincrone

- Malattia resecabile: se al momento della resezione intestinale il paziente presenta una malattia metastatica epatica limitata, suscettibile di una resezione "wedge" o al massimo di una bisegmentectomia, è preferibile che si proceda con un intervento simultaneo. La valutazione dell'estensione delle metastasi dovrebbe includere una ecografia intraoperatoria e un'attenta palpazione *intraoperatoria bimanuale* del fegato prima della resezione. Una resezione epatica sincrone deve sempre tener conto delle condizioni cliniche del paziente.
- Malattia potenzialmente resecabile ~~o non resecabile~~: se il tumore primitivo è sintomatico è necessario un intervento chirurgico o endoscopico palliativo o radioterapico in caso di tumore del retto, a cui seguirà il trattamento più appropriato chemioterapico o chemio-radio-terapico e/o chirurgico. Se il tumore primitivo non è sintomatico, il paziente sarà avviato a valutazione per trattamento chemioterapico o chemio-radio-terapico e successiva rivalutazione chirurgica.

In questi casi è possibile che si configuri il quadro di una malattia metastatica resecabile che sarà discusso in sede MDT per due possibili opzioni: resezione del primitivo e terapia postoperatoria con rivalutazione della malattia epatica oppure un primo approccio chirurgico epatico (first liverstep), terapia postoperatoria e successiva chirurgia radicale del tumore primitivo.

Metastasi metacrone

- Malattia resecabile: intervento chirurgico radicale e/o chemioterapia perioperatoria secondo rischio di chirurgia
- Malattia potenzialmente resecabile o non resecabile: indicazione a chemioterapia con la finalità di convertire la malattia a resecabile, con valutazione per radioterapia stereotassica in caso di lesioni non resecabili.

Per il trattamento chirurgico vedere **APPENDICE 11 - TRATTAMENTO CHIRURGICO METASTASI EPATICHE**

TRATTAMENTI LOCALI PALLIATIVI DEL RETTO

Trattamento radioterapico esclusivo

In paziente che non possono essere sottoposti a chirurgia e chemioterapia a causa di comorbidità si può utilizzare la sola radioterapia l'obiettivo di un controllo locale prolungato di malattia.

Le dosi richieste per il controllo di malattia sono elevate di almeno 55 Gy.

Nei pazienti unfit per chirurgia, ma che tollerano un trattamento sistemico è auspicata l'associazione di una chemioterapia.

Radioterapia palliativa

Un trattamento radiante esclusivo può essere effettuato anche a scopo palliativo per dolore o sanguinamento con dosi dai 20-25 Gy in 5 frazioni a 30 Gy in 10 frazioni, a livello della neoplasia macroscopicamente evidente.

Recidiva Locale

I casi di recidiva locale di neoplasia del retto devono essere sempre discussi in ambito multidisciplinare per valutare la strategia terapeutica migliore in base alla presentazione clinica della recidiva, alle condizioni del paziente e ai precedenti trattamenti effettuati.

Rappresentano un evento che può impattare negativamente sulla prognosi del paziente in quanto spesso sono difficili da trattare, specialmente in pazienti che abbiano già ricevuto un trattamento locale massimale. Se il paziente non è stato sottoposto a precedente radioterapia, può essere indicato un trattamento radiante associato a chemioterapia a scopo preoperatorio oppure esclusivo in relazione alla resecabilità della malattia, con gli stessi volumi utilizzati nella radioterapia per il tumore primitivo.

I pazienti che sono già stati sottoposti a un trattamento radioterapia, un ritrattamento può essere effettuato. La radioterapia può essere somministrata con frazionamento convenzionale o iperfrazionamento per una dose totale di 40-50 Gy con chemioterapia concomitante o con radioterapia stereotassica con dosi a partire da 35 Gy in 5 frazioni, con possibilità di escalation o descalation della dose in base alla tolleranza degli organi a rischio circostanti. I volumi di radioterapia devono essere limitati alla malattia macroscopicamente evidente.

Attività	Terapia malattia avanzata
Criteri di accesso	Persona con neoplasia del colon retto avanzato/ metastatico. Tutti i pazienti con malattia metastatica sono gestiti dall'oncologia ma sono portati in discussione multidisciplinare pazienti selezionati.
Chi fa	MDT (endoscopista, chirurgo, oncologo, radioterapista, radiologo interventista)
Come	Discussione multidisciplinare indispensabile per tutti i pazienti con solo metastasi epatiche sincrone o metacrone e per tutti i pazienti in cui il trattamento ottimale è multidisciplinare.
Cosa	Chemio ed eventuale radioterapia se malattia plurimetastatica Chirurgia se solo metastasi epatiche resecabili Chemioterapia neoadiuvante se metastasi epatiche potenzialmente resecabili Chemioembolizzazione o radioembolizzazione o ablazione con radiofrequenza a completamento chirurgia se fattibile o su metastasi non resecabili Radioterapia stereotassica lesioni epatiche in casi selezionati
Dove	Centro di Riferimento Ospedaliero o se solo terapia medica centro oncologico di prossimità. Laddove non presenti nel CRO, si sottolinea importanza del collegamento fra CRO, centro per la chirurgia del fegato e centro per la chirurgia del trapianto.
In quanto tempo	se terapia medica, entro 7 gg dalla discussione multidisciplinare presa in carico dalla oncologia se trattamento chirurgico o di radiologia interventistica, il paziente deve essere preso in carico entro 10 gg dalla discussione.
Criteri di uscita	Completamento dell'iter diagnostico terapeutico
Raccomandazioni/documenti di riferimento	Nodo centrale di questa fase del percorso è il MDT. In considerazione della complessità del paziente con solo metastasi epatiche si raccomanda che il caso sia ridiscusso dopo ogni singolo trattamento (chirurgico, chemioterapico, ablativo)

FOLLOW UP

Attività	Fase “follow up” tumore colon retto
Criteri di accesso	Persona sottoposta a resezione chirurgica, o in remissione completa dopo trattamento neoadiuvante o immunoterapia (NOM - <i>nonoperative management</i>)
Chi fa	Endoscopista/chirurgo/oncologo
Come	Programmazione degli esami da parte centro che ha in carico il paziente (CRO o centro di prossimità)
Cosa	<p>Stadio I a basso rischio: il follow up può essere eseguito con la sola colonscopia Stadi II e III: visita clinica e marcatori tumorali ogni 6 mesi, TAC torace e addome con mdc ogni 6/12 mesi +/- ecografia addominale (v. LG AIOM)</p> <p><i>Colonscopia</i> sulla base dell’esito della colonscopia pre-operatoria, in mancanza di uno studio preoperatorio completo (raggiungimento del cieco), è indicata l’esecuzione di una colonscopia completa 3-6 mesi dopo l’intervento chirurgico; in presenza di studio preoperatorio completo e “colon indenne”, la ripetizione della colonscopia è consigliata dopo 1 anno dall’intervento, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l’età.</p> <p>Può essere giustificato un controllo semestrale (sigmoidoscopia) per un periodo di tempo di 2 anni per la sorveglianza delle recidive del tumore del retto poiché in tale periodo si concentrano la maggior parte delle recidive.</p>
Dove	Centro di endoscopia, CRO o centro oncologico di prossimità.
Criteri di uscita	Paziente che ha ultimato il follow up di 5 anni. Comparsa di recidiva e/o metastasi
Documenti di riferimento/raccomandazioni	Per i pazienti con tumore del retto in remissione completa dopo trattamento neoadiuvante e non operati, deve essere effettuato un follow-up intensivo in modo rigoroso e deve prevedere la partecipazione del chirurgo e dell’oncologo (vedere paragrafo “Terapia chirurgica”)

SINDROME LARS E QUALITA’ DI VITA

La sindrome da resezione anteriore del retto (LARS) è tanto più marcata quanto più bassa è l’anastomosi ed è dovuta ai cambiamenti nella funzione di reservoir per le feci e dell'evacuazione compromessa. Anche il trattamento radioterapico neoadiuvante può contribuire al manifestarsi di questa sindrome.

I pazienti che sviluppano questa sindrome hanno sintomi funzionali come urgenza defecatoria, incremento del numero di evacuazioni, defecazione frazionata, difficoltà di evacuazione, incontinenza fecale, incontinenza ai gas, diarrea, stipsi, o l’alternanza di alcuni tra questi.

Sebbene la maggior parte delle alterazioni funzionali siano spontaneamente recuperate entro 6-12 mesi dopo l’intervento, studi a lungo termine hanno riportato la presenza di una persistenza dei disturbi significativa anche oltre 10 anni, suggerendo che dopo i 12 mesi tali sintomi rappresentino il risultato di cambiamenti permanenti piuttosto che un transitorio esito postoperatorio.

Agli esiti funzionali intestinali, spesso si associano anche alterazioni significative della sfera sessuale.

I pazienti sono molto attenti a quelli che possono essere gli esiti del trattamento; pertanto, gli outcome di tipo funzionale devono rientrare nella valutazione delle opzioni terapeutiche e nella pianificazione di una strategia che sia in linea con le attese dei pazienti in termini di qualità di vita.

Sono stati inoltre ideati strumenti validati per una valutazione oggettiva della stessa nonché degli esiti funzionali anche sulla sfera urologica e sessuale (Patient Reported Outcomes PROMS). E' ormai chiaro come la valutazione funzionale preoperatoria, il monitoraggio degli esiti funzionali nel primo postoperatorio e la presa in carico precoce delle disfunzioni pelviche può consentire un recupero più rapido ed efficace e dovrebbe essere parte del follow-up attuato nei centri di riferimento.

Dai dati di letteratura emerge che i pazienti trattati con neoplasia del retto basso che sviluppino una LARS severa possono superare anche il 40% nelle casistiche. Pertanto, in un percorso adeguato con attenzione al recupero funzionale del paziente, la LARS severa sarebbe auspicabile che sia rilevabile in percentuali inferiori al 40%. Per effettuare una stima della LARS, può essere somministrato ai pazienti un questionario specifico (es. LARS Score).

L'attivazione di un percorso di terapie integrate che coinvolge aspetti psicologici, nutrizionali e di attività fisica per i pazienti con patologia rettale sarebbe auspicabile come parte integrante del PDTA.

Oltre alla sindrome LARS, i trattamenti oncologici (chirurgia, chemioterapia, radioterapia) determinano un'alterazione della qualità di vita dei pazienti in senso più ampio. Questo può avere un impatto sulla capacità lavorativa, sulla gestione familiare e sull'autonomia del paziente.

Un altro aspetto fondamentale riguarda l'ospedalizzazione del paziente: escludendo da questo concetto il ricovero in degenza, bisogna tenere conto dei frequenti accessi in day hospital/ambulatorio per visite, accertamenti e terapie che rappresentano un importante onere socio-familiare.

Per i pazienti anziani e non autonomi in particolare, l'accessibilità alle cure è strettamente subordinata alla possibilità di essere accompagnati dai propri care giver.

Dunque, l'erogazione delle cure sanitarie ai pazienti oncologici comporta dei costi sociali che spesso non vengono tenuti nella giusta considerazione, prevalendo più frequentemente l'interesse per la farmaco-economia e gli aspetti organizzativi.

La ROL dovrebbe offrire la possibilità di accesso alle cure in strutture facilmente raggiungibili dai pazienti, riducendo per quanto possibile la migrazione sanitaria intra e inter-regionale.

Inoltre, attraverso il coinvolgimento delle associazioni dei pazienti, si potrebbero creare servizi di supporto ai pazienti con maggiori difficoltà familiari.

Le associazioni dei pazienti potrebbero anche favorire audit con cittadini, survey, focus group.

Infine, il percorso di cura dovrebbe prevedere e garantire al paziente la possibilità di accedere in qualunque momento a un supporto psicologico.

Strumenti semplici come questionari (anonimi) di gradimento da sottoporre ai pazienti potrebbe aiutare le strutture oncologiche a migliorare la qualità dei servizi offerti.

Un altro aspetto fondamentale della qualità di vita riguarda l'accesso alle cure palliative. Questo pone il problema del collegamento tra le strutture ospedaliere e il territorio. Nella fase in cui i pazienti necessitano di cure palliative bisognerebbe avere risposte rapide e concrete da parte delle strutture Hospice, che a oggi presentano mediamente tempi di presa in carico troppo lunghi. Le cure palliative peraltro non devono essere intese solo come cure del fine vita, ma sarebbe auspicabile implementare le simultaneous care che al momento sono carenti per la scarsa disponibilità a prendere in carico un numero più ampio di pazienti. Un'azione mirata al potenziamento dei servizi di cure palliative sul territorio porterebbe a un miglioramento della qualità di vita dei pazienti e dei care giver, riducendo la pressione sulle strutture ospedaliere e il pronto soccorso.

APPENDICI

APPENDICE 1 - PROGRAMMA DI SCREENING: GESTIONE DELLA COMUNICAZIONE

APPENDICE 2 - FOLLOW-UP ENDOSCOPICO POST POLIPECTOMIA

APPENDICE 3- MODALITÀ OPERATIVE PER L'EFFETTUAZIONE DELLA COLONSCOPIA (3A,3B, 3C) INDICAZIONI
RELATIVE AL TRATTAMENTO (3D), PROCEDURE PER LA REFERTAZIONE ISTOLOGICA (3E)

APPENDICE 4 -REFERTO ISTOPATOLOGICO – COLONSCOPIA

APPENDICE 5A- REFERTO ISTOPATOLOGICO–DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA POST-CHIRURGICA COLON

APPENDICE 5B -TUMORE DEL RETTO- ISTOLOGIA SU PEZZO CHIRURGICO

APPENDICE 6 - RISONANZA MAGNETICA

APPENDICE 7 - SCHEMI DI TERAPIA ADIUVANTE PER IL COLON RETTO

APPENDICE 8 - CLASSIFICAZIONE JNET

APPENDICE 9- TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO NEOADIUVANTE TUMORI DEL RETTO

APPENDICE 10- TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA

APPENDICE 11 - TRATTAMENTO CHIRURGICO METASTASI EPATICHE

APPENDICE 12 - DIRITTI del MALATO con TUMORE e dei CAREGIVERS ONCOLOGICI

APPENDICE 2 - FOLLOW-UP ENDOSCOPICO POST POLIPECTOMIA

Lo scopo principale della sorveglianza endoscopica (follow-up) post polipectomia è quello di identificare e rimuovere neoplasie colo-rettali metacrone che si sviluppano dopo aver ottenuto il “clean colon” (colon privo di lesioni neoplastiche). Tutte le colonscopie diagnostiche ed operative per la visualizzazione dell’intero colon con adeguata preparazione e la resezione delle lesioni identificate non rientrano nella definizione di colonscopie di sorveglianza.

La raccomandazione per la sorveglianza post polipectomia deve essere data solo dopo aver visionato il risultato dell’esame istologico. (vedi Appendice 4)

Ai fini della definizione degli intervalli di sorveglianza la misurazione degli adenomi deve essere effettuata dal patologo nella maniera più accurata possibile.

La sorveglianza post polipectomia è definibile dopo la completata asportazione e definizione istologica di tutte le lesioni identificate e i parametri essenziali per la definizione dell’intervallo temporale di sorveglianza sono:

- a) la numerosità degli adenomi;
- b) le dimensioni degli adenomi e/o delle lesioni serrate;
- c) il grado di displasia.

In base a questi parametri, i soggetti sottoposti a colonscopia sono stratificati in due gruppi con diverse necessità di sorveglianza:

Diagnosi (fino a clean colon)	Sorveglianza
<ul style="list-style-type: none">• adenomi: fino a n.4, <10mm, con basso grado di displasia (LGD);• lesioni serrate: <10 mm, senza displasia;	Test FIT dopo 5 anni (colon non necessaria)
<ul style="list-style-type: none">• adenomi \geqn.5 o \geq10mm o con displasia di alto grado (HGD);• lesione serrata \geq10 mm o con displasia.	Colonscopia a 3 anni, poi se negativa ripetere dopo 5 anni, poi se negativa, FIT dopo 5 anni

I soggetti sottoposti a resezione di adenoma \geq 20 mm in multipli frammenti (piecemeal), devono eseguire la successiva colonscopia e breve termine per definire la completezza della resezione dopo 3-6 mesi e dopo ulteriori 12 mesi (a 18 mesi dalla resezione).

In presenza di 10 o più adenomi è raccomandato il counseling genetico.

