

***PERCORSO DIAGNOSTICO
TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)
DEL TUMORE DEL COLON E DEL
RETTO***



Regione Abruzzo

Aggiornamento 2021

SOMMARIO

INTRODUZIONE	3
1. EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO NELLA REGIONE ABRUZZO E MEDICINA DI GENERE	4
2. GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE ONCOLOGICHE (GICO)	10
3. UMANIZZAZIONE DELLE CURE	12
4. PROGRAMMA DI SCREENING	13
5. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO (CCR).....	15
5.1 ACCESSO AL PDTA	15
5.2 CCR GESTITO DAL GICO.....	22
5.3 GESTIONE DEL PERCORSO IN URGENZA.....	37
5.4 PERCORSO DEL CCR IN FASE AVANZATA.....	38
6. TEST DI FARMACOGENOMICA	40
7. TUMORI EREDO-FAMILIARI DEL COLON E DEL RETTO: ITER DIAGNOSTICO, TEST GENETICO, DIAGNOSI DIFFERENZIALE E CONSULENZA DI GENETICA MEDICA	40
8. INDICATORI	51
ALLEGATO 1	52
ALLEGATO 2	54

Direttore ASR Abruzzo
Pierluigi Cosenza

ASR Abruzzo

Tiziana Di Corcia
Sara Fimiani
Anita Saponari
Vito Di Candia

Dipartimento Sanità

Franco Caracciolo
Virginia Vitullo
Manuela Di Giacomo

Gruppo Tecnico di Lavoro

Ivana Antonucci
Mariagrazia Argentieri
Carmelo Barbera
Massimo Basti
Piero Bazzi
Edoardo Biondi
Francesco Brancati
Gemma Bruera
Fiamma Buttitta
Giuseppe Calabrese
Giuseppe Calvisi
Matteo Cancelli
Katia Cannita
Marta Caporale
Carlo Cellini
Sofia Chiatamone Ranieri
Serena Ciabattini
Roberta Cianci
Nicoletta Civitareale
Ettore Colangelo
Antonella Dal Mas
Alessandra Di Sibio
Mario Di Staso
Monica Di Tommaso
Nicola D'Ostilio
Carlo D'Ugo
Lia Ginaldi

Giovanni Latella
Francesco Laterza
Adriano Lauri
Edoardo Liberatore
Loreto Lombardi
Dimitri Luisi
Marica Tina Maccarone
Antonio Marchetti
Maria Marino
Maria Teresa Martino
Gianluigi Martino
Caterina Montoro
Felice Mucilli
Luca Napoleoni
Francesco Navarra
Matteo Neri
Marzia Nieddu
Enrico Penitente
Roberto Pomante
Gina Rosaria Quaglione
Giacomo Rando
Tatiana Reggi
Enrico Ricevuto
Nicola Tinari
Annalisa Vangone
Roberto Vicentini

Dato il continuo evolversi dell'aggiornamento delle conoscenze scientifiche quanto definito nel presente documento rimane valido sino a nuova revisione e salvo diverse disposizioni e/o ulteriori misure adottate a livello nazionale e/o regionale.

INTRODUZIONE

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) inquadra sinteticamente le tappe evolutive di una specifica malattia che richiedono una gestione complessa interdisciplinare condivisa e definita a livello Regionale per poter essere realizzata nelle singole ASL. Obiettivo principale della definizione di un PDTA è, pertanto, condividere e definire la gestione comune delle specifiche tappe evolutive di malattia quanto più omogenea ed uniforme sul territorio regionale. In tal senso, è fondamentale la definizione e l'aggiornamento di un documento che integri elementi innovativi caratterizzanti da condividere a livello regionale con l'obiettivo di uniformare le strategie di accesso, diagnostiche, terapeutiche, assistenziali delle prestazioni erogate, garantire l'analisi delle attività e la valutazione dei risultati in termini di efficacia ed efficienza organizzativa.

Il PDTA è il perno attorno al quale ruotano le differenti professionalità e specificità cliniche, fulcro logistico e temporale per il miglior esito del percorso di cura.

Il Carcinoma del Colon Retto (di seguito nominato CCR) nelle diverse fasi di malattia necessita del coinvolgimento di differenti figure professionali e richiede, pertanto, una gestione clinica complessa interdisciplinare, condivisa e definita, sulla base delle Raccomandazioni e linee guida delle Società Scientifiche nazionali ed internazionali, coerenti con le più recenti evidenze della letteratura ed approdate alla pratica clinica.