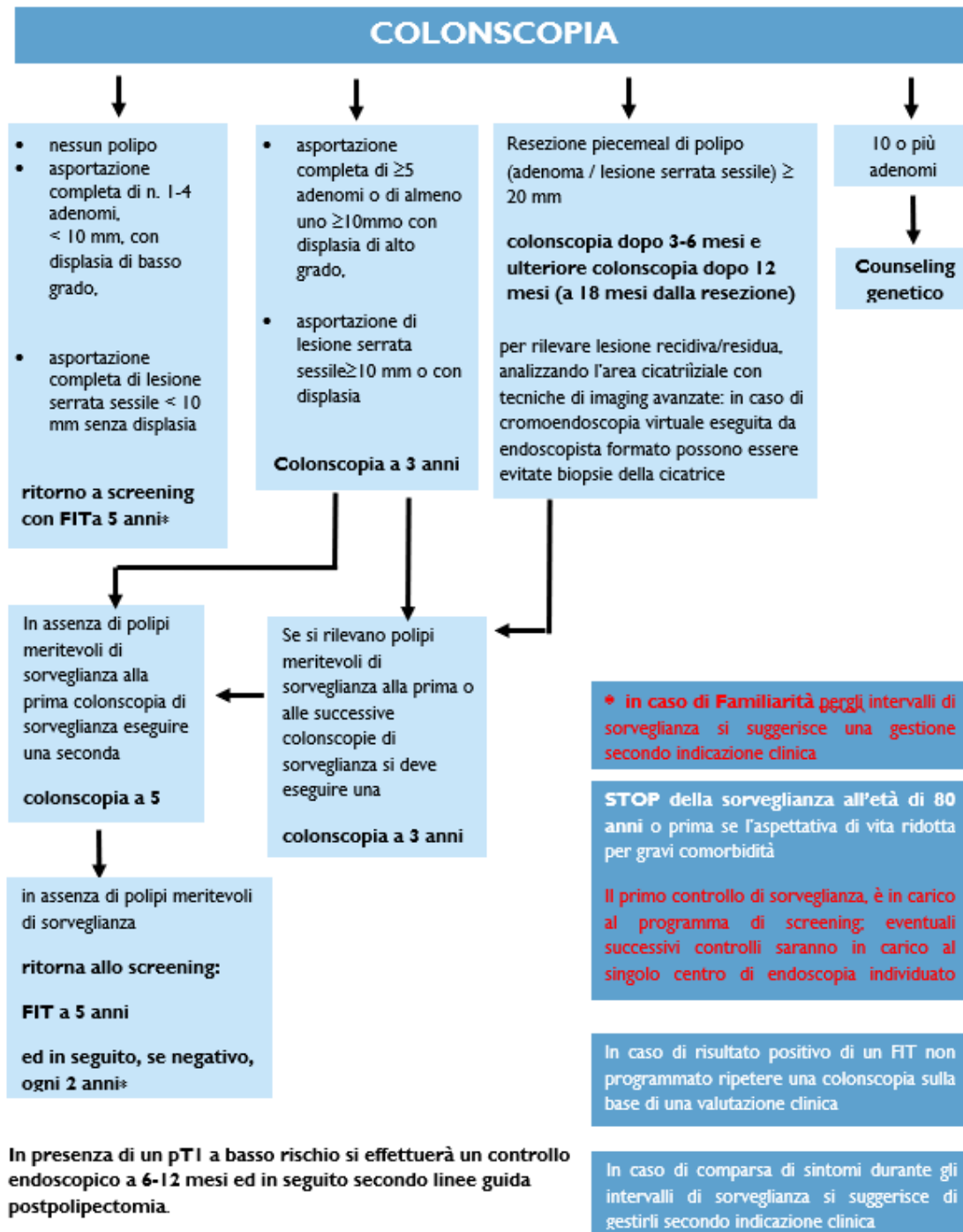
Riguardo ai polipi iperplastici non ci sono evidenze che indichino con certezza la tempistica degli intervalli. Un certo rischio è considerato per i polipi di grandi dimensioni (\geq 10 mm) e per i casi di poliposi iperplastica, soprattutto se localizzati prossimalmente al sigma.

In caso di polipectomia incompleta di singola lesione l’intervallo va valutato caso per caso.

La durata della sorveglianza endoscopica dipende anche dalle condizioni generali del paziente e dalle sue aspettative di vita. La decisione di interrompere il follow-up deve essere condivisa da medico e paziente, si consiglia, comunque, di interrompere la sorveglianza a 80 anni di età.

Per la sorveglianza in presenza di adenomi cancerizzati si rimanda alle schede sulla sorveglianza dopo intervento chirurgico o resezione endoscopica: “Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline”

Flow chart sorveglianza post-polipectomia



- 1) Hassan Cesare et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: ESGE Guideline Update 2020. *Endoscopy* 2020; 52
- 2) van Leerdam Monique E. et al. Endoscopic management of Lynch syndrome and of familial risk of colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy* 2019; 51: 1082-1093

APPENDICE 3- MODALITÀ OPERATIVE PER L'EFFETTUAZIONE DELLA COLONSCOPIA (3A,3B, 3C) INDICAZIONI RELATIVE AL TRATTAMENTO (3D), PROCEDURE PER LA REFERTAZIONE ISTOLOGICA (3E)

3A. PREPARAZIONE INTESTINALE PER LA COLONSCOPIA

Una adeguata preparazione intestinale è fondamentale nella esecuzione della colonscopia di screening in quanto consente una elevata accuratezza diagnostica e sicurezza operativa della metodica. Il grado di pulizia del colon influenza la percentuale di mucosa visualizzata in corso di esame, la percentuale di esami condotti sino al cieco, la capacità di identificare adenomi (adenoma detection rate - ADR) o lesioni del colon e la possibilità di eseguire un esame operativo. La preparazione ideale per la colonscopia dovrebbe svuotare il colon in modo affidabile da ogni materiale fecale, rapidamente, senza alterazioni grossolane o istologiche della mucosa colonica. Dovrebbe essere inoltre economica, priva di alcun fastidio per il paziente, e non dovrebbe determinare alterazioni elettrolitiche o emodinamiche. Sfortunatamente nessuna delle preparazioni attualmente a disposizione rispecchia tutte queste caratteristiche, tuttavia per un adeguato compromesso tra efficacia e sicurezza, la preparazione preferibile è a base di PEG.

Dieta

Il giorno prima della colonscopia raccomandato bere (2 o più litri di acqua, se non controindicato) e di seguire una dieta a basso contenuto di fibre (ossia con una quantità di fibre <10 g/giorno).

Nella tabella 1 viene riportato un elenco degli alimenti concessi e da evitare il giorno prima dell'esame.

TABELLA 1 - Dieta a basso contenuto di fibre da seguire il giorno precedente la colonscopia

TIPO DI ALIMENTI	CONCESSI	DA EVITARE
Latte e latticini	Latte, burro, formaggio, gelato, sorbetto, yogurt (senza semi, frutti di bosco o noci)	yogurt (con semi, frutti di bosco o noci)
Verdure	Tutte le verdure cucinate e senza semi, lattuga, patate senza buccia, brodo di verdura filtrato	Tutte le verdure crude (eccetto la lattuga), verdure fritte, mais, cipolla e buccia di patate
Cibi con proteine	Uova, tofu, carne morbida cotta, pollame e pesce	Legumi, noci, semi, tagli di carne dura o gommosa
Frumento e derivati	Pane/crackers/pasta di farina raffinata, riso bianco	Riso integrale, pasta/pane/crackers di cereali integrali
Frutta	Succhi senza polpa, purea di frutta in scatola senza buccia (eccetto ananas), mela sbucciata, banana o melone	Tutta la frutta (fatta eccezione per mela sbucciata, banana e melone) frutta secca, succo di prugna
Bevande	Caffè, tè, camomilla, acqua	
Condimenti	Tutti	

Timing per quando eseguire la preparazione intestinale

È raccomandata:

- L'assunzione della preparazione per la colonscopia in due tempi (split-dose bowel preparation), in cui la prima dose deve essere assunta il pomeriggio/sera prima dell'esame e la seconda dose la mattina dell'esame e comunque completata almeno due ore prima della procedura endoscopica
- L'assunzione della seconda dose della preparazione va iniziata entro le 5 ore precedenti la colonscopia e terminata almeno due ore prima della procedura
- Se la colonscopia è programmata nel pomeriggio la preparazione può, in alternativa alla assunzione razionata, essere assunta tutta la mattina dell'esame (same-day bowel preparation).

Tipo di lassativi utilizzati per la preparazione alla colonscopia

È raccomandato l'utilizzo di preparazioni a base di PEG (polyethyleneglycol) ad alto, basso o bassissimo volume o in alternativa l'utilizzo di altre preparazioni non a base di PEG clinicamente validate (tabella 2 e tabella 3).

Le preparazioni a base di PEG e le preparazioni non a base di PEG clinicamente validate presentano tutte la stessa efficacia se assunte con un Timing corretto (split-dose bowel preparation o same-day bowel preparation).

In pazienti a rischio di squilibri elettrolitici la scelta del lassativo va individualizzata.

Farmaci aggiuntivi ai lassativi utilizzati per la preparazione alla colonscopia

Le LLGG non danno indicazione all'uso di routine di farmaci procinetici o alla esecuzione di clisteri evacuativi

L'ESGE suggerisce l'aggiunta alla preparazione intestinale di simeticone, o l'utilizzo di preparazioni contenenti simeticone, in quanto questo contribuisce a migliorare il grado di pulizia intestinale.

Scelta della preparazione intestinale sulla base delle co-morbidità/tipologia di paziente

- a) Soggetti anziani: i pazienti anziani tendono a presentare una preparazione meno adeguata. Non ci sono evidenze sufficienti per raccomandare un tipo di preparazione particolare in questi pazienti. Preparazioni osmoticamente bilanciate a base di PEG sono teoricamente più sicure e vanno privilegiate. L'assunzione della preparazione con modalità frazionata aumenta la compliance del paziente

- b) Popolazioni a rischio (insufficienza renale cronica, scompenso cardiaco o scompenso epatico con ascite): in questi pazienti è consigliabile impiegare preparazioni osmoticamente bilanciate a base di PEG in quanto più sicure.
- c) Pazienti con malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease - IBD): in questi pazienti è raccomandato l'uso di preparazioni intestinali a base di PEG sia ad alto che a basso volume
- d) Pazienti con stipsi cronica: non sono disponibili suggerimenti specifici.

TABELLA 2 - Lassativi intestinali utilizzati per la preparazione alla colonscopia

TIPI DI LASSATIVO	
Alto volume PEG	4 L PEG (polyethilene glycol)
	4 L PEG + simeticone
Basso volume PEG	2 L PEG + simeticone
	2 L PEG + ac ascorbico
	2 L PEG + citrato + simeticone
	2 L PEG e simeticone + bisacodile
Bassissimo volume PEG	1 L PEG + ac ascorbico
Preparazioni NON a base di PEG	Magnesio citrato più picosolfato (MCSP)

TABELLA 3 - Lassativi intestinali utilizzati per la preparazione alla colonscopia^{1,2}

TIPO LASSATIVO	SAFETY
Alto volume PEG (polyethilene glycol)	
4 L PEG	Non raccomandato in caso di scompenso cardiaco (NYHA III o IV)
Basso volume PEG	
2 L PEG + ac ascorbico	Non raccomandato in caso di: - Severa insufficienza renale (creatinina clearance <30 mL/min) - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) - Fenilchetonuria - Favismo
2 L PEG + citrato	Non raccomandato in caso di: - Severa insufficienza renale (creatinina clearance <30 mL/min) - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) - Angina instabile o IMA
2 L PEG + bisacodile	Non raccomandato in caso di scompenso cardiaco (NYHA III o IV) Presenti report di colite ischemica per alte dosi di bisacodile
2 L PEG senza sali	Nessuna controindicazione
Bassissimo volume PEG	
1 L PEG + ac ascorbico	Non raccomandato in caso di: - Severa insufficienza renale (creatinina clearance <30 mL/min) - Scompenso cardiaco (NYHA III o IV) - Fenilchetonuria - Favismo
Preparazioni NON a base di PEG	
Magnesio citrato più picosolfato	Non raccomandato in caso di scompenso cardiaco e ipermagnesemia e severa insufficienza renale - Pazienti a rischio per ipermagnesemia o rabdomiolisi

CONSIDERAZIONI SPECIALI

Inadeguata preparazione intestinale

L'inadeguata preparazione intestinale per la colonscopia può dare esito a mancate diagnosi di lesioni, procedure cancellate, incremento del tempo dell'esame, e nell'aumento dei tassi delle potenziali complicanze.

In uno studio (Ness RM, et al Am J Gastroenterol 2001) che ha esaminato le possibili cause di scarsa preparazione, si è evidenziato sorprendentemente come meno del 20% dei pazienti con scarsa pulizia intestinale non avessero seguito correttamente le istruzioni per un'adeguata preparazione. Fattori predittivi indipendenti di inadeguata preparazione

colica includono: inizio tardivo della colonscopia, impossibilità a seguire le istruzioni per la preparazione, pazienti ospedalizzati, stipsi come indicazione alla colonscopia, uso di antidepressivi triciclici, sesso maschile, storia di cirrosi, ictus, demenza.

Generalmente una scarsa pulizia dopo preparazione con PEG risulta in residui liquidi, più facilmente eliminabili rispetto ad una successiva a preparazione con NaP, costituita più spesso da residui densi e tenacemente adesi alla mucosa. Non ci sono dati pubblicati sulla gestione dei pazienti che ricevono un'inadeguata preparazione per la colonscopia.

Di seguito sono riportate raccomandazioni (tutte di grado D secondo i "Levels of Evidence Scale" secondo Cook et al) sul management di tali situazioni.

Qualora il paziente non abbia effettivamente eseguito la preparazione come prescritto sarebbe ragionevole ripetere la stessa preparazione, ma non entro 24 ore quando si utilizza NaP per il rischio di tossicità.

Se il paziente ha assunto in maniera appropriata la preparazione opzioni ragionevoli includono:

- ripetere la preparazione con un maggiore intervallo di restrizione dietetica con liquidi chiari;
- passare ad una preparazione alternativa ma ugualmente efficace (se il paziente ha eseguito preparazione con PEG, passare a NaP e viceversa);
- aggiungere un altro agente catartico (senna, magnesio citrato, bisacodyl etc..) al regime precedente;
- doppia somministrazione della preparazione in un periodo di due giorni (fatta eccezione per NaP);
- combinazioni di preparazioni differenti (per esempio soluzioni di PEG e NaP).

CONCLUSIONI

- La colonscopia è la tecnica di più diffuso utilizzo per l'ispezione della mucosa del colon.
- La sicurezza e l'efficacia della colonscopia nell'identificare patologie del colon è direttamente dipendente dalla qualità della preparazione intestinale eseguita prima dell'esame.
- Una corretta preparazione deriva dal connubio delle corrette indicazioni mediche con la compliance dei pazienti. Questi preferiscono preparazioni poco voluminose, palatabili, facili da portare a termine ed economiche.
- Medici e pazienti prediligono preparazioni sicure da somministrare alla luce delle comorbidità preesistenti e delle terapie domiciliari in corso.
- Soluzioni di PEG sono tutte accettate e generalmente ben tollerate dalla maggior parte dei pazienti ed i medici sono chiamati a personalizzare la preparazione intestinale per la colonscopia sulla base del profilo di sicurezza dell'agente scelto.
- La preparazione a base di NaP non può essere utilizzata per il rischio di insufficienza renale.
- Molti agenti catartici aggiuntivi sono stati proposti per la preparazione intestinale per la colonscopia, ma rimangono in linea di massima inefficaci e pertanto non possono essere raccomandati per l'uso routinario.
- Infine, l'utilizzo della preparazione intestinale suddivisa in due fasi (regime "Split Dose") da completare almeno due ore prima della colonscopia, si è dimostrato superiore alla classica preparazione in un tempo unico, e come tale dovrebbe essere sempre utilizzata.

BIBLIOGRAFIA

1. Hassan C, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:775-794.
2. Hassan C, et al. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2019. *Endoscopy*. 2019;51:775-794.
3. Spadaccini M et al. Efficacy and Tolerability of High- vs Low-Volume Split-Dose Bowel Cleansing Regimens for Colonoscopy: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020;18:1454-1465
4. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: Prepared by a Task Force From The American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). *GastrointestinalEndoscopy* Volume 63, No. 7 : 2006
5. American College of Gastroenterology Guidelines for Colorectal Cancer Screening 2008 - *Am J Gastroenterol* 2009; 104:739 – 750
6. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline.
7. Hassan C, Bretthauer M, Kaminski MF, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzzello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM; European Society of Gastrointestinal Endoscopy. *Endoscopy*. 2013;45(2):142-50. doi: 10.1055/s-0032-1326186.
8. Johnson DA, Barkun AN, Cohen LB, Dominitz JA, Kaltenbach T, Martel M, Robertson DJ, Boland CR, Giardello FM, Lieberman DA, Levin TR, Rex DK; US Multi-Society Task Force on Colorectal Cancer. Optimizing adequacy of bowel cleansing for colonoscopy: recommendations from the US multi-society task force on colorectal cancer. *Gastroenterology*. 2014 Oct;147(4):903-24.

3B. GESTIONE ANTICOAGULANTI E ANTIAGGREGANTI

La prescrizione di terapie antiaggreganti e soprattutto anticoagulanti è in progressivo aumento; per questi ultimi i dati italiani (AIFA) riportano un incremento di oltre il 30% negli ultimi 10 anni. Il fenomeno incide sulla pratica endoscopica imponendo valutazioni complesse. La decisione di sospendere la terapia deve essere adattata al singolo paziente, bilanciando il rischio cardiovascolare tromboembolico con il rischio di sanguinamento correlato alla procedura (vedi flow chart).

La colonscopia di screening è potenzialmente operativa e la polipectomia deve essere considerata una procedura ad alto rischio emorragico; risulta pertanto fondamentale definire la classe di rischio trombo-embolico sulla base delle comorbidità e dei precedenti anamnestici (valutazione con CHADS2-score). La valutazione deve essere sempre condivisa con il paziente.

L'uso di aspirina (fino a 100 mg.), in assenza di pre-esistenti disordini della coagulazione, non costituisce una controindicazione a procedure endoscopiche, anche operative, nell'ambito della colonscopia; la terapia può essere mantenuta soprattutto se prescritta in profilassi secondaria. In corso di terapia con anticoagulanti orali un INR nel range terapeutico (1.5-2.5), consente di effettuare endoscopie diagnostiche e biopsie.

Oltre l'acido acetilsalicilico (ASA), le tienopiridine e le più recenti ciclopentiltriazolopirimidine sono gli antiaggreganti più utilizzati; la ticlopidina è un farmaco di prima generazione ed il suo impiego si sta riducendo a vantaggio di nuove molecole (clopidogrel, ticagrelor, prasugrel).

Nei pazienti ad alto rischio cardiovascolare con stent coronarici l'interruzione prematura della terapia può comportare la trombosi dello stent, sia precoce (entro 1 mese) che tardiva, eventi associati ad elevata morbilità e mortalità; pertanto in questi casi non è possibile sospendere i farmaci antiaggreganti prescritti. Si potrà comunque effettuare, dopo aver adeguatamente informato il paziente (con sangue occulto positivo), una colonscopia diagnostica per escludere patologia di rilievo, ma sarà necessario rinviare le procedure endoscopiche operative (concordando tempistica e terapia con il cardiologo).

In corso di terapia anticoagulante tradizionale (warfarin o acenocumarolo) si procede a sostituzione temporanea con eparine a basso peso molecolare (EBPM, dosaggio sempre da definire sulla base della funzionalità renale) solo nei soggetti ad alto rischio trombo-embolico; nelle procedure a maggior rischio di sanguinamento si può ipotizzare di ritardare la reintroduzione del farmaco in accordo con il cardiologo.

I nuovi anticoagulanti orali diretti (DOACs o NAO), inibitori del fattore Xa (rivaroxaban, apixaban, edoxaban) e della trombina (dabigatran) presentano indicazioni terapeutiche in espansione e richiedono particolare attenzione per la disponibilità di dati ancora scarsa nella pratica endoscopica. Considerate le favorevoli caratteristiche di farmacocinetica, non richiedono la sostituzione con EBPM.

Le valutazioni posologiche e gli intervalli di sospensione sono sempre comunque da correlare alla funzione renale, soprattutto nei soggetti in età avanzata che presentano comorbidità ed assumono altri farmaci. In situazioni particolari può essere opportuno consultare l'ematologo o il nefrologo di riferimento. Sono oggi disponibili antidoti efficaci, ma ad alto costo e con disponibilità limitata, da riservare a situazioni di emergenza-urgenza e generalmente non previsti in un contesto di elezione-screening.

L'utilizzo della polipectomia con ansa "a freddo" per lesioni <10 mm deve essere incoraggiato perché la letteratura supporta questa tecnica per il ridotto rischio di sanguinamento post polipectomia. Anche il posizionamento di clip risulta costo-efficace, soprattutto in caso di resezione di lesioni >20mm e nel colon destro. La disponibilità di elettrobisturi dedicati all'endoscopia, con impostazioni di correnti standardizzate alla polipectomia e con gestione automatica della corrente di taglio e coagulo, garantisce migliori risultati in termini di rischio emorragico.

Si rinvia alle tabelle allegate per i dettagli operativi nella gestione dei farmaci.

Abbreviazioni

FA = fibrillazione atriale;

EMR= resezione endoscopica della mucosa;

ESD = dissezione endoscopica sottomucosa;

LMWH = low molecular weight heparin;

DOAC: anticoagulanti orali diretti

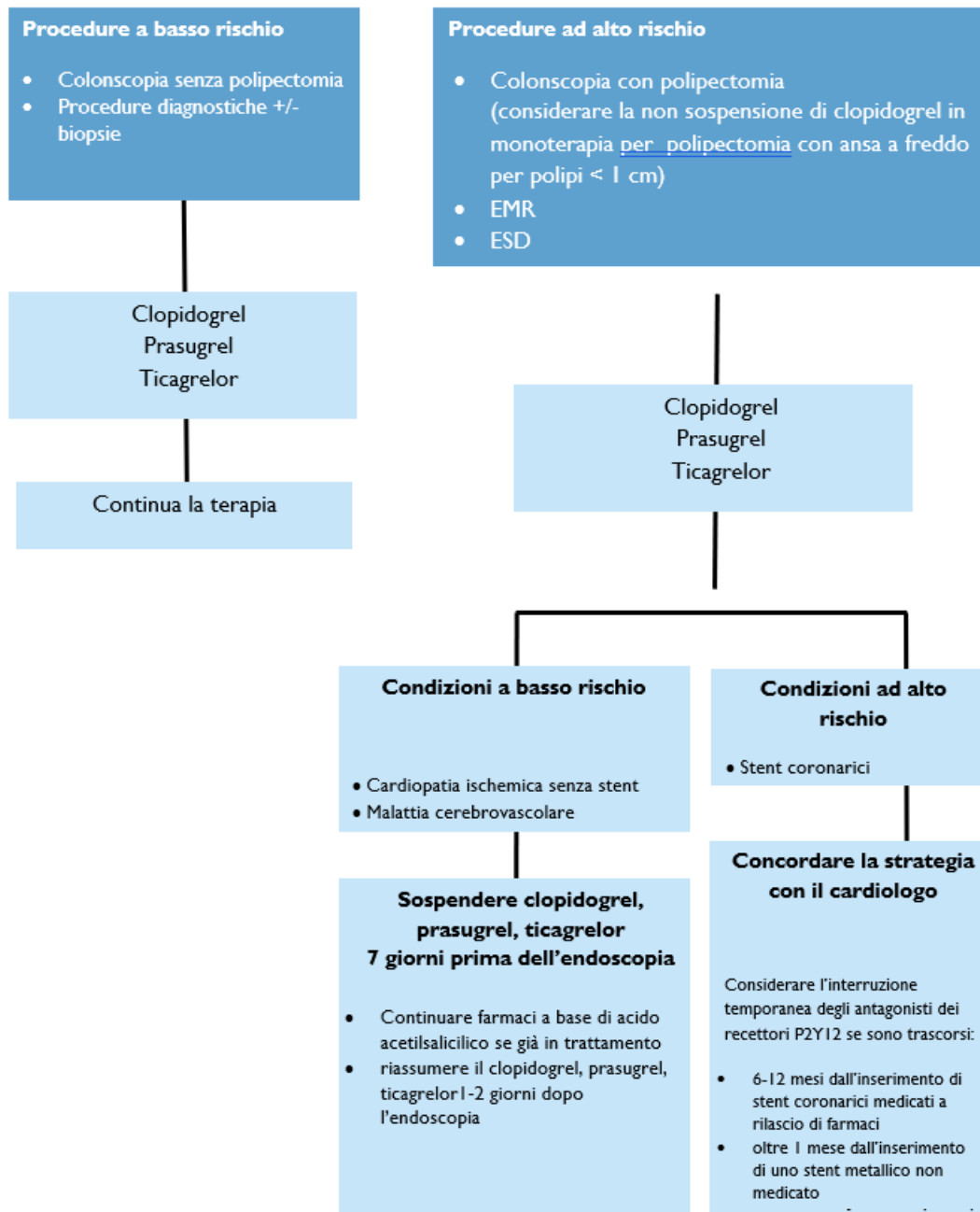
ASA: acidoacetil salicilico

PEG: poliethylenglycole

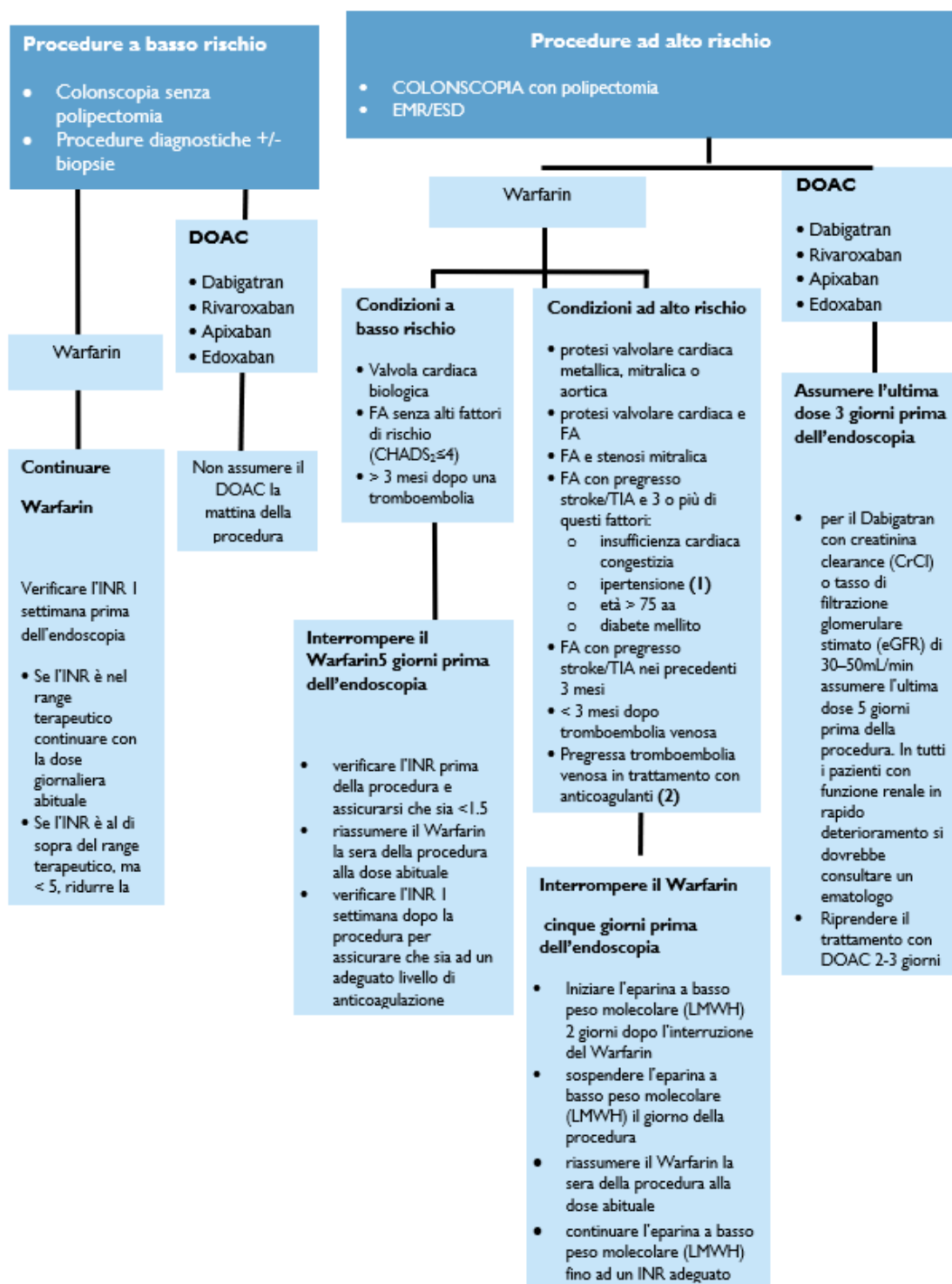
LG: linee guida

TIA = attacco ischemico transitorio

Flow chart - Gestione dei pazienti che devono eseguire una colonscopia in trattamento con antiaggreganti piastrinici antagonisti dei recettori p2y12



Flow chart - Gestione dei pazienti che devono eseguire una colonscopia in trattamento con anticoagulanti



78

(1) Pressione arteriosa >140/90 mm Hg o in trattamento con antipertensivi

(2) Pregressa tromboembolia venosa in trattamento con anticoagulanti e INR "target" attuale 3.5

(3) A seconda del rischio di emorragia e trombosi, considerare l'estensione dell'intervallo per ESD

Tabella riassuntiva gestione peri-operativa dei DOAC

DOAC	Interruzione pre-colonscopia del DOAC					Il giorno della colonscopia	Riassunzione post-colonscopia del DOAC				
	5 giorni prima	4 giorni prima	3 giorni prima	2 giorni prima	1 giorno prima		Resezione e lesione	1 giorno dopo	2 giorni dopo	3 giorni dopo	4 giorni dopo
APIXABAN	A	A	A	NA	NA	Non assumere DOAC	Sì	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A
DABIGATRAN ETEXILATO (CrCL≥50 mL/min)	A	A	A	NA	NA		Sì	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A
DABIGATRAN ETEXILATO (CrCL<50 mL/min)	A	NA	NA	NA	NA		Sì	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A
RIVAROXABAN	A	A	A	NA	NA		Sì	NA	F	F	A
							NO	A	A	A	A

A = assumere il DOAC

NA = NON assumere il DOAC

F = valutazione flessibile su quando riassumere il DOAC

Veitich Andrew et al. Endoscopy in patients on antiplatelet or anticoagulant therapy: British Society of Gastroenterology (BSG) and European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) guideline update

3C.RACCOMANDAZIONI PER LA SEDAZIONE

La colonscopia può essere un esame doloroso e stressante. La sedazione è raccomandata perché riduce il disagio fisico e psicologico, garantisce un'esecuzione più agevole ed accurata della procedura, migliora la compliance del paziente e quindi l'adesione al programma di screening.

Per l'esecuzione della colonscopia può essere utilizzata sia la sedo-analgesia (definita più recentemente anche Sedazione Analgesia Procedurale - SAP), sia la sedazione profonda con propofol, quest'ultima con assistenza anestesiológica.

Nei casi di precedente colonscopia incompleta interrotta per intolleranza del paziente nonostante la sedo-analgesia è raccomandata la sedazione profonda.

Le seguenti indicazioni sono rivolte a personale non-anestesista: in tutte le situazioni gravate da rischi è opportuno richiedere la collaborazione di un anestesista.

Equipaggiamento della sala di endoscopia e requisiti per il personale

Le sale endoscopiche dovrebbero essere dotate di equipaggiamento per la sedazione e per l'emergenza. Oltre all'occorrente per l'accesso venoso, ai farmaci sedativi/analgesici e ai farmaci antagonisti, devono essere disponibili tutti i presidi per il controllo di base e avanzato della saturazione di ossigeno e della pervietà delle vie aeree, i farmaci per l'emergenza, l'occorrente per il monitoraggio dei parametri vitali e il defibrillatore. È necessario che il controllo del corretto funzionamento delle apparecchiature per il monitoraggio e per l'emergenza e della check-list dei farmaci venga eseguito quotidianamente. In genere i centri di endoscopia dove viene eseguita routinariamente la sedazione profonda sono dotati anche di sale di risveglio per permettere adeguati tempi di recupero del paziente. Dal momento che non può essere l'endoscopista ad occuparsene, la somministrazione della sedazione ed il monitoraggio della stessa devono essere affidati a personale sanitario diverso ed opportunamente formato. È pertanto indispensabile che il personale della sala endoscopica a qualsiasi livello sia adeguatamente formato per il monitoraggio del paziente e per la gestione delle eventuali complicanze che qualsiasi grado di sedazione può comportare, soprattutto in presenza di comorbidità, politerapie per altre patologie o particolari condizioni fisiche (ad esempio l'obesità).

Preparazione del paziente

Oltre alle informazioni sui rischi, i benefici e le eventuali alternative dell'esame, al paziente dovrebbero essere fornite informazioni appropriate circa la sedazione/analgesia. Il paziente dovrebbe quindi firmare il consenso alla procedura endoscopica e alla sedazione.

Occorre assicurarsi che il paziente abbia rispettato il digiuno per un tempo che garantisca lo svuotamento gastrico: in generale almeno 6 ore per i solidi e 2 ore per i liquidi. Questa raccomandazione è valida in particolare per i pazienti che assumono la preparazione intestinale per la colonscopia, anche nella formulazione frazionata (split). Utile precisare che l'assunzione del prodotto per la preparazione deve essere conclusa 2 ore prima dell'inizio della procedura. In circostanze in cui lo svuotamento gastrico è compromesso, vanno definite modalità e livello di sedazione/analgesia compatibili col rischio di aspirazione del contenuto gastrico.

Anamnesi

Al fine di ridurre l'incidenza di eventi avversi, prima di procedere alla sedazione-analgesia è necessaria una valutazione complessiva del paziente tendente a rilevare: elementi di rilievo della storia clinica, tollerabilità della posizione supina durante il sonno ed eventuale insorgenza notturna di stridore laringeo o apnee, precedenti esperienze di anestesia o di sedazione-analgesia ed eventuali eventi avversi, terapie farmacologiche in atto, allergie, uso o abuso di sostanze stupefacenti, funzionalità dei principali organi ed apparati (classe ASA aggiornata al 2019).

Durante l'esame obiettivo porre particolare attenzione allo stato anatomico del cavo orale e delle vie aeree (Mallampati score).

Pazienti a rischio per situazioni particolari

In caso di pazienti di difficile gestione o giudicati a rischio di complicanze da sedazione/analgesia (soggetti non collaboranti, grandi obesi, affetti da apnee notturne o gravi patologie respiratorie, cardiovascolari, neurologiche, endocrino-metaboliche o epatorenali) è opportuna richiedere la presenza dell'anestesista.

Accesso venoso

Per la sedazione è sempre necessario posizionare un accesso venoso stabile (ago-cannula) che venga mantenuto fino al completo recupero psicomotorio e del coordinamento spazio-temporale.

Rilevazione dei parametri vitali e monitoraggio del paziente

Al fine di rendere immediatamente disponibili tutte le informazioni utili a identificare la causa di un evento avverso, livello di coscienza, ventilazione, ossigenazione e emodinamica devono essere rilevati a intervalli regolari prima e dopo la procedura, all'atto della dimissione e ripetutamente quando le condizioni cliniche lo richiedano.

Si raccomanda:

1. Rilevazione dei valori basali di frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistemica.
2. Controllo automatico continuo della frequenza e della saturazione di ossigeno (pulsiossimetria), controllo periodico della pressione arteriosa sistemica

3. Monitoraggio ECG in pazienti con importanti fattori di rischio cardiovascolari, quando si eseguano procedure a maggiore invasività, complessità e durata.

Per ogni tipo di rilevazione, vanno attivati e settati opportunamente gli allarmi di minima-massima e di evento critico. Il controllo delle funzioni vitali deve essere preferibilmente effettuato da personale diverso dall'operatore, adeguatamente formato e addestrato.

Farmaci per la sedazione/analgesia

La sedo-analgesia è effettuata mediante somministrazione e.v. di una benzodiazepina (Midazolam) e/o un oppioide (Petidina o Fentanyl). I loro effetti possono essere ridotti o annullati da antagonisti specifici.