L'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da neoplasia del colon retto. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni specifiche del singolo individuo, anche in un'ottica di genere.

Con DCA 52/2016 è stato approvato il PDTA del tumore del colon-retto utilizzando, per quanto riguarda la parte clinica, le evidenze più recenti della letteratura, riassunte sostanzialmente nelle principali linee guida internazionali. Tra queste, sono state scelte quelle che meglio soddisfano criteri di elevata qualità (AGREE-Appraisal of Guidelines for Research & Evaluation), con opportune integrazioni ricavate da linee guida nazionali. La metodologia di elaborazione (ed attuazione) del PDTA ha tenuto conto del "continuous quality improvement", con la definizione di indicatori relativi alle varie fasi del percorso da utilizzarsi come monitoraggio del percorso stesso.

Scopo del presente documento, elaborato con il contributo di un Tavolo Tecnico regionale, è l'aggiornamento, alla luce delle più recenti evidenze scientifiche, del percorso diagnostico terapeutico assistenziale del CCR.

Pur riconoscendo che ogni Azienda Sanitaria è organizzata secondo le proprie risorse sia umane che tecnologiche e che l'esercizio professionale del medico è fondato sui principi di autonomia e responsabilità, il documento in oggetto è uno strumento organizzativo che:

1. uniforma l'assistenza erogata al paziente con CCR su tutto il territorio abruzzese;
2. puntualizza i cardini basilari, definiti da Linee guida e "*best practice*", che sono garanti di un'assistenza appropriata ed efficace per il paziente affetto da CCR.

Resta nell'autonomia delle Aziende Sanitarie elaborare specifici protocolli operativi purché coerenti con il documento tecnico regionale, adattandoli al contesto locale e integrandoli di connotati specifici.

1. EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO NELLA REGIONE ABRUZZO E MEDICINA DI GENERE

Le neoplasie coloretali comprendono le forme benigne, rappresentate nella maggior parte dei casi dagli adenomi, e quelle maligne rappresentate dal cancro del colon-retto (CCR).

Il CCR è di solito preceduto da lesioni pre-maligne la cui asportazione di fatto riduce il rischio di progressione maligna. L'identificazione dei polipi adenomatosi e la loro asportazione per via endoscopica riduce significativamente il rischio di CCR, bloccando la sequenza adenoma-carcinoma e giustificando gli sforzi che vengono fatti per attuare programmi di prevenzione del CCR.

I fattori di rischio per lo sviluppo del CCR sono l'età, fattori ambientali, dietetici, colite cronica di lunga durata (colite ulcerosa, colite di Crohn), la familiarità per cancro coloretale e le sindromi ereditarie con alta suscettibilità al cancro.

Per quanto riguarda l'età, la maggior parte di CCR si riscontra nei soggetti > 50 anni. Circa il 20% dei CCR si sviluppa nei soggetti più giovani o in quelli che presentano una storia familiare della malattia. Il rischio di neoplasia nel CCR familiare è da 2 a 6 volte maggiore rispetto alla popolazione generale. Un numero molto più piccolo di soggetti con CCR (circa 4%) appartiene alle sindromi ereditarie: la poliposi adenomatosi familiare (familial adenomatous polyposis, FAP) o la sindrome di Lynch o hereditary non polyposis colorectal cancer (HNPCC). Esiste un aumentato rischio di sviluppare CCR in pazienti affetti da colite ulcerosa e malattia di Crohn di lunga durata (> ai 8 anni). In tali malattie infiammatorie croniche intestinali (MICI) il CRC si può sviluppare sia da una displasia su mucosa piatta che su mucosa rilevata (adenoma-like).

Per quanto riguarda i fattori ambientali-dietetici e gli stili di vita, vengono chiamati in causa nello sviluppo del CCR i seguenti fattori: sovrappeso, obesità, vita sedentaria, dieta ipercalorica, iperlipidica e povera di fibre dietetiche, l'alcol e il fumo.

In generale vengono riconosciute le seguenti forme di cancro coloretale: CCR sporadico (80%), CCR familiare (12%), HNPCC (3%), FAP (1%), amartomatosi (1%), altre forme familiari e MICI (3%).

In Italia¹, i tumori del colon-retto rappresentano la terza neoplasia negli uomini (14%) e la seconda nelle donne (12%) e la possibilità di sviluppare un tumore del colon-retto nell'arco della vita è pari a 1:13 negli uomini e 1:21 nelle donne. La distribuzione del tumore del colon-retto è molto disomogenea e riflette l'andamento degli screening oncologici. L'incidenza, rispetto alle regioni del Nord, è più alta nelle regioni del Centro (sia negli uomini che nelle donne (+7%). Nelle Regioni del Sud è meno frequente (-6% uomini, -5% donne). Come nel resto della nazione, anche in Abruzzo tra i cinque tumori più frequentemente diagnosticati nell'anno 2019, si colloca quello del Colon-retto con 1.079 nuovi casi; pari al 13,7% del totale,

¹ Report AIRTUM "I numeri del Cancro in Italia 2019"

ponendosi al primo posto, seguito da mammella, polmone, prostata e vescica². In Italia sono circa 481.000 le persone con pregressa diagnosi di tumore del colon-retto (16% negli uomini e 12% nelle donne)¹.

Il colon-retto è la seconda causa di morte sia negli uomini (11%) che nelle donne (12%). Nel 2016 i decessi per il tumore del colon-retto sono stati quasi 20.000 (11.000 negli uomini e 9.000 nelle donne). La possibilità di morire per tumore del colon-retto è 1:28 negli uomini e 1:50 nelle donne¹.

Il carcinoma del colon-retto presenta complessivamente una prognosi favorevole rispetto a molti altri tumori solidi. La sopravvivenza a 5 anni dei tumori del colon-retto è pari al 65%, senza differenze tra maschi e femmine, con valori più elevati tra i pazienti giovani, passando dal 69% tra 15 e 44 anni al 54% tra gli anziani (75+). La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

COLON E RETTO	
Incidenza	Sono oltre 49.000 le nuove diagnosi di tumore del colon-retto attese nel 2019 (27.000 negli uomini e 22.000 nelle donne)
Mortalità	Nel 2016 sono stati osservati quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT), di cui il 54% negli uomini.
Sopravvivenza a 5 anni	La sopravvivenza a 5 anni in Italia è pari al 66% per il colon e al 62% per il retto, omogenea tra uomini e donne. Le Regioni meridionali presentano valori inferiori di circa il 5-8% rispetto al Centro-Nord.
Sopravvivenza a 10 anni	La sopravvivenza dopo 10 anni dalla diagnosi risulta leggermente inferiore rispetto a quella a 5 anni, con valori pari al 64% per il colon e al 58% per il retto, omogenea tra uomini e donne.

Nella Regione Abruzzo i pazienti dimessi nell'anno 2019 con diagnosi principale di tumore maligno del colon (ICD-9-CM 153,197.5) sono rispettivamente: 1.138.

Nella tabella seguente vengono illustrati in dettaglio i Presidi e le Case di Cura accreditate in cui sono state registrate le dimissioni di cui sopra.

² Report n. 9 del Registro Tumori Regionale dell'Abruzzo "Report Incidenza di cancro in Abruzzo Anno 2019"

Tabella 1: Volumi di ricoveri dimessi nell'anno 2019 con diagnosi principale di Tumore maligno del colon nella Regione Abruzzo

ASL	DENOMINAZIONE STRUTTURA	SEDE	ANNO 2019
AVEZZANO-SULMONA-L'AQUILA	PO SAN SALVATORE	L'AQUILA	88
	PO DELL'ANNUNZIATA	SULMONA	23
	PO SS. FILIPPO E NICOLA	AVEZZANO	82
	CASA DI CURA DI LORENZO	AVEZZANO	12
	CASA DI CURA IMMACOLATA	CELANO	24
	CASA DI CURA VILLA LETIZIA	L'AQUILA	8
	CASA DI CURA NOVA SALUS	TRASACCO	2
Totale			239
LANCIANO-VASTO-CHIETI	PO SS. ANNUNZIATA	CHIETI	96
	PO RENZETTI	LANCIANO	48
	PO SAN PIO DA PIETRALCINA	VASTO	56
	OSPEDALE CIVILE	ATESSA	1
	OSPEDALE G. BERNABEO	ORTONA	10
	CASA DI CURA SPATOCCO	CHIETI	8
Totale			219
PESCARA	PO SPIRITO SANTO	PESCARA	219
	PO S. MASSIMO	PENNE	36
	PO SS. TRINITA'	POPOLI	21
	CASA DI CURA PIERANGELI	PESCARA	61
	CASA DI CURA VILLA SERENA	CITTA' SANT'ANGELO	103
Totale			440
TERAMO	PO MAZZINI	TERAMO	132
	PO MARIA SS. DELLO SPLENDORE	GIULIANOVA	43
	PO SAN LIBERATORE	ATRI	51
	PO DELLA VAL VIBRATA	SANT'OMERO	14
Totale			240
TOTALE REGIONALE			1138