Vediamo le caratteristiche dei farmaci utilizzati nella sedo-analgesia:

- **Midazolam:** è una benzodiazepina imidazolica a breve durata d'azione, con emivita plasmatica di 2-3 ore. Possiede proprietà ansiolitiche, ipnotiche, amnesiche e miorilassanti. Dopo somministrazione e.v. inizia ad agire nell'arco di 2-3 minuti e raggiunge il picco di efficacia in 4-5 minuti. Si distribuisce ai tessuti rapidamente e ha una breve durata d'azione, pari a 15-80 minuti. La clearance è ridotta negli anziani, negli obesi e in chi ha un deficit della funzione renale o epatica. Nei pazienti affetti da insufficienza renale aumenta la quota non legata con conseguente aumento degli effetti centrali, per cui è necessario ridurre il dosaggio. I potenziali eventi avversi sono depressione respiratoria, in particolare se impiegato in associazione con oppioidi o in bolo rapido, ipotensione e agitazione paradossa, soprattutto nelle fasce estreme d'età. Gli effetti sedativi si ottengono con dosi inferiori nei pazienti di età superiore ai 70 anni per la maggiore sensibilità agli effetti centrali del farmaco. La dose abituale è di circa 0.05-0.07 mg/kg in bolo endovenoso titolando sull'effetto ottenuto. Inoltre, in considerazione dell'emivita (90-150 min), il paziente non presenta in genere un rapido e completo recupero della coscienza, motivo per cui in alcuni casi può essere richiesto il ricorso all'antagonista specifico, il Flumazenil.
- **Petidina (o Meperidina):** oppiaceo di sintesi, esercita gli stessi effetti analgesici, emetici e depressivi respiratori della morfina, ma è più liposolubile. Viene somministrato diluito e lentamente per via endovenosa a dosaggi compresi tra 0.5 a 1 mg/kg. Ha un'emivita di eliminazione di 60-90 min. e una durata d'azione di circa 45 min. Gli effetti collaterali più frequentemente riportati sono l'ipotensione ortostatica e le allucinazioni. È antagonizzabile dal naloxone.
- **Fentanyl:** possiede effetto analgesico 50 volte superiore alla morfina, agisce molto rapidamente dopo somministrazione e.v. o i.m. (3-5 minuti) grazie all'elevata lipo-solubilità e possiede una durata d'azione di circa 30-45 minuti. Si lega in elevata percentuale alle proteine plasmatiche e subisce una significativa ridistribuzione tissutale per cui la velocità di eliminazione è piuttosto variabile; ha un'emivita di circa 45 minuti. Conserva gli stessi effetti collaterali degli altri oppiacei. La dose analgesico-ipnotica è circa 0.1 mg/kg da somministrare in bolo lento. Ha un'emivita di circa 45 minuti.
- **Flumazenil:** è una imidazo-benzodiazepina che si comporta come un antagonista competitivo. Si lega infatti al recettore per il quale ha elevata affinità spiazzando gli agonisti ed è sprovvisto di attività farmacologica propria. Viene utilizzato per antagonizzare l'azione depressiva sul sistema nervoso centrale, sulla funzione neuromuscolare e su quella respiratoria causate dalle benzodiazepine. La comparsa dell'effetto terapeutico dopo somministrazione e.v. si manifesta entro 1-2 minuti ed ha una durata variabile da 1 a 4 ore. Il metodo di somministrazione consiste nel frazionamento della dose in una serie di piccoli boli da somministrare in successione fino al raggiungimento dell'effetto desiderato o della dose massima raccomandata. Si consiglia di iniziare con una dose di 0,2-0,3 mg somministrati endovena lentamente, in 15-30 secondi. Qualora entro un minuto il paziente non dia segni di ripresa di coscienza può essere iniettata una seconda dose di 0,1 mg e, se necessario, dosi successive di 0,1 mg ogni minuto fino a raggiungere una dose totale di 2 mg. Nei soggetti che, dopo un'iniziale ripresa, tornano a presentare sonnolenza, è possibile somministrare una fiala da 0,5 mg in flebo in circa un'ora. La velocità della perfusione naturalmente sarà sempre adeguata alla risposta individuale.
- **Naloxone:** è un antagonista selettivo degli oppioidi, privo di attività intrinseca e quindi non causa effetti morfino-simili o effetti collaterali se somministrato in assenza di agonisti. È efficace anche nell'antagonizzare la disforia, le allucinazioni e tutti gli effetti caratteristici più severi degli oppioidi (depressione respiratoria, coma e/o convulsioni).. La normale dose iniziale di naloxone va da 0,4 a 2 mg. Nel caso in cui non si rilevino effetti negativi, si può ripetere tale dose ogni 2 - 3 minuti fino all'annullamento della depressione respiratoria o al risveglio.
- **Remimazolam:** è una benzodiazepina il cui uso clinico in Europa è stato approvato nel 2020. Il remimazolam è caratterizzato da una "ultra-short-acting", ossia da una rapida entrata in azione (1-2 min) e da una rapida ripresa (8-40 minuti) conseguente alla celere metabolizzazione in metaboliti inattivi da parte delle esterasi tissutali. Il grado di sedazione associato all'utilizzo del remimazolam è maggiore rispetto al midazolam ed è comparabile a quello ottenuto con il propofol, usato per la sedazione profonda. Rispetto a quest'ultimo il remimazolam presenta un maggiore profilo di sicurezza in quanto associato ad un minore rischio di complicanze cardiovascolari ed ad un minore rischio di depressione respiratoria. La dose consigliata è di 0.2 mg/kg che può essere ridotta a 0.15 mg/kg nel paziente anziano o con compromissione della funzione epatica. Analogamente al midazolam, l'antagonista del remimazolam è il flumazenil.

Gestione farmacologica della sedo-analgesia

Per ridurre il rischio di iniziale depressione respiratoria il Midazolam od il Remimazolam e l'oppioide dovrebbero essere somministrati a distanza di qualche minuto iniziando con l'oppioide, a più lento inizio di azione rispetto alla benzodiazepina.

Una volta verificato l'inizio dell'effetto dell'oppioide, è necessario personalizzare la dose di Midazolam o di Remimazolam frazionando il farmaco in piccoli boli, con una posologia non fissa e non tarata sul peso corporeo del paziente, ma sulla risposta clinica (raggiungimento di disartria, diplopia, ptosi palpebrale).

In generale, secondo gli standard di qualità, la dose massima consigliata di Petidina o Fentanyl non dovrebbe superare rispettivamente 50 mg e 100 mcg nei pazienti <70 aa e 25 mg e 50 mcg nei pazienti >70 aa, mentre la dose di Midazolam non dovrebbe eccedere i 5 mg in pz <70 anni di età e i 2,5 mg in pz >70 aa.

La dose di Remimazolam raccomandata in pz <65 anni è di 5 mg da somministrare in un minuto, con a seguire, se necessario, dosi aggiuntive di 2.5 mg. In pz >65 anni, con ASA-PS score di III/IV o con peso <50 Kg la dose di induzione raccomandata è di 2.5-5 mg e le dosi aggiuntive sono di 1.25-2.5 mg.

Naturalmente, ogni paziente presenta una sensibilità e una risposta soggettiva ai farmaci, soprattutto alle benzodiazepine. Per tale motivo la dose dei farmaci va adattata individualmente. La dose complessiva dovrà quindi essere ridotta in caso di pazienti affetti da insufficienza renale o epatica o da patologie respiratorie, mentre in caso di pazienti che fanno uso abituale di benzodiazepine o soggetti giovani con elevato stato di ansia gli effetti sedativi del farmaco potrebbero comparire solo a dosaggi più elevati di quelli consigliati.

Nonostante esista la possibilità di utilizzare il Flumazenil per antagonizzare l'effetto del Midazolam e del Remimazolam e del Naloxone per antagonizzare l'effetto degli oppioidi, non bisogna considerare gli antagonisti un compenso agli eccessi di sedazione, una garanzia contro la depressione respiratoria o un sostituto dell'osservazione diretta. Uno dei criteri di qualità della sedazione in colonscopia è infatti un utilizzo assente o ridotto di questi farmaci.

Monitoraggio della sedo-analgesia

Durante tutta la fase della sedazione e del risveglio devono essere attentamente monitorizzati il grado di coscienza del paziente, l'emodinamica, la ossigenazione e la ventilazione.

Livello di coscienza

Verificare con periodicità ravvicinata presenza e congruità di risposta a comandi verbali (aprire gli occhi, stringere la mano o eseguire un respiro profondo) impartiti con tono di voce normale, a meno che non si tratti di pazienti non collaboranti o affetti da ipoacusia.

In assenza di contatto verbale e di risposta agli stimoli tattili, sospendere le manovre endoscopiche, non necessariamente estrarre lo strumento e tempestivamente provvedere ad assicurare la pervietà delle vie aeree, assistere la ventilazione, ossigenare, ed eventualmente antagonizzare gli effetti depressivi respiratori dei farmaci sedativi e/o analgesici.

Emodinamica

Di routine dovrebbe essere eseguito il monitoraggio di frequenza cardiaca e pressione arteriosa sistemica. Il monitoraggio con elettrocardiogramma (ECG) è consigliato in pazienti a rischio specifico. Vagolitici e vasocostrittori dovrebbero essere disponibili per antagonizzare una eventuale sincope vaso-vagale.

Ossigenazione

Quanto più precoce è il riconoscimento di ipossiemia, tanto più basso è il rischio di arresto cardiaco, di danni cerebrali irreversibili o decesso. Il monitoraggio pulsossimetrico misura la SaO₂ indipendentemente dal colorito della cute, dalla concentrazione di emoglobina e dalle condizioni ambientali di illuminazione, identificando un episodio ipossiémico prima di altri segni clinici. La pulsossimetria integra ma non sostituisce il monitoraggio della ventilazione. In tutti i soggetti giudicati a rischio, e specificamente in presenza di asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva (BPCO), tabagismo, processi flogistici o malformativi a carico delle vie aeree superiori, cardiopatie, obesità, sleep apnea, è indicato abbinare una supplementazione di ossigeno mediante cannula nasale.

Ventilazione

Una depressione respiratoria da farmaci sedativi e/o analgesici è la causa prima di morbidità e mortalità da indagini endoscopiche: il monitoraggio della ventilazione attenua il rischio di complicanze gravi.

Flumazenil e naloxone antagonizzano in maniera competitiva la depressione respiratoria indotta dai corrispondenti agonisti, ma per la legge di azione di massa l'insorgenza può essere relativamente lenta e la durata non sufficiente a prevenire una risedazione.

Per un corretto controllo della ventilazione si raccomanda:

1. Osservazione diretta dell'attività respiratoria ed eventuale auscultazione stetoscopica periodica del torace
2. Se il paziente russa, sollevare la mandibola ed iperestendere la testa
3. Antagonizzare una eventuale depressione respiratoria con flumazenil se prevale l'ipoventilazione, con naloxone se domina la bradipnea, con entrambi i farmaci se i due fatti coesistono
4. Controllare la ventilazione anche dopo il completamento dell'indagine endoscopica
5. Tenere in debito conto il rischio di risedazione dopo somministrazione di antagonisti

Dimissibilità

Al fine di ridurre i rischi di depressione cardio-respiratoria, una volta cessata l'osservazione è raccomandato:

1. Verificare la persistente stabilità di parametri vitali, livelli di vigilanza, orientamento temporo-spaziale e coordinamento psicomotorio (Aldrete score).
2. Prolungare il periodo di osservazione qualora siano stati somministrati flumazenil e/o naloxone.
3. Avvertire il paziente della possibile persistenza per diverse ore di effetti residui dei farmaci utilizzati per la sedazione/analgesia sulle funzioni intellettive.
4. Fornire divieto scritto di guida di auto-motoveicoli per le 12 ore successive all'esame
5. Fornire al paziente informazioni scritte sulle ulteriori precauzioni da adottare, e un riferimento telefonico a cui rivolgersi in caso di necessità.

L'utilizzo del propofol da parte di operatori non anestesisti specificatamente formati, nonostante esistano evidenze scientifiche internazionali ed europee ed anche positive esperienze italiane in contesti locali, attualmente non è previsto; in ambito di screening il farmaco rimane di esclusiva competenza anestesilogica e quindi non viene trattato in questa sezione.

bibliografia

1. Linee Guida Società Italiana Anestesia Analgesia Rianimazione e Terapia Intensiva (<http://www.siaarti.it/>)
2. Analgo-sedazione in endoscopia digestiva. Verso un approccio multidisciplinare per la qualità e la sicurezza: la posizione inter-societaria SIAARTI-SIED – documento congiunto 2020
3. Linee Guida per la sedazione in endoscopia digestiva, Società Italiana di Endoscopia Digestiva - GP SIED rev. 2006
4. European Curriculum for Sedation Training in Gastrointestinal Endoscopy: Position Statement of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA) Endoscopy 2013
5. Guidelines for sedation and anesthesia in GI endoscopy – ASGE Standard of Practice committee, GIE 2018
6. Implementation of the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastroenterology and Endoscopy Nurses and Associates (ESGENA): sedation training course in a regular endoscopy unit. - Endoscopy 2020
7. Sedation practices for routine gastrointestinal endoscopy: a systematic review of recommendations, Dossa et al., BMC Gastroenterology 2021.
8. Dahiya DS et al. Remimazolam for sedation in gastrointestinal endoscopy: a comprehensive review. World J GastrointestEnosc 2024
9. Lee JM et al. Remimazolam, a novel drug, for safe and effective endoscopic sedation. Clinical Endoscopy 2025
10. Sidhu R et al. British Society of Gastroenterology guidelines on sedation in gastrointestinal endoscopy. Gut 2024

3D. INDICAZIONI RELATIVE AL TRATTAMENTO

Il trattamento delle lesioni individuate attraverso l'esame di secondo livello avviene per:

- Polipectomia per via endoscopica
- Intervento chirurgico (laparoscopico o tradizionale)

Polipectomia per via endoscopica

La colonscopia con polipectomia per via endoscopica viene eseguita in regime ambulatoriale tranne nei casi in cui, in particolari condizioni cliniche del paziente o tipologia delle lesioni, sia necessario eseguirla in regime di day-hospital o degenza ordinaria.

Il pezzo bioptico e/o i polipi prelevati vengono inviati all'esame istologico con le modalità previste dal protocollo (6E - Procedure operative per la refertazione istologica). L'esame istologico viene effettuato dal servizio di anatomia patologica di riferimento.

Durante l'esecuzione della colonscopia è prevista l'escissione contestuale dei polipi secondo il seguente schema:

- a. **micropolipi (1-5 mm):** asportazione contestuale
- b. **polipi >5 mm:** polipectomia contestuale
- c. **molteplici polipi (>3):** polipectomia fino alla completa bonifica secondo una schedula che dipende dal singolo professionista e dal singolo caso, di cui comunque bisogna lasciare traccia sul sistema informativo (n. di lesioni e n. di sedute utilizzate per bonifica)
- d. **polipi di dimensioni >20 mm o la cui asportazione è tecnicamente complessa** possono essere rinviati ad una seduta successiva oppure inviati ad un centro di endoscopia avanzata collocato di norma presso il centro di trattamento chirurgico

In caso di incompleta rimozione del polipo si dovrebbe procedere alla rimozione totale attraverso ulteriori tentativi endoscopici o all'asportazione chirurgica.

APPENDICE 4-REFERTO ISTOPATOLOGICO – colonscopia

Questo documento si riferisce alla diagnosi anatomo-patologica dei campioni biotici relativi alle biopsie e/o polipectomie effettuate durante una colonscopia al fine di identificare le lesioni invasive e i suoi precursori.

La diagnosi anatomo-patologica fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche, biologiche e genetiche delle lesioni fondamentali per la scelta del percorso terapeutico e/o del follow-up.

L'invio del materiale prelevato in corso di colonscopia al laboratorio di Anatomia Patologica deve essere tempestivo per evitare degradazione delle macromolecole (proteine ed acidi nucleici) in esso contenuti e consentire una corretta valutazione delle colorazioni immunoistochimiche e delle indagini molecolari che devono essere effettuate sul tessuto a scopo terapeutico.

Il materiale viene inviato in contenitori contenenti formalina tamponata al 10% con etichetta sulla parete esterna del contenitore (mai sul tappo) su cui vengono scritti i dati anagrafici del paziente e la sede del prelievo.

I campioni devono essere accompagnati da una richiesta di esame istologico che deve includere le seguenti informazioni:

1. dati anagrafici;
2. reparto di provenienza,
3. descrizione del tipo di prelievo (materiale inviato): biopsia/polipectomia/mucosectomia/dissezione sottomucosa endoscopica
4. sede anatomica del prelievo e dimensioni della lesione
5. notizie cliniche e dati anamnestici salienti per correlazione clinico-patologica ed eventuali precedenti esami istologici
6. esami di laboratorio e referti radiologici significativi
7. data e firma leggibile del medico richiedente

Il referto anatomo-patologico del materiale prelevato durante una colonscopia è costituito da una **descrizione macroscopica** e da una **descrizione microscopica/diagnosi istopatologica** effettuata al microscopico ottico.

Descrizione macroscopica:

- 1) frammenti biotici: descrizione del numero dei frammenti e dimensioni complessive espresse in millimetri o centimetri
- 2) polipectomia: dimensioni del polipo e sue caratteristiche (aspetto polipoide/sessile; presenza del peduncolo; identificazione margine di exeresi)/orientamento su supporto solido.

Campionamento:

- **lesioni peduncolate:** sezioni che passano per la lesione e il peduncolo e devono comprendere il margine di exeresi. Il materiale deve essere tutto incluso.
- **lesioni sessili o non polipoidi:** identificazione margine profondo con china e sezioni per asse corto. Il materiale deve essere tutto incluso.

Descrizione microscopica:

- 1) I tumori epiteliali benigni e i loro precursori **vengono refertati in accordo con la WHO Classification dei tumori del colon e retto (utilizzando classificazione WHO vigente- attualmente V edizione).**
- 2) **Gli adenomi che presentano infiltrazione della sottomucosa (pT1sec. AJCC2017)** attraverso il superamento completo della muscolaris mucosae vengono definiti **“adenomi cancerizzati”** e presentano un potenziale metastatico linfonodale, ematogeno e ricorrenza loco-regionale e, pertanto, devono essere refertati considerando parametri istologici che orientano la programmazione delle successive scelte terapeutiche:

Adenocarcinoma del colon-retto infiltrante la tonaca sottomucosa (pT1sec. AJCC2017) insorto su adenoma*

Caratteri istopatologici prognostici:

- istotipo sec. WHO .
- grado di differenziazione: basso o alto sec. WHO.
- invasione venosa: assente/presente **
- invasione linfatica: assente/presente **
- stato margine di exeresi: indenne (negativo) /infiltrato (positivo)***
- *tumor budding*: Bd1-2-3 (sec. ITBCC 2017)
- *poorly differentiated clusters*: G1-2-3 (sec. Ueno 2008)

Parametri della microstadiazione:

- rapporto adenoma/adenocarcinoma
- profondità di infiltrazione sottomucosa
- ampiezza infiltrazione sottomucosa

– livello di Huggitt/ Kikuchi

Tutti gli adenomi cancerizzati vanno sottoposti a caratterizzazione immunofenotipica per l'attribuzione al sottogruppo pMMR (proficientMisMatchRepair) o dMMR (deficientMisMatchRepair) (vedi specifiche nel gruppo 3 / tumori epiteliali maligni)

*La neoplasia intramucosa (pTis) non ha potenziale biologico metastatico

** Le immunocolorazioni per Pan-Citocheratine, CD34, Podoplanina sono di supporto per la valutazione della linfoangioinvasione mentre la Desmina per differenziare l'infiltrazione dalla pseudoinfiltrazione.

*** Viene considerato positivo un margine in cui: 1) la neoplasia è distante meno di 1 mm dal margine di exeresi; 2) la neoplasia è identificata sulla banda di elettrofolgorazione.