Dati elaborati dal file ASDO anno 2019

I pazienti dimessi nell'anno 2019 con diagnosi principale di Tumore Maligno del Retto (ICD-9-CM 154,197.5), a livello regionale sono 459.

Tabella 2: Volumi di ricoveri dimessi nell'anno 2019 con diagnosi principale di Tumore maligno del retto nella Regione Abruzzo

ASL	DENOMINAZIONE STRUTTURA	SEDE	ANNO 2019
AVEZZANO-SULMONA-L'AQUILA	PO SAN SALVATORE	L'AQUILA	68
	PO DELL'ANNUNZIATA	SULMONA	13
	PO SS. FILIPPO E NICOLA	AVEZZANO	18
	PO CASTEL DI SANGRO	CASTEL DI SANGRO	12
	OSPEDALE UMBERTO PRIMO	TAGLIACOZZO	5
	CASA DI CURA DI LORENZO	AVEZZANO	6
	CASA DI CURA IMMACOLATA	CELANO	7
	CASA DI CURA VILLA LETIZIA	L'AQUILA	3
Totale			132
LANCIANO-VASTO-CHIETI	PO SS. ANNUNZIATA	CHIETI	12
	PO RENZETTI	LANCIANO	10
	PO SAN PIO DA PIETRALCINA	VASTO	10
	OSPEDALE CIVILE	ATESSA	2
	OSPEDALE G. BERNABEO	ORTONA	15
	CASA DI CURA SPATOCCO	CHIETI	2
Totale			51
PESCARA	PO SPIRITO SANTO	PESCARA	115
	PO S. MASSIMO	PENNE	12
	PO SS. TRINITA'	POPOLI	12
	CASA DI CURA PIERANGELI	PESCARA	20
	CASA DI CURA VILLA SERENA	CITTA' SANT'ANGELO	28
Totale			187
TERAMO	PO MAZZINI	TERAMO	46
	PO MARIA SS. DELLO SPLENDORE	GIULIANOVA	15
	PO SAN LIBERATORE	ATRI	15
	PO DELLA VAL VIBRATA	SANT'OMERO	13
Totale			89
TOTALE REGIONALE			459

Dati elaborati dal file ASDO anno 2019

Il Piano Nazionale Esiti (PNE) in riferimento all'intervento chirurgico per il tumore del colon e del retto utilizza i seguenti indicatori:

- volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del colon;
- volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del colon in laparoscopia;
- volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del retto;
- volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del retto in laparoscopia.

Nelle tabelle seguenti vengono riportati i dati degli indicatori illustrati sopra utilizzando i protocolli operativi del PNE riferiti all'anno 2019.

Tabella 3: Volumi di interventi effettuati in regime ordinario, nell'anno 2019, con diagnosi principale di Tumore maligno del colon nella Regione Abruzzo