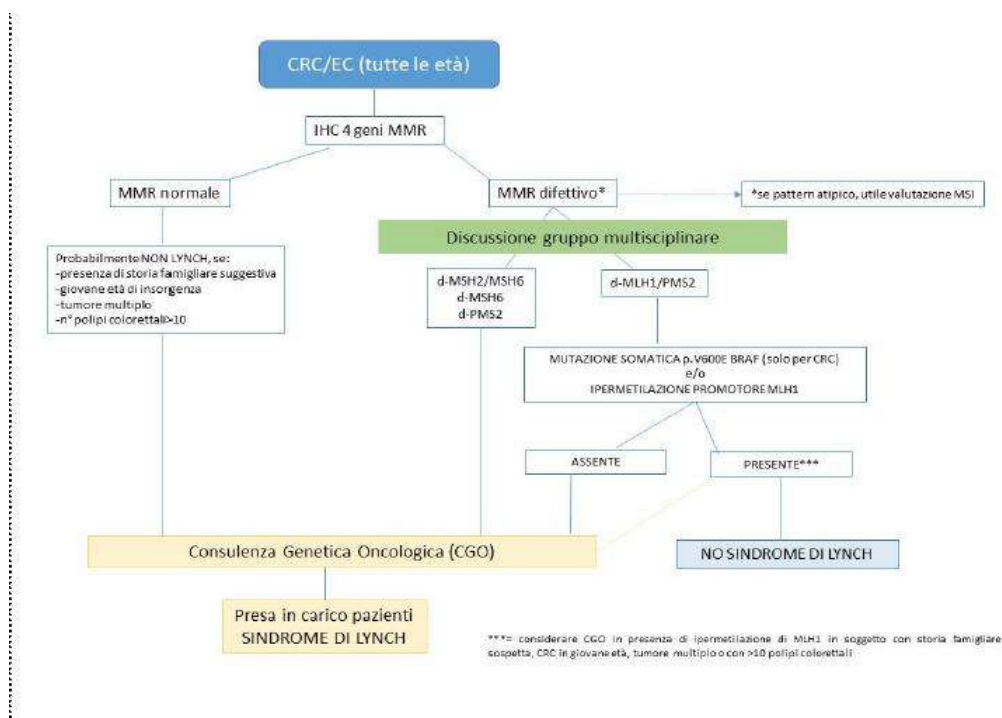
L'asportazione della neoplasia in frammenti (*piecemeal*) impedisce la valutazione del margine di exeresi.

Tutte le diagnosi di adenoma cancerizzato vanno visionate da almeno due patologi che compaiono in co-lettura. Per i casi di complessa interpretazione si raccomanda una visione collegiale oppure un controllo di qualità esterno.

3) I tumori epiteliali maligni **vengono refertati in accordo con la WHO Classification dei tumori del colon e retto (utilizzando classificazione WHO vigente- attualmente V edizione).**

I campioni pertinenti ad adenocarcinoma vanno sempre sottoposti a *caratterizzazione immunofenotipica* per l'attribuzione al sottogruppo pMMR (proficientMisMatchRepair) o dMMR (deficientMisMatchRepair) attraverso lo studio dell'espressione delle proteine del MisMatchRepair (MMR) MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6 tramite colorazione immunoistochimica; oppure valutazione molecolare della MSI (MSI-MicroSatelliteInstability) o MSS (MicroSatelliteStability) tramite tecnica di amplificazione con PCR (polymerase chain reaction).

Nel caso di negatività per MLH1 e PMS2 (d-MLH1/PMS2), al fine di escludere dal percorso genetico della sindrome di Lynch i CCR MSI sporadici, va effettuato test somatico per la determinazione della mutazione p.V600E di *BRAF*. Nei CCR negativi per la mutazione *BRAF* si deve procedere poi all'analisi di metilazione del promotore del gene *MLH1*. (*Linee guida AIOM 2022*).



Adeguatezza del campione biotipico

Un campione è considerato inadeguato per tali indagini con un numero di cellule neoplastiche < 50.

Va sottolineato che, in considerazione del fatto che oltre alla valutazione per MMR possono essere necessarie ulteriori indagini molecolari, **il campionamento biotipico deve essere costituito da almeno 6 frammenti** (European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) - Guideline 2021)

NOTA BENE:

I caratteri istopatologici prognostici e i parametri della microstadiazione devono essere commentati e valutati sempre in sede MDT per la valutazione del rischio (basso o alto rischio) al fine del "management" del polipo cancerizzato.

BIBLIOGRAFIA:

1. Recommendations for reporting tumor budding in colorectal cancer based on the International Tumor Budding Consensus Conference (ITBCC) 2016. *Modern Pathology* (2017) 30, 1299–1311
2. WHO Classification of Tumours Editorial Board. Digestive system tumours. Lyon (France): International Agency for Research on Cancer; 2019. (WHO classification of tumours series, 5th ed.; vol. 1).
3. Histological grading of colorectal cancer: a simple and objective method. Ueno H, Mochizuki H, Hashiguchi Y et al. *Ann. Surg.* 2008; 247; 811–818.
4. Management of the malignant colorectal polyp: ACPGBI position statement. J. G. Williams, R. D. Pullan, J. Hill, P. G. Horgan, E. Salmo, G. N. Buchanan, S. Rasheed, S. G. McGee and N. Haboubi. doi:10.1111/codi.12262
5. College of American Pathologists: Protocol for the Examination of Resection Specimens From Patients With Primary Carcinoma of the Colon and Rectum Version: Colon and Rectum Resection. February 2020
6. ROYAL COLLEGE OF PATHOLOGISTS dataset for histopathological reporting of colorectal cancer September 2018.
7. Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations. Quirke P, Risio M., Lambert R, von Karsa L, Vieth M. *Virchows Arch* (2011) 458: 1-19
8. AIOM Edizione Gennaio 2022: Raccomandazioni per l'implementazione del test universale su carcinomi colorettali ed endometriali per l'identificazione della Sindrome di LYNCH.
9. European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) - Guideline Endoscopy 2021

APPENDICE 5A -REFERTO ISTOPATOLOGICO - DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA POST CHIRURGICA

Questo documento si riferisce alla diagnosi anatomico-patologica delle neoplasie epiteliali maligne primitive ad origine dall'epitelio colico (adenocarcinomi) su campione chirurgico.

La diagnosi anatomico-patologica fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche biologiche e genetiche della neoplasia colorettale. Queste informazioni contribuiscono alle scelte terapeutiche, la prognosi ed al monitoraggio della terapia.

Il referto anatomico-patologico di un campione chirurgico colorettale è costituito da una descrizione macroscopica del materiale inviato e da una descrizione microscopica/diagnosi istopatologica effettuata al microscopico ottico.

1) Invio del campione operatorio chirurgico

L'invio del campione chirurgico al laboratorio di Anatomia Patologica deve essere tempestivo per evitare degradazione delle macromolecole (proteine ed acidi nucleici) in esso contenuti i quali sono fondamentali per una corretta valutazione delle colorazioni immunoistochimiche e delle indagini molecolari che devono essere effettuate sul tessuto a scopo terapeutico.

L'invio può avvenire: a) in liquido fissativo (formalina 10% tamponata) entro 24 ore dall'intervento; b) in assenza di liquido fissativo (a fresco entro 30 minuti; sottovuoto e refrigerato entro 24 ore).

Il campione chirurgico deve essere accompagnato da una richiesta di esame istologico che deve includere le seguenti informazioni:

- a) dati anagrafici;
- b) informazioni cliniche di interesse oncologico (terapie neoadiuvanti; metastasi a distanza; altre neoplasie maligne in anamnesi; familiarità);
- c) eventuali esami molecolari già effettuati sul campione biotico;
- d) sede anatomica della neoplasia;
- e) procedura chirurgica adottata per la resezione (colectomia totale; proctoclectomia; emicolectomia destra; emicolectomia destra allargata; resezione segmentaria del trasverso; emicolectomia sinistra; sigmoidectomia, resezione anteriore (alta, bassa); procedura di Hartmann; resezione addominoperineale.

2) Descrizione macroscopica del campione chirurgico:

Descrizione macroscopica del campione

Misurazione

Descrizione e misurazione di tutte le lesioni macroscopicamente visibili con annotazione ove possibile della distanza da punti di repere anatomici (es. in emicolectomia destra distanza dalla valvola ileo-cecale)

relazione del tumore con la riflessione peritoneale anteriore (per i tumori rettali)

Aspetto macroscopico della neoplasia (vegetante, ulcerato, a placca, anulare, stenotico, linite)

diametro massimo sul versante luminale

distanza dai margini di resezione

perforazione (pT4)

descrizione di alterazioni non neoplastiche (es. ulcerazioni, diverticoli)

Le neoplasie multiple devono essere descritte singolarmente.

Nella fase di descrizione macroscopica è consigliato l'utilizzo di coloranti per la valutazione dell'integrità della sierosa in corrispondenza della neoplasia e per i margini chirurgici non rivestiti da peritoneo (versante posteriore del colon ascendente e discendente, margine circonfenziale del mesoretto).

Descrizione microscopica/diagnosi istopatologica

Il referto istopatologico include informazioni su:

- istotipo (sec WHO 5th ed)
- grado di differenziazione (basso/ alto sec WHO 5th ed)
- budding tumorale (ITBCC 2016)
- Poorly differentiated clusters (PDC) sec Ueno 2008
- profondità di invasionetumorale
- invasionelinfo-vascolareintramurale
- invasionevenosaextramurale
- invasioneperineurale
- margini di resezione (distale, prossimale)
- margine radiale: margine di tessuti molli non rivestiti da sierosa (versante posteriore del colon ascendente, discendente e del mesoretto). Il margine è considerato positivo (R1) se la distanza del punto di maggiore infiltrazione della neoplasia (invasione diretta, emboli, depositi tumorali o linfonodi metastatici) è ≤ 1 mm.
- numero di linfonodi esaminati (almeno 12) e numero di linfonodi metastatici (un linfonodo è considerato metastatico se contiene un'area di carcinoma ≥ 0.2 mm).
- presenza e numero di depositi tumorali (noduli satelliti definiti come noduli di carcinoma discreti macroscopici o microscopici presenti nel tessuto adiposo pericoretale nell'area di drenaggio linfatico del carcinoma primitivo, discontinui rispetto a quest'ultimo, ed in cui non sia evidenziabile un linfonodo residuo, o una struttura vascolare e/o neurale).

Stadiazione del carcinoma coloretale (sec AJCC 2017 VIII ed)

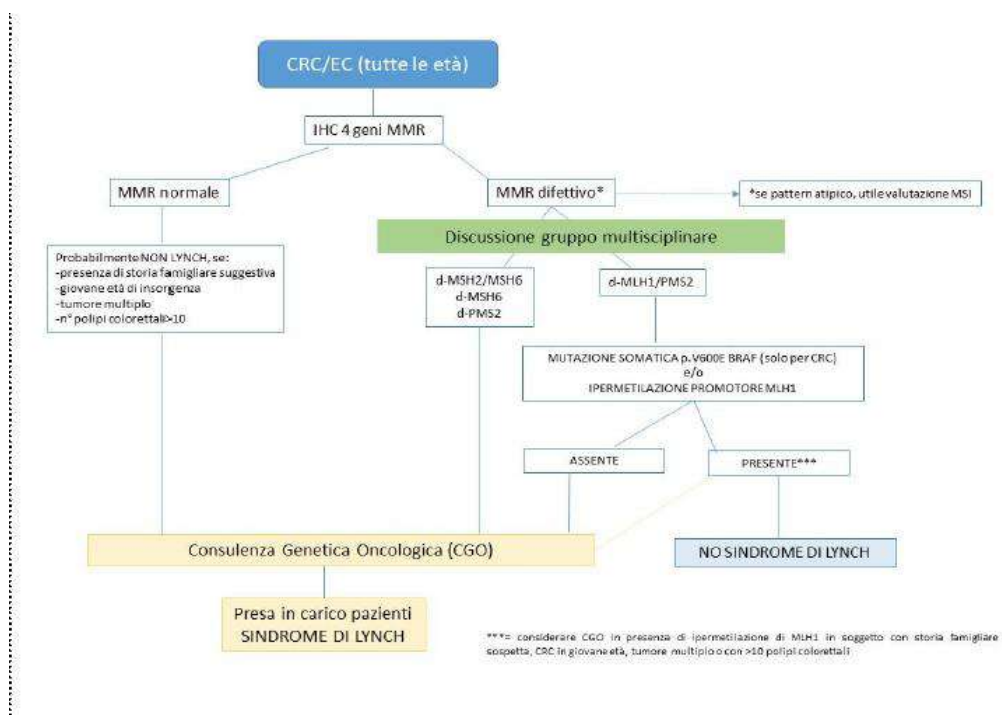
- pT, tumore primitivo
- pTx Tumore primitivo non valutabile
- pT0 Nessuna evidenza di tumore primitivo
- pTis Carcinoma in situ (comprende le neoplasie intra-epiteliali e intra-mucose)
- pT1 Tumore che invade la sottomucosa
- pT2 Tumore che invade la muscolare propria
- pT3 Tumore che invade la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non peritonealizzati
- pT4 Tumore che invade direttamente altri organi o strutture o/e perfora il peritoneo viscerale
 - pT4a Tumore che perfora il peritoneo viscerale
 - pT4b Tumore che invade direttamente altri organi o strutture

Il prefisso "m" indica la presenza di tumori primari multipli in una singola sede (mpT1).

- pN, linfonodi regionali
 - pNx Linfonodi regionali non valutabili
 - pN0 Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
 - pN1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
 - pN1a metastasi a 1 linfonodo regionale
 - pN1b metastasi a 2-3 linfonodi regionali
 - pN1c deposito/i tumorale/i, cioè tumori satelliti (vedi paragrafo 3 per definizione) senza metastasi nei linfonodi regionali
 - pN2 metastasi in 4 o più linfonodi regionali
 - pN2a metastasi in 4-6 linfonodi regionali
 - pN2b metastasi in 7 o più linfonodi regionali
 - pM, metastasi a distanza
 - M0 assenza di metastasi a distanza

- M1 metastasi a distanza
 - M1a metastasi confinata ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodo/i non regionale/i)
 - M1b metastasi in più di un organo
 - M1c metastasi peritoneali

I campioni pertinenti ad adenocarcinoma vanno sempre sottoposti a *caratterizzazione immunofenotipica* per l'attribuzione al sottogruppo pMMR (proficientMisMatchRepair) o dMMR (deficientMisMatchRepair) attraverso lo studio dell'espressione delle proteine del MisMatchRepair (MMR) MLH1, PMS2, MSH2 e MSH6 tramite colorazione immunoistochimica; oppure valutazione molecolare della MSI (MSI-MicroSatelliteInstability) o MSS (MicroSatelliteStability) tramite tecnica di amplificazione con PCR (polymerase chain reaction). **Nel caso di negatività per MLH1 e PMS2 (d-MLH1/PMS2)** al fine di escludere dal percorso genetico della sindrome di Lynch i CCR MSI sporadici, va effettuato test somatico per la determinazione della mutazione p.V600E di *BRAF*. Nei CCR negativi per la mutazione *BRAF* si deve procedere poi all'analisi di metilazione del promotore del gene *MLH1*. (Linee guida AIOM 2022).



Un campione è considerato inadeguato per tali indagini con un numero di cellule neoplastiche < 50. Va sottolineato pertanto, in considerazione del fatto che oltre alla valutazione per MMR possono essere necessarie ulteriori indagini molecolari, che il campionamento biotipico deve essere costituito da almeno 6 frammenti (European Society of GastrointestinalEndoscopy (ESGE) - Guideline 2021)

Nei pazienti con tumori del colonretto al IV stadio, la caratterizzazione biologica, ovvero lo stato mutazionale dei geni KRAS, NRAS, BRAF, e lo stato biologico legato all'instabilità dei microsatelliti (MSI) deve sempre precedere l'inizio del trattamento (vedi Anatomia Patologica per definizione Proteine del Mismatch repair/ MSI)

I test biologici raccomandati per tutti i pazienti sono rappresentati nella Tabella successiva come ESCAT score IA o NA secondo le recenti Linee Guida ESMO 2024 (FM Mosele et al. AnnalsOncology 2024).

Table 4. List of genomic alterations level I/II according to ESCAT in advanced colorectal cancer					
Gene/Signature ^a	Alteration	Estimated prevalence	ESCAT score	Drug class matched	References
<i>KRAS, NRAS</i>	Mutations (exon 2, 3 and 4)	53%	NA ^b	Anti-EGFR monoclonal antibodies	Douillard et al., <i>N Engl J Med</i> 2013 ⁷⁶ Van Cutsem et al., <i>J Clin Oncol</i> 2015 ⁷⁷
<i>BRAF</i>	Mutations (p. V600E)	8.5%	IA	BRAF inhibitors + EGFR inhibitors	Kopetz et al., <i>N Engl J Med</i> 2019 ⁷⁸
MSI-H/dMMR ^a	MSI-H/dMMR	4.5%	IA	PD-1 checkpoint inhibitors	André et al., <i>N Engl J Med</i> 2020 ⁷⁹
<i>KRAS</i>	Mutations (p. G12C)	4%	IA	<i>KRAS</i> ^{G12C} TKIs + anti-EGFR monoclonal antibodies	Fakih et al., <i>N Engl J Med</i> 2023 ⁸⁰
<i>ERBB2</i>	Amplifications	2%	IIB	Anti-HER2 monoclonal antibodies ± anti-HER2 TKIs Anti-HER2 ADCs	Meric-Bernstam et al., <i>Lancet Oncol</i> 2019 ⁸¹ Siena et al., <i>Lancet Oncol</i> 2021 ⁸² Strickler et al., <i>Lancet Oncol</i> 2023 ⁸³
<i>POLE</i>	Mutations	<1%	IIB	PD-1 checkpoint inhibitors	Rousseau et al., <i>Cancer Discov</i> 2022 ⁸⁴

ADCs, antibody–drug conjugates; dMMR, mismatch repair deficient; HER, human epidermal growth factor receptor; EGFR, epidermal growth factor receptor; ESCAT, ESMO Scale for Clinical Actionability of molecular Targets; MSI-H, microsatellite instability-high; NA, not applicable; PD-1, programmed cell death protein 1; TKIs, tyrosine kinase inhibitors.

^aSignature.

^bbiomarker of resistance.