ASL	DENOMINAZIONE STRUTTURA	SEDE	N° INTERVENTI	N° INTERVENTI IN LAPAROSCOPIA	TOTALE N° INTERVENTI	% DEGLI INTERVENTI IN LAPAROSCOPIA SUL TOTALE DEGLI INTERVENTI
AVEZZANO-SULMONA-L'AQUILA	PO SAN SALVATORE	L'AQUILA	27	10	37	27%
	PO DELL'ANNUNZIATA	SULMONA	10	1	11	9%
	PO SS. FILIPPO E NICOLA	AVEZZANO	32	25	57	44%
	PO CASTEL DI SANGRO	CASTEL DI SANGRO				
	CASA DI CURA DI LORENZO	AVEZZANO	9	1	10	10%
	CASA DI CURA IMMACOLATA	CELANO	14		14	
	CASA DI CURA VILLA LETIZIA	L'AQUILA	4	4	8	50%
	Totale		96	41	137	30%
LANCIANO-VASTO-CHIETI	PO SS. ANNUNZIATA	CHIETI	28	17	45	38%
	PO RENZETTI	LANCIANO	18	20	38	53%
	PO SAN PIO DA PIETRALCINA	VASTO	23	18	41	44%
	Totale		69	55	124	44%
PESCARA	PO SPIRITO SANTO	PESCARA	47	47	94	50%
	PO S. MASSIMO	PENNE	22	3	25	12%
	PO SS. TRINITA'	POPOLI	9		9	
	CASA DI CURA PIERANGELI	PESCARA	40	13	53	25%
	CASA DI CURA VILLA SERENA	CITTA' SANT'ANGELO	90		90	
	Totale		208	63	271	23%
TERAMO	PO MAZZINI	TERAMO	13	19	32	59%
	PO MARIA SS. DELLO SPLENDORE	GIULIANOVA	7	3	10	30%
	PO SAN LIBERATORE	ATRI	8	11	19	58%
	PO DELLA VAL VIBRATA	SANT'OMERO	7	3	10	30%
	Totale		35	36	71	51%
	TOTALE REGIONALE		408	195	603	32%

Dati elaborati dal file ASDO anno 2019

Dalla tabella 3 si evince che la percentuale degli interventi in laparoscopia sul totale degli interventi per il tumore del colon nell'anno 2019 è pari al 32%.

Tabella 4: Volumi di interventi effettuati in regime ordinario, nell'anno 2019, con diagnosi principale di Tumore maligno del retto nella Regione Abruzzo

ASL	DENOMINAZIONE STRUTTURA	SEDE	N° INTERVENTI	N° INTERVENTI IN LAPAROSCOPIA	TOTALE N° INTERVENTI	% DEGLI INTERVENTI IN LAPAROSCOPIA SUL TOTALE DEGLI INTERVENTI
AVEZZANO-SULMONA-L'AQUILA	PO SAN SALVATORE	L'AQUILA	12	1	13	8%
	PO DELL'ANNUNZIATA	SULMONA	4	1	5	20%
	PO SS. FILIPPO E NICOLA	AVEZZANO	4	3	7	43%
	PO CASTEL DI SANGRO	CASTEL DI SANGRO				
	CASA DI CURA DI LORENZO	AVEZZANO	3		3	
	CASA DI CURA IMMACOLATA	CELANO	1		1	
	CASA DI CURA VILLA LETIZIA	L'AQUILA	2	1	3	33%
	Totale		26	6	32	19%
LANCIANO-VASTO-CHIETI	PO SS. ANNUNZIATA	CHIETI	1	2	3	67%
	STABILIMENTO G. BERNABEO	ORTONA	1	3	4	75%
	PO RENZETTI	LANCIANO	1	1	2	50%
	PO SAN PIO DA PIETRALCINA	VASTO	4	1	5	20%
	Totale		7	7	14	50%
PESCARA	PO SPIRITO SANTO	PESCARA	14	11	25	44%
	PO S. MASSIMO	PENNE	4		4	
	PO SS. TRINITA'	POPOLI				
	CASA DI CURA PIERANGELI	PESCARA	8	11	19	58%
	CASA DI CURA VILLA SERENA	CITTA' SANT'ANGELO	19		19	
	Totale		45	22	67	33%
TERAMO	PO MAZZINI	TERAMO	8	8	16	50%
	PO MARIA SS. DELLO SPLENDORE	GIULIANOVA				
	PO SAN LIBERATORE	ATRI	7		7	
	PO DELLA VAL VIBRATA	SANT'OMERO	1		1	
	Totale		16	8	24	33%
	TOTALE REGIONALE		94	43	137	31%

Dati elaborati dal file ASDO anno 2019

Dalla tabella 4 si evince che la percentuale degli interventi in laparoscopia sul totale degli interventi per il tumore del retto nell'anno 2019 è pari al 31%.