I test vanno eseguiti in tutti i pazienti metastatici e sono fortemente raccomandati anche nei pazienti operati con adenocarcinoma stadio pT4a/b N2 in cui il rischio di ripresa di malattia supera il 70%. L'NGS (Next Generation Sequencing), analisi di un più ampio spettro di mutazioni va riservata a specifiche condizioni e può non essere utilizzata di routine. Le tecniche di PCR ed Immunoistochimica rimangono valide ed applicabili ove indicate.

APPENDICE 5B - TUMORE DEL RETTO- ISTOLOGIA SU PEZZO CHIRURGICO

Le premesse sono comuni all'Appendice 5A.

1) Invio del campione operatorio chirurgico

Vedi Appendice 5A

2) Descrizione macroscopica del campione chirurgico

- a) Identificazione della riflessione peritoneale sulla superficie anteriore del campione e misurazione della distanza di quest'ultima dal margine distale.
- b) Valutazione del mesoretto con misurazione dell'estensione in cm sia sulla parete posteriore che sulla parete anteriore
- c) Valutazione dell'integrità del mesoretto:
Completo (superficie liscia e regolare; se presenti lacerazioni non devono essere > 0,5 cm)
Parzialmente completo (il tessuto mesoretale è presente, tuttavia, la superficie è molto irregolare con lacerazioni >0,5 cm; la tonaca muscolare propria non è visibile).
Incompleto (ampi difetti con evidenza della tonaca muscolare propria).
- d) Descrizione della sede della neoplasia: anteriore, posteriore laterale; rispetto alla riflessione peritoneale: sopra, a cavallo, sotto.
- e) È consigliato l'utilizzo di coloranti sulla superficie mesoretale.
- f) Diametro massimo della neoplasia sul versante luminale.
- g) Distanza dai margini di resezione (prossimale, distale, radiale).
- h) Margine radiale: corrisponde al margine periferico costituito dai tessuti molli del tratto intestinale non rivestito da peritoneo. La valutazione della distanza minima tra fronte di avanzamento della neoplasia e la superficie non-peritonealizzata.
- i) Descrizione di alterazioni non neoplastiche (es. ulcerazioni, diverticoli).

Le neoplasie multiple devono essere descritte singolarmente.

3) Descrizione microscopica/diagnosi istopatologica

Vedi Appendice 5A

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

4) Risposta a terapia neoadiuvante

La valutazione degli effetti della terapia neoadiuvante (casi identificati da TNM con suffisso "y") richiede un esteso campionamento della area neoplastica (NB: epiteli neoplastici isolati possono essere compresi in fibrosi, necrosi/flogosi, emorragie, laghi di muco). Immunocolorazioni con Pancitocheratine facilitano l'individuazione di epiteli neoplastici isolati (anche compresi in laghi di muco). Laghi di muco non-popolati da epiteli (neoplastici) non sono considerati infiltrazione neoplastica. La regressione tumorale completa è classificata ypT0.

I metodi di score istologico degli effetti della terapia neoadiuvante sono numerosi. La diagnosi deve menzionare il metodo adottato facendo riferimento alle classificazioni presenti sul WHO 2019.

Il metodo sec. Ryan modificato /College American Pathologists/ AJCC2017; Grado 0 (risposta completa): non evidenza di cellule neoplastiche. Grado 1 (risposta moderata): singole cellule o piccoli gruppi di cellule neoplastiche. Grado 2 (risposta minima): neoplasia residua immersa nella fibrosa. Grado 3 (risposta scarsa): minima o nessuna regressione tumorale.

Grado di regressione tumore sec. Mandard (TRG 1-5):

TRG 1 (regressione completa) Non cellule tumorali residue

TRG 2 Occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi

TRG 3 Marcata fibrosi con cellule tumorali residue isolate o in gruppi

TRG 4 Abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi

TRG 5 Non regressione tumorale.

Grado di regressione tumore sec. Dworak (0-4):

TRG 0: nessuna regressione tumorale (regressione completa) Non cellule tumorali residue

TRG 1: Minima regressione – presenza dominante del tumore con solo lievi segni di regressione.

TRG 2: Moderata regressione – tumore presente ma con fibrosi evidente e segni di degenerazione.

TRG 3: Regressione buona – pochissime cellule tumorali in mezzo a molta fibrosi o mucina

TRG 4: Risposta completa – **assenza di cellule tumorali vitali** (solo cicatrice o fibrosi).

Valutazioni molecolari

Le valutazioni molecolari relative al MisMatchRepair (MMR) è bene che siano fatte sulla biopsia e non sul tumore dopo la radioterapia, in quanto è descritto che il trattamento radioterapico altera lo stato delle proteine del MMR. Anche altri approfondimenti molecolari come la mutazione di BRAF, che può essere utile per individuare i pazienti da sottoporre a esame genetico per patologie genetiche (es S. Lynch), è bene che siano fatti sulla biopsia e non sul tumore radiotrattato.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Amin MB et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more "personalized" approach to cancer staging. CA Cancer J Clin 2017
- 2) Karamchandani DM et al. Interobserver agreement and practice patterns for grading of colorectal carcinoma: World Health Organization (WHO) classification of tumours 5th edition versus American Joint Committee on Cancer (AJCC) 8th edition staging manual. Histopathology 2025.
- 3) Ueno H et al. Histological grading of colorectal cancer: a simple and objective method. Ann Surg 2008

APPENDICE 6 - RISONANZA MAGNETICA (RM) della neoplasia rettale: guida alla stadiazione e ristadiatione

- Referto strutturato

La RM è un esame fondamentale nella gestione del carcinoma rettale, sia per la stadiazione iniziale che per la ristadiatione/follow-up dopo trattamenti (es. radioterapia, chemioterapia, chirurgia).

Questo documento fornisce una sintesi schematica degli elementi chiave di un referto RM strutturato e delle raccomandazioni tecniche e interpretative.

1- Aspetti tecnici e Preparazione all'esame

La qualità dell'esame è cruciale per una diagnosi accurata. L'esame RM deve contenere delle informazioni essenziali che aiutino a definire correttamente l'altezza del tumore, l'estensione longitudinale e radiale, invasione eventuale del mesoretto, la presenza di linfadenopatie, i rapporti con le strutture sfinteriali.

INDICAZIONI: stadiazione

TECNICA:

- Magnete: deve essere ad alto campo (1.5/3 T) e dotato di software aggiornato per acquisire immagini ad alta risoluzione
- Sequenze indispensabili
 - **T2 pesate** (FSE) su piani sagittale e coronale, parallela all'asse principale del tumore (spessore 3 mm)
 - **Assiali T2 pesate e DWI** (Diffusion-Weighted Imaging con b values 0 e 1000) con ampio campo di vista (FOV) per comprendere l'intera pelvi (sequenze panoramiche)
 - **T2 pesate HR** (High Resolution) oblique e perpendicolari all'asse del tumore.
 - **Focus DWI** perpendicolare all'asse principale del tumore (spessore 3 mm, senza gap tra le sezioni, FOV 18)
 - **Dopo mezzo di contrasto (MDC):** sequenze dinamiche (es. DISCO) con Prohance o altro MDC paramagnetico [specificare se utilizzati gel ecografico endorettale e ipotonia farmacologica]

QUALITA' DELLE IMMAGINI: Buona/Subottimale/Inadeguata per la diagnosi

CONFRONTO: Nessuno/data esame precedente

- Preparazione del paziente: Non esistono raccomandazioni standardizzate e consolidate per la preparazione, ma alcune pratiche suggerite includono:
 - Clistere di pulizia la mattina dell'esame.
 - **Ipotonia farmacologica:** 20 mg di Buscopan intramuscolo 15 minuti prima dell'esame per ridurre il movimento intestinale.
 - **Distensione del retto con gel ecografico endorettale (60 ml):** Particolarmente raccomandata per lesioni del **terzo inferiore del retto** (per meglio definire i rapporti con il complesso sfinterico anale) e nella **ristadiatione/follow-up dopo Non Operative Management (NOM)**.

2- Anatomia e posizionamento del tumore rettale

La localizzazione precisa del tumore è fondamentale per la pianificazione terapeutica

Posizione: Distinzione tra Retto Basso (fino a 5 cm dal margine anale)/Medio (fino a 10 cm)/Alto (sopra 10 cm) /Giunzione sigma-retto (specificare il rapporto con la riflessione peritoneale se al di sopra, a cavallo o al di sotto della stessa)- **Figure 1**

Estensione: specificare la distanza dall'orifizio anale interno, l'estensione cranio-caudale e l'estensione circonferenziale da ore X a ore X

Tipo: descrivere la neoplasia (es. crescita vegetante, componente mucinosa e stadio T)

Caratteristiche del segnale: specificare in particolare le caratteristiche in DWI-ADC

Infiltrazione fascia mesorettale (e peritoneale): No/Si (per la MRF specificare la distanza minima tra tumore e MRF e la localizzazione della distanza minima tra tumore e MRF: ore X)

Infiltrazione sfintere (solo neoplasie terzo inferiore): No/Si (se si specificare l'entità dell'infiltrazione: solo sfintere interno/piano intersfinterico/sfintere esterno)

Linfonodi mesorettali sospetti: No/Si (specificare la distanza minima dei linfonodi sospetti dalla MRF)

Depositi tumorali: No/Si

EMVI: No/Si

Linfonodi extra-mesorettali sospetti: No/Si

Altri reperti:

Stadiazione TN*:

CONCLUSIONI:

* T1: confinato alla sottomucosa

T2: invade la muscolare

T3: invade la sottosierosa (invade la parete a tutto spessore) o i tessuti pericolici o perirettali non ricoperti da peritoneo (differenziare T3 a/b e T3 c/d)

T4: oltre il peritoneo viscerale (oltre la parete; T4a senza infiltrazione delle strutture adiacenti e T4b con infiltrazione delle strutture adiacenti)

N1: da 1 a 3 linfonodi regionali (mesorettali, rettali superiori, medi e inferiori, sigmoidei, mesenterici inferiori, sacrali laterali, presacrali, del promontorio sacrale, iliaci interni). I depositi tumorali sono classificabili come N1c)

N2: 4 o più linfonodi regionali

Negli stadi iniziali e specie tumori bassi (cT1-2), la metodica di prima scelta nella differenziazione T1 vs T2 è l'ecoendoscopia. Negli stadi localmente avanzati, la RM della pelvi è l'esame di prima scelta.

Nella stadiazione locale, la RM suddivide lo stadio T3 in tre sottogruppi:

-T3 a/b o T3 iniziale (≤ 5 mm infiltrazione extraparietale).

-T3c/d (> 5 mm infiltrazione extraparietale).

-infiltrazione della fascia mesorettale (MRF) se la distanza tra neoplasia e MRF è ≤ 1 mm.

La distanza tra neoplasia e MRF compresa tra 1-2 mm è sospetta.

La distanza tra neoplasia e MRF > 2 mm definisce l'assenza di infiltrazione; l'infiltrazione del peritoneo definisce lo stadio T4a, mentre, l'infiltrazione di altri organi e strutture definisce lo stadio T4b.

La RM fornisce le dimensioni del tumore, lunghezza del tumore e quarti di circonferenza del lume rettale interessati, e la distanza dallo sfintere anale interno.

Nei tumori del retto basso, la RM descrive i rapporti con l'apparato sfinteriale e riconosce l'infiltrazione dello sfintere anale interno (T2), del piano intersfinteriale (T3) e dello sfintere anale esterno (T4b), definendo anche l'estensione (terzo superiore, medio ed inferiore del canale anale) e valuta l'infiltrazione del pavimento pelvico, muscoli elevatori dell'ano e puborettali e della parete pelvica, muscoli piriformi ed otturatore interno.

Per i tumori del retto alto è importante definire la componente intra/extra-peritoneale. Un gruppo di esperti internazionali sul cancro del retto ha definito, per consenso, una distinzione anatomica e radiologica tra retto e colon sigmoideo, introducendo un repere radiologico, sulla base della TC addome, chiamato "sigmoid take-off", che corrisponde al punto di passaggio tra il mesoretto (fisso posteriormente alla fascia presacrale) e il mesosigma che sospende anteriormente il sigma mobile.

Pertanto, la raccomandazione è, quella di usare questo repere (il punto in cui il colon "cambia direzione" e diventa orizzontale rispetto al retto) per individuare la giunzione retto-sigma. Al di sopra di quest'ultima, si definisce il sigma. Tra il "sigmoid take-off" e la riflessione peritoneale, è situato il retto intraperitoneale, mentre al di sotto della riflessione peritoneale, è situato il retto extraperitoneale.

La RM individua con elevata accuratezza diagnostica fattori prognostici importanti: l'infiltrazione macroscopica perivascolare (EMVI), i depositi tumorali nel mesoretto e la componente mucinosa.

Nella definizione dello stadio N, è raccomandato dalle linee guida europee, per i linfonodi mesorettali, l'uso combinato del criterio dimensionale e dei criteri morfologici (morfologia rotondeggiante, contorni irregolari, intensità di segnale disomogenea). In particolare, il criterio dimensionale, asse corto ≥ 9 mm, è considerato valido per definire maligno un linfonodo; è necessaria l'associazione di ≥ 2 criteri morfologici per linfonodi con asse corto compreso tra 5 e 8 mm e di tre criteri morfologici per i linfonodi con asse corto < 5 mm. I linfonodi con mucina nel contesto sono da considerare patologici.

Il criterio raccomandato dal LaterallymphNodeConsortiumStudy per i linfonodi regionali laterali (otturatori ed iliaci interni) è un criterio dimensionale, asse corto ≥ 7 mm.

La RM fornisce il numero e la localizzazione (mesorettali o extramesorettali) dei linfonodi sospetti; inoltre, i criteri d'infiltrazione della fascia mesorettale utilizzati per il tumore sono applicati anche per i linfonodi patologici e per i depositi tumorali.

La definizione dello stadio clinico-radiologico deve essere accompagnata dalla definizione di retto alto, medio o basso.

INDICAZIONI: ristadiatione/follow-up

Per la ristadiatione valgono le stesse indicazioni date per l'esame di stadiazione, ma bisogna classificare la risposta dopo il trattamento ricevuto dal paziente.

La semeiotica **RM** delle sequenze T2 dipendenti nella valutazione della risposta alla terapia comprende:

- *la riduzione dimensionale della neoplasia.* La riduzione volumetrica dell'80% ha un alto valore predittivo positivo di downstaging così come una lunghezza < 4 cm ed un interessamento $< 180^\circ$.
- *la riduzione dell'intensità di segnale.* Sta ad indicare la sostituzione del tessuto neoplastico da fibrosi

- *l'aumento dell'intensità di segnale*. Il residuo diventa da moderatamente iperintenso all'esame pre-terapia a marcatamente iperintenso nella ristadiazione, con intensità di segnale maggiore al tessuto adiposo del grasso perirettale. Ciò indica la presenza di laghi di muco non presenti nello staging radiologico iniziale
- *l'assenza di modificazione dell'intensità di segnale del residuo*. Indica la persistenza di malattia
- *la non riconoscibilità di residuo, con normale stratificazione della parete rettale*. Indica la risposta completa.

Le sequenze in diffusione sono raccomandate nel differenziare la fibrosi-infiammazione vs residuo neoplastico ed hanno elevata specificità nell'evidenziare il residuo neoplastico come tessuto iperintenso ad elevata cellularità nelle sequenze DWI ed ipointenso nella mappa ADC. L'esame RM non è in grado di differenziare la mucina sterile dalla mucina con residuo vitale.

La ristadiazione comprende la rivalutazione del residuo parietale con la descrizione morfologica e i rapporti (MRF, peritoneo ed altri organi e strutture) ed il residuo nel mesoretto, persistenza di depositi tumorali ed EMVI. (Figura 2, 3)

Per la valutazione della risposta completa, è raccomandata l'associazione RM con diffusione, endoscopia ed esplorazione rettale.

Il criterio dimensionale di asse corto >5 mm è un criterio consigliato nella ristadiazione dei linfonodi mesorettali (linee guida Europee), mentre il criterio di asse corto ≤ 4 mm è consigliato per i linfonodi regionali laterali, come soglia per considerare linfonodi residui come linfonodi sospetti.

- **Risposta completa:** ispessimento parietale fibrotico senza residuo in DWI
- **Near complete response:** ispessimento parietale fibrotico con piccoli foci in DWI
- **Risposta parziale:** massa residua iperintensa in DWI

Per il follow-up dopo chirurgia: descrivere gli esiti dell'intervento chirurgico e degli altri trattamenti ricevuti dal paziente

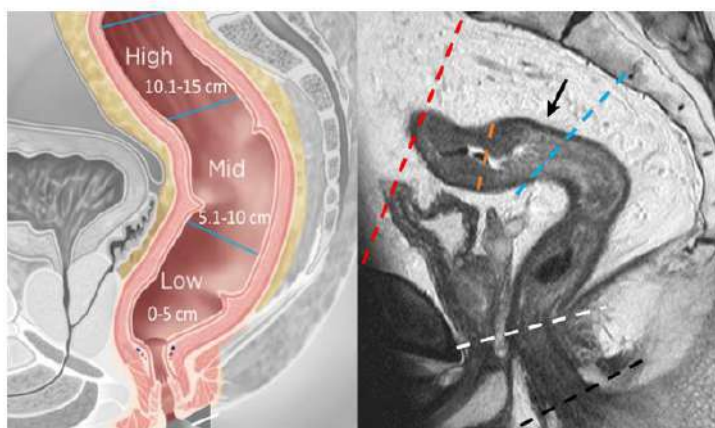





Figura 1. Sagittal T2-weighted image shows variable boundaries of the rectum. Inferior border of the rectum: anal verge (black dashed line) or anorectal ring (white dashed line). Superior border of the rectum: sacral promontory (red dashed line), 15 cm from the anal verge (orange dashed line), sigmoid takeoff (STO) (arrow), or bottom of S2 (blue dashed line).

T2WI Assessment		
Complete Response <ul style="list-style-type: none"> • Normal appearing rectal wall OR <ul style="list-style-type: none"> • Only fibrosis (low signal intensity) and no intermediate signal intensity at the site of tumor* AND <ul style="list-style-type: none"> • No suspicious lymph nodes 	Near Complete Response <ul style="list-style-type: none"> • Predominantly fibrosis at the site of tumor* with punctate areas of intermediate signal AND/OR <ul style="list-style-type: none"> • No suspicious or borderline enlarged lymph nodes 	Incomplete / No Response <ul style="list-style-type: none"> • Predominantly residual tumor (intermediate signal intensity) at the site of tumor* AND/OR <ul style="list-style-type: none"> • Suspicious lymph nodes AND/OR <ul style="list-style-type: none"> • Mucin at the site of tumor**
DWI Assessment		
Complete Response <ul style="list-style-type: none"> • No restricted diffusion at the site of tumor* 	Near Complete Response <ul style="list-style-type: none"> • Punctate areas of restricted diffusion at the site of tumor* 	Incomplete / No Response <ul style="list-style-type: none"> • Restricted diffusion at the site of tumor*
<small>* Site of tumor: rectal wall, extramural vascular invasion and/or tumor deposit</small>		
<small>** MRI is unable to differentiate cellular from acellular mucin</small>		

Figura 3. Classificazione della risposta al trattamento neoadiuvante dei tumori del retto (criteri MSK)
MEMORIAL SLOAN KETTERING REGRESSION SCHEMA

	Complete Response (cCR)	Near Complete Response (near cCR)	Incomplete Response
Photo			
Endoscopy	Flat, white scar Telangiectasia No ulcer No nodularity	Irregular mucosa Small mucosal nodules or minor mucosal abnormality Superficial ulceration Mild persisting erythema of the scar	Visible tumor
Digital Rectal Exam	Normal	Smooth induration or minor mucosal abnormalities	Palpable tumor nodules
MRI-T2W	Only dark T2 signal, no intermediate T2 signal AND No visible lymph nodes	Mostly dark T2 signal, some remaining intermediate signal AND/OR Partial regression of lymph nodes	More intermediate than dark T2 signal, no T2 scar AND/OR No regression of lymph nodes
MRI-DW	No visible tumor on B800-B1000 signal AND/OR Lack of or low signal on ADC map. Uniform, linear signal in wall above tumor is ok	Significant regression of signal on B800-B1000 AND/OR Minimal or low residual signal on ADC map	Insignificant regression of signal on B800-B1000 AND/OR Obvious low signal on ADC map

BIBLIOGRAFIA

- 1) Kaur H, Gabriel H, O. Awiwi M, et al. Anatomic Basis of Rectal Cancer Staging: Clarifying Controversies and Misconceptions. RadioGraphics volume 44, 2024
- 2) Horvat N, Tavares Rocha C, Oliveira BC et al. MRI of Rectal Cancer: Tumor Staging, Imaging Techniques, and Management. RadioGraphics Volume 39, 2019
- 3) Beets-Tan RGH, Lambregts DMJ, Maas M, Bipat S, Barbaro B, Curvo-Semedo L, et al. Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. 2018 Apr;28(4):1465-1475. Eur Radiol. 2018 Apr;28(4):1465-1475. doi: 10.1007/s00330-017-5026-2. Epub 2017 Oct 17.
- 4) Lee S, Kassam Z, Baheti AD, Hope TA, Chang KJ, Korngold EK, et al. Rectal cancer lexicon 2023 revised and updated consensus statement from the Society of Abdominal Radiology Colorectal and Anal Cancer Disease-Focused Panel. Abdom Radiol (NY). 2023 Sep;48(9):2792-2806. doi: 10.1007/s00261-023-03893-2
- 5) Horvat et al. J Magn Reson Imaging 2023;57:353-369
- 6) Quezada-Diaz FF, Smith JJ. Non-Operative Management for Rectal Cancer. Hematol Oncol Clin North Am. 2022 June ; 36(3): 539-551. doi:10.1016/j.hoc.2022.03.003.

APPENDICE 7 - SCHEMI DI TERAPIA ADIUVANTE PER IL COLON RETTO

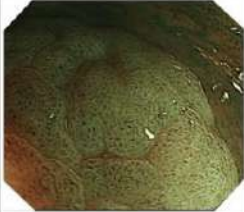



- mFOLFOX6: Oxaliplatin 85 mg/m² IV day 1, Leucovorin 400 mg/m² IV day 1, 5-FU 400mg/m² IV bolus on day 1, followed by 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46–48 hours) IV continuous infusion, Repeat every 2 weeks
- CAPOX: Oxaliplatin 130 mg/m² IV day 1, Capecitabine 1000 mg/m² twice daily PO for 14 days, Repeat every 3 weeks
- de Gramont: Leucovorin 400 mg/m² IV over 2 hours on day 1, followed by 5-FU bolus 400 mg/m², followed by 1200 mg/m²/day x 2 days (total 2400 mg/m² over 46–48 hours) continuous infusion, Repeat every 2 weeks
- Capecitabina: Capecitabine 1250 mg/m² PO twice daily for 14 days, Repeat every 3 weeks

Figura 1. Schema per valutazione della DPD e relative modifiche della dose di 5-Fluorouracile

Genotipo DPYD		Dose di fluoropirimidine consigliata
Wild-type	c.1236GG (<i>Rs56038477</i>)	100%
	c.1679TT <i>Rs55886062</i>	
	c.1905+1GG <i>Rs3918290 (IVS14)</i>	
	c.2846AA <i>Rs67376798 (~IVS10)</i>	
	*c.2194GG <i>Rs1801160</i>	100%
Eterozigote	c.1236GA (<i>Rs56038477</i>)	75%
	c.1679TG <i>Rs55886062</i>	50%
	c.1905+1GA <i>Rs3918290 (IVS14)</i>	
	c.2846AT <i>Rs67376798 (~IVS10)</i>	
	*c.2194GA <i>Rs1801160</i>	85%
Omozigote mutato	c.1236AA (<i>Rs56038477</i>)	50%
	c.1679GG <i>Rs55886062</i>	Trattamento con fluoropirimidine da evitare
	c.1905+1AA <i>Rs3918290 (IVS14)</i>	
	c.2846TT <i>Rs67376798 (~IVS10)</i>	
	*c.2194AA <i>Rs1801160</i>	70%

APPENDICE 8 - CLASSIFICAZIONE JNET

Japan NBI Expert Team (JNET) classification

NBI	Type 1	Type 2A	Type 2B	Type 3
Vessel Pattern	• Invisible* ¹	• Regular caliber • Regular distribution (meshed/spiral pattern)* ²	• Irregular distribution	• Loose vessel areas • Interruption of thick vessels
Surface Pattern	• Regular dark or white spots • Similar to surrounding normal mucosa	• Regular (tubular/branched/papillary)	• Irregular or obscure	• Amorphous areas
Most likely histology	Hyperplastic polyp/ Sessile serrated polyp	Low grade intramucosal neoplasia* ⁴	High grade intramucosal neoplasia* ⁵ / Superficial submucosal invasive cancer* ³	Deep submucosal invasive cancer
Examples				

BIBLIOGRAFIA

Sano et. Al. Narrow-band imaging (NBI) magnifying endoscopic classification of colorectal tumors proposed by the Japan NBI Expert Team. DigEndosc 2016 Jul;28(5):526-33.

APPENDICE 9- TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO NEOADIUVANTE TUMORI DEL RETTO

Sulla base dei risultati attualmente disponibili, la radioterapia long course sarebbe preferibile in quanto nello studio RAPIDO, i pazienti che avevano ricevuto la radioterapia short-course seguita da chemioterapia hanno mostrato un maggiore tasso di recidive locali rispetto alla radiochemioterapia.

Lo studio PRODIGE-23 prevede l'utilizzo di una chemioterapia a base di tripletta (oxaliplatino, Irinotecano, 5-Fluorouracile), mentre lo studio RAPDIO e OPRA utilizzano una chemioterapia a base di doppietta (oxaliplatino e fluoropirimidina). Infine, sulla base dei dati derivanti da questi studi, in caso di trattamento con doppietta oxaliplatino/fluoropirimidina una strategia che prevede una chemioterapia di consolidamento dopo radiochemioterapia sembrerebbe da preferire a un trattamento chemioterapico di induzione, specialmente in termini di risposte patologiche complete.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Conroy T. et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemoradiotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial Lancet Oncol 2021
- 2) Bahadoer RR et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. Lancet Oncol 2021
- 3) Verheij FS et al. Long-Term Results of Organ Preservation in Patients With Rectal Adenocarcinoma Treated With Total Neoadjuvant Therapy: The Randomized Phase II OPRA Trial. J ClinOncol 2024.
- 4) Thompson HM et al. Organ Preservation and Survival by Clinical Response Grade in Patients with Rectal Cancer Treated With Total Neoadjuvant Therapy. A Secondary Analysis of the OPRA Randomized Clinical Trial. JAMA network 2024

APPENDICE10- TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA

Nei pazienti con **tumore del colon-retto metastatico *pMMR/MSS*** il backbone di chemioterapia è costituito da fluoropirimidine in associazione a oxaliplatino e/o irinotecano.

L'avvio della terapia con fluoropirimidine deve essere preceduto dallo studio dei polimorfismi della DiidroPirimidina Deidrogenasi (DPYD). Per trattamento con irinotecano è indicata la valutazione dell'UGT1-1.

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

- **Tumore del colon destro RAS/BRAF wild-type:** doppietta di chemioterapia secondo schema FOLFOX/XELOX o FOLFIRI in associazione a bevacizumab; oppure tripletta secondo schema FOLFOXIRI in associazione a bevacizumab. In pazienti unfit per chemioterapia di combinazione, monoterapia con fluoropirimidine (tipo De Gramont o capecitabina) in associazione a bevacizumab. L'associazione di anticorpi monoclonali anti-EGFR alla doppietta di chemioterapia in I linea è riservata a tumore del colon destro RAS/BRAF wild-type con iperselezione negativa (almeno valutati per HER2 non amplificato) o in casi selezionati in cui è necessario lo shrinkage di metastasi epatiche in pazienti non candidati a tripletta con bevacizumab.
Tumore del colon sinistro RAS/BRAF wild-type: doppietta di chemioterapia in associazione ad anticorpi monoclonali anti-EGFR (FOLFIRI/FOLFOX + cetuximab/panitumumab); oppure doppietta di chemioterapia secondo schema FOLFOX/XELOX o FOLFIRI in associazione a bevacizumab in presenza di mutazioni di resistenza ad anti-EGFR (es. amplificazione HER2). In pazienti unfit per chemioterapia di combinazione, anti-EGFR ± fluoropirimidina se iperselezionato per HER2, contrariamente in associazione a bevacizumab. Nel caso di tumore del retto non resecabile, va considerato un trattamento radiante, la cui modalità (short course vs long course), va valutata in base allo stadio di malattia (mestastatica vs localmente avanzata). Si suggerisce di evitare la somministrazione di Bevacizumab, ove indicato, per i pazienti con tumore del retto candidati a trattamento con RT per il rischio di sviluppare fistole.
- **Tumore del colon RAS mutato:** doppietta di chemioterapia secondo schema FOLFOX/XELOX o FOLFIRI in associazione a bevacizumab; oppure tripletta secondo schema FOLFOXIRI in associazione a bevacizumab; oppure in pazienti unfit per chemioterapia di combinazione monoterapia con fluoropirimidine in associazione a bevacizumab;

- **Tumore del colon BRAF mutato:** doppietta di chemioterapia secondo schema FOLFOX/ XELOX o FOLFIRI in associazione a bevacizumab; oppure tripletta secondo schema FOLFOXIRI in associazione a bevacizumab qualora indicato per finalità citoreducenti; oppure in pazienti unfit per chemioterapia di combinazione, monoterapia con fluoropirimidine in associazione a bevacizumab

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, dopo 4-6 cicli di trattamento saranno ripetuti esami ematochimici completi di marcatori e una TC TB con mdc di rivalutazione, in base alla quale si deciderà il proseguimento del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza. La chemioterapia di induzione viene generalmente eseguita per 6 mesi, oltre i quali il trattamento può essere proseguito con una terapia depotenziata di mantenimento generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale in associazione alla fluoropirimidina.

Nei pazienti con **tumore del colon-retto metastatico dMMR/MSI-H** il trattamento di I linea prevede attualmente l'utilizzo dell'immunoterapico anti PD-1 pembrolizumab. Il trattamento con immunoterapia viene proseguito fino a progressione di malattia, tossicità severa o al raggiungimento di 35 somministrazioni totali nel caso di pembrolizumab. Per i pazienti con recidiva di malattia entro i 6 mesi dal termine della chemioterapia adiuvante, può essere preso in considerazione un trattamento di combinazione anti-CTLA4 + antiPD-1 (ipilimumab + nivolumab), tenendo conto anche dell'impatto del diverso profilo di tossicità dell'immunoterapia di combinazione rispetto alla monoterapia, specialmente nei pazienti anziani. Questa combinazione nel futuro prossimo, potrà rappresentare un'ulteriore possibilità terapeutica in prima linea per tutti i pazienti con tumore del colon-retto metastatico **dMMR/MSI-H**. Nella combinazione ipilimumab + nivolumab l'induzione è di 4 somministrazioni totali, a seguire mantenimento con solo nivolumab.

Terapia delle Linee Successive

In caso di progressione di malattia nel corso di un lungo periodo di mantenimento (superiore a 6 mesi) e in assenza di tossicità residue severe (esempio: neuropatia periferica >G2) è possibile optare per una strategia di reinduzione di chemioterapia. Bisogna tenere conto che la reinduzione con oxaliplatino può esporre a rischio di reazioni allergiche al farmaco e che se le dosi hanno superato gli 800 mg/m² cumulativi il rischio di neurotossicità G3 è elevato

Generalmente in caso di progressione di malattia alla prima linea, se le condizioni cliniche lo consentono, il trattamento di seconda linea del **tumore del colon-retto metastatico pMMR/MSS** è rappresentato dalla somministrazione di chemioterapia in associazione a un anticorpo monoclonale, che viene scelto sulla base di comorbidità e profilo di tossicità relativo alla I linea di terapia, trattamento sistemico somministrato in I linea e profilo mutazionale:

- **Tumori del colon sinistro RAS/BRAF wild-type** che in I linea hanno ricevuto un trattamento di chemioterapia in associazione a un farmaco anti-EGFR, possono ricevere in seconda linea una doppietta di chemioterapia in associazione a bevacizumab o, se hanno precedentemente ricevuto oxaliplatino, aflibercept. Anche il backbone di chemioterapia sarà cambiato in relazione alla combinazione delle fluoropirimidine ad oxaliplatino o irinotecano ricevuto in prima linea;
- **Tumore del colon destro RAS/BRAF wild-type** che non hanno ricevuto in I linea un anti-EGFR potrebbero riceverlo in seconda linea sempre in associazione a una doppietta di chemioterapia, anche se studi clinici hanno evidenziato che anti-EGFR in seconda linea dopo bevacizumab non sembrerebbe la sequenza ideale e in questi casi sarebbe meglio trasporlo in terza linea. Pertanto, sulla base di queste considerazioni si può optare per cambiare il backbone di chemioterapia proseguendo bevacizumab e riservare l'anti-EGFR per una terza linea.
- **Tumore del colon RAS mutato** che in I linea ha ricevuto un trattamento di chemioterapia a base di oxaliplatino in associazione a bevacizumab, in II linea riceverà una chemioterapia a base di irinotecano in associazione a bevacizumab o aflibercept; se invece il backbone di chemioterapia di I linea è stato a base di irinotecano in II linea verrà cambiato con oxaliplatino sempre in associazione a bevacizumab.
- **Tumore del colon BRAF mutato V600E** il trattamento di II linea per questo sottogruppo di pazienti è costituito dalla combinazione di cetuximab + encorafenib. Questa combinazione in futuro potrebbe rappresentare il gold-standard di terapia nei pazienti BRAF V600E mutati in I linea, in associazione a una doppietta di chemioterapia
- Nei pazienti con **tumore del colon-retto metastatico dMMR/MSI-H** che per qualsiasi motivo non abbiano ricevuto immunoterapia in prima linea, a progressione da un trattamento di chemioterapia possono ricevere in seconda linea la combinazione di ipilimumab + nivolumab oppure monoterapia con pembrolizumab.

Per la terza linea, nei tumori del colon *allcomers*, è disponibile l'associazione di trifluridina/tipiracil in associazione a bevacizumab e a progressione regorafenib da utilizzare in quarta linea. In alternativa trifluridina/tipiracil in monoterapia o regorafenib possono essere utilizzati entrambi in terza e quarta linea in maniera sequenziale, tenendo conto delle caratteristiche del paziente e del profilo di tossicità del farmaco e delle tossicità attese anche rispetto ai precedenti trattamenti effettuati.

I pazienti *RAS/BRAF wild-type* che non abbiano ricevuto anti-EGFR nelle prime due linee di trattamento (esempio pazienti con tumori colon destro), possono essere valutati per terapia con anti-EGFR in terza linea. Coloro che abbiano invece ricevuto anti-EGFR in prima linea possono essere valutati per rechallenge in terza linea con anti-EGFR (in monoterapia o in associazione a irinotecan) possibilmente previa biopsia liquida, che vada ad escludere la presenza di mutazioni di resistenza acquisita a panitumumab o cetuximab.

Nel prossimo futuro si attende la possibilità di utilizzo di fruquintinib che potrebbe cambiare lo scenario portando ad ampliare l'armamentario terapeutico in quarta/quinta linea di trattamento.

Infine, vanno valutate le opzioni terapeutiche possibili in pazienti con mutazioni rare.

Entrectinib o larotrectinib rappresentano un'opzione di terapia nel sottogruppo di pazienti con fusione di NTRK.

Va valutato ed incoraggiato l'arruolamento nell'ambito di studi clinici che favoriranno in futuro l'implementazione di terapie di terza linea diretti verso mutazioni specifiche: farmaci anti-HER2 nei pazienti con HER-2 3+ o 2+ amplificato; sotorasib o adagrasib in combinazione ad anti-EGFR +/- CT nei pazienti con mutazione KRAS G12C.