Cancro del colon e del retto e differenze di genere

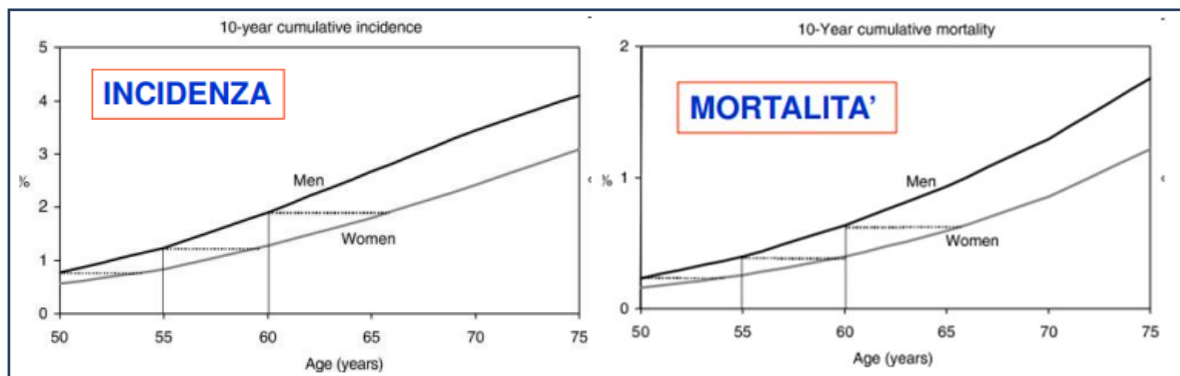
Fattori genetici, alcuni dei quali legati al sesso, così come una serie di fattori ambientali modificabili, tra cui lo stile di vita, svolgono un ruolo importante nell'eziologia del CCR. Un eccessivo peso corporeo, una cattiva alimentazione e l'inattività fisica sono tra i maggiori fattori di rischio per lo sviluppo di questa patologia, con un diverso impatto in donne e uomini. Ad esempio, la sedentarietà è prevalente nelle donne fin dall'età adolescenziale mentre per gli uomini sono prevalenti i fattori di rischio obesità e cattiva alimentazione, inoltre l'interazione di fattori biologici legati al sesso e le scelte dietetiche specifiche del genere influenzano l'insorgenza del CCR in specifici segmenti. Una maggiore comprensione dei processi alla base di queste differenze è importante per lo sviluppo di strategie di prevenzione e cura più appropriate per l'uomo e per la donna.

Le donne hanno una minore prevalenza di tutti gli adenomi del colon e del retto, e degli adenomi in stadio più avanzato. Tuttavia, tra gli individui di età pari o superiore a 50 anni, le donne hanno più probabilità rispetto agli uomini di sviluppare adenomi nella zona prossimale del colon, che vengono rilevati in modo meno efficiente attraverso gli screening.

Relativamente al CCR, i tassi di incidenza sono più alti del 30% negli uomini che nelle donne, con una disparità maggiore per il cancro del retto (60% superiore) rispetto al cancro del colon (20% in più), mentre negli uomini e nelle donne di età inferiore ai 45 anni sono simili e il rischio tende ad aumentare con l'età in entrambi i sessi (Figura 1).

Le donne hanno un rischio maggiore rispetto agli uomini di sviluppare il cancro del colon prossimale, che è associato a forme di neoplasia più aggressive rispetto al cancro del colon distale.

Figura 1: Differenze di genere nell'incidenza e mortalità del CCR



Le donne sono anche soggette a diagnosi tardive a causa di differenze sia fisiologiche, relative al tratto di colon più interessato, che patologiche, relative allo sviluppo della neoplasia stessa. Le ragioni di queste differenze epidemiologiche sono poco note, ma è stato proposto che gli ormoni possano svolgere un ruolo importante.

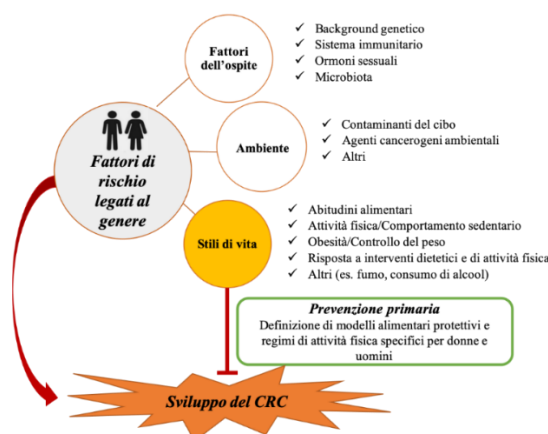
L'aumento dei livelli circolanti di estrogeni e progestinici a seguito di esposizione esogena attraverso contraccettivi o terapia ormonale sostitutiva post-menopausale, riduce il rischio di CCR nelle donne, probabilmente prevenendo la perdita del segnale del recettore beta degli estrogeni nella mucosa del colon. Allo stesso modo, la riduzione dei livelli di testosterone come conseguenza della terapia di deprivazione androgenica, i polimorfismi del recettore degli androgeni o l'obesità, si associano ad un aumento del rischio di cancro negli uomini.