BIBLIOGRAFIA

- 1) Cherri S et al. Optimizing the first line treatment for metastatic colorectal cancer *Front Oncol* 2023
- 2) Andre T et al. Nivolumab plus Ipilimumab in Microsatellite-Instability-High Metastatic Colorectal Cancer *N Engl J Med*. 2024
- 3) Derangere V. et al. Does bevacizumab impact anti-EGFR therapy efficacy in metastatic colorectal cancer? *Oncotarget*. 2016;7(8):9309–9321
- 4) Trifluridine-tipiracil and bevacizumab in refractory metastatic colorectal cancer. *NEJM* 2022
- 5) Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase-3 trial. *Lancet* 2013.
- 6) Tabernero J. Et al. 515MO Encorafenib + cetuximab (EC) + FOLFIRI for BRAF V600E-mutant metastatic colorectal cancer (mCRC): Updated results from the BREAKWATER safety lead-in (SLI) *Ann Oncol* 35, Suppl 2, Sep 2024, S435-S436
- 7) Kopetz S et al. Encorafenib, cetuximab and chemotherapy in BRAF-mutant colorectal cancer: a randomized phase 3 trial. *Nat Med*. 2025
- 8) Robinson HR et al. HER-2 positive colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2024
- 9) Fakih MG et al. Sotorasib plus panitumumab in refractory colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *NEJM* 2023
- 10) Yaeger R et al. Adagrasib with or without cetuximab in colorectal cancer with mutated KRAS G12C. *NEJM* 2023.

APPENDICE 11 - TRATTAMENTO CHIRURGICO METASTASI EPATICHE

Strategie chirurgiche

Le resezioni epatiche anatomiche si basano sulla divisione segmentaria del fegato secondo la classificazione di Couinaud, rispettando la vascolarizzazione portale e le vie biliari.

A) Epatectomie maggiori (Resezioni ≥ 3 segmenti)

1. **Epatectomia destra** (Right Hepatectomy o Emiepatectomia destra)
Descrizione: Rimozione dei segmenti 5, 6, 7 e 8.
Indicazioni: Metastasi epatiche multiple nel lobo destro
2. **Epatectomia sinistra** (Left Hepatectomy o Emiepatectomia sinistra)
Descrizione: Rimozione dei segmenti 2, 3 e 4 (a+b) .
Indicazioni: Tumori del lobo sinistro.
3. **Epatectomia destra estesa** (Extended Right Hepatectomy o Epatectomia destra + segmento 4)
Descrizione: Rimozione dei segmenti 4 (a+b), 5, 6, 7 e 8.
Indicazioni: Tumori che coinvolgono il lobo destro e il segmento 4.
Considerazioni: Aumento del rischio di insufficienza epatica post-operatoria, necessità di ipertrofia del lobo sinistro con embolizzazione portale pre-operatoria.
4. **Epatectomia sinistra estesa** (Extended Left Hepatectomy o Epatectomia sinistra + segmento 1)
Descrizione: Rimozione dei segmenti 1, 2, 3, 4 (a+b).
Indicazioni: Tumori centrali o che coinvolgono anche il lobo caudato (segmento 1).
Considerazioni: Resezione complessa, talvolta con necessità di anastomosi vascolari ricostruttive.

B) Resezioni epatiche segmentarie (≤ 2 segmenti)

Queste resezioni sono definite anche **epatectomie minori**.

1. **Segmentectomia epatica**
Descrizione: Rimozione di un singolo segmento epatico (es. Segmentectomia 6).
Indicazioni: Metastasi isolate
Considerazioni: Preserva il volume epatico residuo, riducendo il rischio di insufficienza epatica.
2. **Bisegmentectomia epatica**
Descrizione: Rimozione di due segmenti adiacenti.
Esempi:
Bisegmentectomia 2-3 (Lobectomy sinistra laterale): Resezione dei segmenti laterali sinistri.
Bisegmentectomia 6-7: Resezione di due segmenti del lobo destro posteriore.
Indicazioni: Lesioni multifocali limitate a due segmenti.
3. **Lobectomy sinistra laterale (Left Lateral Sectionectomy, Segmentectomia 2-3)**
Descrizione: Rimozione dei segmenti 2 e 3.
4. **Segmentectomia del segmento 1 (Caudate Lobectomy)**
Descrizione: Rimozione del lobo caudato (segmento 1).

C) Resezioni epatiche non anatomiche (atipiche)

Le resezioni non anatomiche non seguono i confini segmentari del fegato e sono spesso indicate per **lesioni superficiali o metastatiche**, al fine di preservare la massima quantità di parenchima sano.

1. Wedge Resection (Resezione a cuneo)

Descrizione: Asportazione di una porzione irregolare di fegato senza rispetto della segmentazione anatomica.

Indicazioni: Metastasi epatiche superficiali.

Considerazioni: Minor perdita di volume epatico, ma rischio più elevato di sanguinamento recidiva locale.

2. Metastasectomia multipla non anatomica

Descrizione: Resezione di più metastasi epatiche senza rispettare i confini anatomici.

Indicazioni: Pazienti con metastasi epatiche multifocali.

Considerazioni: Possibilità di combinare chirurgia con ablazione con radiofrequenza per minimizzare la perdita di parenchima epatico

Tecniche avanzate

- **Approccio in due tempi (Two-Stage Hepatectomy):** Utilizzato in pazienti con metastasi bilobar a condizione che un lobo possa essere bonificato nel primo tempo.

I. Primo tempo: resezione delle metastasi di un lobo e legatura della vena porta controlaterale (o in alternativa l'embolizzazione portale)

II. Secondo tempo: epatectomia del lobo controlaterale, previa valutazione volumetrica che dimostri ipertrofia del fegato rimanente.

- **ALPPS (Associating Liver Partition and Portal Vein Ligation):** Stimola una rapida rigenerazione epatica. Indicato per pazienti con metastasi multiple e bilobarie. Presentano morbidità e mortalità aumentate e richiedono una selezione accurata dei pazienti da candidare.
- **Chirurgia mini-invasiva (laparoscopica e robotica):** Questo tipo di approccio è da favorire quando possibile, in quanto garantisce minore invasività e recupero più rapido a parità di *outcome* oncologico.
- **Trapianto di Fegato**

Indicazioni: Il trapianto di fegato è una opzione in casi selezionati, generalmente per pazienti con metastasi epatiche non resecabili ma confinate al fegato, e in assenza di malattia extraepatica.

I criteri di selezione sono rigorosi e includono:

- Assenza di malattia extraepatica.
- Buona risposta alla chemioterapia sistemica.
- Condizioni generali del paziente compatibili con il trapianto.
- Risultati: Il trapianto di fegato per metastasi da carcinoma coloretale è ancora considerato sperimentale in molti contesti, ma i risultati preliminari sono promettenti in termini di sopravvivenza a lungo termine.

- **Ablazione con Radiofrequenza (RFA)**

Indicazioni: La RFA è utilizzata per pazienti con metastasi epatiche non resecabili o come complemento alla chirurgia per ridurre il carico tumorale.

Tecnica: Utilizza il calore generato da una corrente elettrica per distruggere le cellule tumorali.

Vantaggi: Ridotta invasività, può essere eseguita per via percutanea, laparoscopica o durante un intervento chirurgico aperto.

Limitazioni: Efficace per lesioni di piccole dimensioni (generalmente < 3 cm) e in sedi accessibili non in contiguità a segmenti vascolari.

- **Radioterapia stereotassica (SBRT):** utilizzata in casi selezionati con intento ablativo in alternativa alla resezione chirurgica

- **Chemioembolizzazione (TACE):** Utilizzata in casi selezionati per ridurre le dimensioni delle metastasi prima della chirurgia.

- **Terapia con Radioembolizzazione (SIRT):** Una opzione per pazienti con malattia avanzata non resecabile.

Studi randomizzati ne hanno confermato il ruolo in II linea in associazione a chemioterapia.

Bibliografia

- 1) Baltatzis M et al. Colorectal cancer with synchronous hepatic metastases: Systematic review of reports comparing synchronous surgery with sequential bowel-first or liver-first approaches. Eur J Surg Oncol 2016
- 2) Adam R et al. Liver transplantation plus chemotherapy versus chemotherapy alone in patients with permanently unresectable colorectal liver metastases (TransMet): results from a multicentre, open-label, prospective, randomised controlled trial. Lancet 2024.
- 3) Hao W et al. Can Radiofrequency Ablation Replace Liver Resection for Solitary Colorectal Liver Metastasis? A Systemic Review and Meta-Analysis. Front Oncol 2020
- 4) Townsend AR et al. Selective internal radiation therapy for liver metastases from colorectal cancer Cancer Treat Rev 2016
- 5) Voizard N et al. Small Particle DEBIRI TACE as Salvage Therapy in Patients with Liver Dominant Colorectal Cancer Metastasis: Retrospective Analysis of Safety and Outcomes. Curr Oncol 2022

APPENDICE 12 - DIRITTI del MALATO con TUMORE e dei CAREGIVERS ONCOLOGICI

La persona malata di tumore ha il diritto di avere piena cognizione del proprio stato di salute e di ottenere dai medici informazioni adeguate alle sue capacità cognitive e al suo livello socio-culturale.

Gli dovrebbero essere fornite:

- Informazioni mediche che spieghino il tipo di malattia diagnosticata, gli accertamenti e gli esami richiesti; le opzioni terapeutiche con relativi pro e contro; gli effetti collaterali dei trattamenti e le indicazioni sul modo in cui affrontarli. La comunicazione della diagnosi, delle opzioni di cura ed eventualmente della prognosi, deve essere quanto più semplice, facendo uso di termini comprensibili.
- Indicazioni sulla disponibilità del sostegno psicologico e nutrizionale.
- Indicazioni per ottenere un sostegno socio-assistenziale a tutela della condizione di disabilità oncologica.

Il paziente può chiedere, se lo desidera, che le informazioni sul suo stato di salute siano condivise con altre persone, incluso il medico di fiducia. Inoltre, al paziente devono essere indicati il nome dello specialista (o degli specialisti) e dei collaboratori che lo prendono in carico.

Di seguito si riporta una sintesi, nata dalla collaborazione con Aimac ODV-ETS (Associazione Italiana Malati di Cancro, parenti e amici), dei principali strumenti di tutela per consentire ai malati ed ai loro familiari di orientarsi¹¹.

Esenzione dal ticket per patologia (cod. 048)

Il malato di cancro ha diritto all'esenzione per patologia (cod.048) relativamente al pagamento del ticket per farmaci, visite ed esami appropriati per la cura del tumore da cui è affetto e delle eventuali complicanze, per la riabilitazione e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti. La durata dell'esenzione è stabilita dal ministero della salute (D. M. Salute 23/11/2012), l'esenzione può essere rinnovata alla scadenza.

L'esenzione è rilasciata dall'ASL di competenza allegando i seguenti documenti:

- tessera sanitaria e codice fiscale;
- documentazione medica rilasciata dallo Specialista Oncologo, Chirurgo o Radioterapista o cartella clinica rilasciata da una struttura ospedaliera pubblica o privata accreditata attestante la patologia oncologica.

Invalità civile e handicap

L'accertamento dello stato di invalidità civile permette di aver diritto a diverse prestazioni (pensione di invalidità, assegno, indennità di accompagnamento) a seconda della più o meno grave condizione di disabilità.

Oltre all'invalidità civile, il malato di cancro può ottenere, anche solo per periodi limitati, il riconoscimento dello stato di handicap in situazione di gravità cui sono collegati alcuni benefici fiscali ed importanti tutele in ambito lavorativo che consentono ai lavoratori malati ed in stato di handicap grave e, in diversa misura, ai lavoratori che li assistono, di usufruire di permessi e congedi (retribuiti e non); di scegliere la sede e l'orario di lavoro (part-time) e di godere di altri benefici per conciliare le cure o l'assistenza con l'attività lavorativa.

La procedura di accertamento INPS si articola in due fasi collegate tra loro:

1. il medico certificatore accreditato presso l'INPS¹² (medico di medicina generale o medico specialista) compila online sul sito INPS il certificato oncologico introduttivo ed è importante che segnali che si tratta di malattia neoplastica (Legge n. 80 del 2006) per attivare la corsia preferenziale che assicura la convocazione a visita ed il responso della commissione entro 15 giorni. La procedura rilascia una ricevuta con un codice identificativo che il medico consegna all'interessato insieme ad una copia del certificato medico digitale.
2. il paziente, personalmente o a mezzo di intermediario abilitato (delegato digitale, patronati), entro 90 giorni dall'invio del certificato oncologico, deve compilare e inviare telematicamente all'INPS la domanda amministrativa collegata al certificato introduttivo.

La Commissione medica è tenuta a fissare la data della visita entro 15 giorni dalla data di presentazione della domanda, nel caso in cui recarsi alla visita medica comporti un grave rischio per la salute dell'interessato, è possibile richiedere la visita domiciliare entro e non oltre 5 giorni prima della data dell'appuntamento.

Dal 2020 è stata introdotta una rilevante novità riguardo all'accertamento della disabilità oncologica: le Commissioni mediche possono valutare le relative domande basandosi solamente sulla documentazione presentata dall'interessato, senza necessità di procedere a visita diretta del malato. L'accertamento agli atti consente alle Commissioni di emettere

¹¹Per maggiori approfondimenti su ogni tema trattato si veda: "I diritti del malato di cancro" di Aimac a cura di E. Iannelli con la revisione del Coordinamento Generale Medico Legale INPS: <https://www.aimac.it/libretti-tumore/diritti-malato-cancro>

¹² INPS-Richiesta di abilitazione ai servizi telematici per medici di strutture sanitarie in convenzione - invio del certificato introduttivo oncologico o pediatrico https://www.inps.it/it/it/moduli/dettaglio-moduli.moduli.aa01.IT.it_aa01.html Codice: AA01

i verbali sia di prima istanza sia di revisione o di aggravamento della invalidità civile e dell'handicap solo sulla base della documentazione sanitaria nei casi in cui questa consenta una valutazione obiettiva e completa. Nelle ipotesi in cui la documentazione non sia sufficiente per la valutazione dello stato invalidante, l'interessato è convocato a visita diretta per effettuare l'accertamento sanitario in presenza.

Completata la fase di accertamento sanitario, l'INPS invia all'interessato il verbale in 2 versioni:

- integrale: contenente i dati sensibili e la valutazione della disabilità;
- con *omissis*: contenente solo la valutazione della disabilità, utile per eventuali esigenze amministrative.

Il paziente riconosciuto invalido o portatore di handicap, inoltre, può usufruire delle agevolazioni fiscali per specifiche spese mediche e di assistenza specifica (colf, badanti, assistenza infermieristica, fisioterapia/riabilitativa, acquisto di parrucche per alopecia da trattamento chemioterapico). <https://www.agenziaentrate.gov.it/portale/le-spesse-sanitarie-e-i-mezzi-di-ausilio>.

I diritti del lavoratore malato di cancro

I lavoratori affetti da patologia oncologica per conciliare il lavoro con le esigenze di cura, oltre alle assenze retribuite per malattia, possono usufruire di diverse forme di permessi e di congedi dal lavoro, come ad esempio i permessi lavorativi ex lege 104/92 (3 giorni/mese o 2 ore/giorno) o il congedo per cure agli invalidi oltre il 50% (30 giorni lavorativi/anno).

Il lavoratore che non sia in grado di espletare le sue mansioni a causa della malattia e delle sue conseguenze ha diritto di assentarsi per il periodo necessario per le cure e le terapie, di conservare il posto di lavoro e di percepire un'indennità di malattia commisurata alla retribuzione.

È importante che il paziente conosca gli strumenti giuridici di cui può usufruire per assentarsi dal lavoro per visite mediche o esami diagnostici o trattamenti di cura.

Il malato che desideri continuare a lavorare dopo la diagnosi e durante i trattamenti può usufruire di forme di flessibilità per conciliare i tempi di cura con il lavoro (part time). Può inoltre chiedere al datore di lavoro il trasferimento alla sede di lavoro più vicina possibile al proprio domicilio.

Il malato oncologico ha diritto di essere assegnato a mansioni adeguate alla mutata capacità lavorativa, potendo essere assegnato a mansioni equivalenti o anche inferiori a quelle precedentemente svolte, purché compatibili con le sue condizioni, mantenendo in ogni caso il trattamento retributivo corrispondente alle mansioni precedenti. Lo *smartworking*, o lavoro agile, è una forma di flessibilità lavorativa che consente al lavoratore malato di cancro di continuare a lavorare anche durante le terapie, ma senza recarsi in ufficio.

Tutela previdenziale

Indipendentemente dall'invalidità civile, un lavoratore malato di tumore e con una certa anzianità contributiva (per l'INPS 5 anni) può chiedere all'ente previdenziale di appartenenza il riconoscimento medico-legale della riduzione della capacità lavorativa (c.d. invalidità pensionabile) al fine di ottenere l'assegno ordinario di invalidità "previdenziale" (esclusi i dipendenti del pubblico impiego), nel caso in cui sia accertato che la capacità lavorativa è ridotta a meno di un terzo oppure, in caso di inabilità totale, la pensione di inabilità (reversibile) calcolata in base alla situazione previdenziale. Il malato titolare della pensione previdenziale di inabilità e che si trovi nelle condizioni per cui è previsto l'accompagnamento (necessità di assistenza continua per deambulare o svolgere le "attività della vita quotidiana") e non sia ricoverato, può richiedere l'assegno mensile per l'assistenza personale e continuativa (non reversibile).

Contrassegno di libera circolazione e di sosta

Il malato di cancro in terapia può chiedere ed ottenere dal Comune di residenza il contrassegno di libera circolazione e sosta. Il contrassegno, nominativo e utilizzabile solo quando l'auto è al servizio del malato intestatario del permesso, dà diritto alla circolazione nelle ZTL ed alla sosta gratuita negli stalli riservati e nei parcheggi a pagamento.

I diritti dei caregiver oncologici (coloro che assistono un familiare malato)

L'utilizzo degli strumenti giuridici per agevolare coloro che si dedicano alla cura del proprio caro malato di tumore permette di migliorare la compliance dei trattamenti.

I lavoratori che si prendono cura di un familiare malato di cancro, riconosciuto invalido o con handicap grave, hanno diritto:

- alla scelta della sede di lavoro alla sede più vicina al domicilio della persona assistita e possono opporsi al trasferimento in altro luogo;
- ad usufruire di permessi lavorativi (3 giorni/mese - legge 104/92);
- ad usufruire del congedo straordinario biennale retribuito;

- alla priorità nella trasformazione del lavoro da tempo pieno a part-time;
- al divieto di lavoro notturno;
- alle ferie ed ai riposi “solidali”.

I diritti e le tutele menzionati sono sanciti da norme di rango legislativo pienamente vigenti e le strutture sanitarie hanno l'obbligo di fornire un'adeguata assistenza nel rispetto dei diritti dei malati, anche tramite gli organismi di volontariato, come stabilito dal D. Lgs. 502/92 e norme successive