Alla base della disparità tra i sessi nel cancro, oltre all'influenza degli ormoni sessuali, ci sono anche differenze genetiche intrinseche, con alterazioni epigenetiche sovrapposte. La differente immunità dell'uomo e della donna contribuisce alla diversa progressione del tumore e risposta alla terapia.

Esistono differenze di genere nei meccanismi metabolici e di detossificazione, che possono comportare una diversa efficacia o tossicità dei farmaci antitumorali. Anche la radioterapia presenta una diversa tossicità di genere, con le donne che sono gravate da un maggior numero di complicanze ed effetti avversi.

Nella figura seguente viene illustrato il potenziale protettivo della promozione orientata al genere di uno stile di vita sano nella prevenzione primaria del CCR.

Fig. 2: Rappresentazione schematica del ruolo dei fattori di rischio associati al genere nello sviluppo del cancro del colon-retto³



Pertanto rivedere l'approccio al CCR in ottica di genere, basato cioè su strategie di diagnosi e trattamento ottimizzate per donne e uomini è condizione indispensabile per curare il cancro attraverso la medicina di precisione e personalizzata, rappresentando l'obiettivo fondamentale della nuova ondata di terapie molecolari e genomiche.

La regolazione epigenetica sta emergendo come possibile determinante del dimorfismo sessuale del cancro, ma l'entità e la specificità del suo impatto sulle differenze di genere del CCR sono ancora poco chiare.

In conclusione, le innovazioni apportate dall'approccio di genere alla gestione del CCR riguardano vari ambiti di intervento finalizzati a:

1. comprendere le differenze legate al sesso nel rischio di cancro del colon-retto può fornire migliori protocolli di prevenzione e trattamento per uomini e donne;
2. fornire strategie per protocolli di screening specifici per sesso e genere può portare ad una migliore soluzione dei problemi associati ai ritardi nella diagnosi del cancro del colon-retto;
3. la determinazione delle associazioni di genere tra fattori dietetici e cancro del colon-retto può portare a migliori linee guida per la prevenzione del cancro.

2. GRUPPO INTERDISCIPLINARE DI CURE ONCOLOGICHE (GICO)

L'esigenza di coordinamento e condivisione tra differenti specialisti delle strategie terapeutiche e l'evidenza a favore di una associazione tra elevato numero di casi trattati e miglioramento dei risultati a medio e lungo termine sono alla base delle raccomandazioni contenute in tutte le linee guida esaminate a favore della formazione di un Gruppo Interdisciplinare di Cure Oncologiche (GICO) cui far afferire sistematicamente i pazienti per la diagnosi e il trattamento.

³ Conti L et al. Revisiting the impact of lifestyle on colorectal cancer risk in a gender perspective. Crit Rev Oncol Hematol. 2020 Jan;145:102834. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.102834.

I pazienti con Tumore del Colon - retto devono essere gestiti da un GICO costituito da clinici e da infermieri specializzati esperti nei diversi aspetti del trattamento; un componente del gruppo deve assumerne la responsabilità di coordinamento a seconda della fase della malattia.

Costituenti essenziali del GICO sono:

- gastroenterologo/endoscopista;
- chirurgo (preferibilmente esperto nella chirurgia colo-rettale);
- oncologo;
- radioterapista;
- radiologo;
- anatomopatologo;

Il GICO deve mantenere uno stretto contatto anche con le altre figure professionali coinvolte nella gestione del trattamento dei pazienti in ambito ospedaliero e territoriale:

- MMG;
- rete delle cure oncologiche;
- sistema integrato delle cure intermedie, Assistenza Domiciliare Integrata (ADI), infermieri per l'assistenza a domicilio e sul territorio;
- rete di cure palliative e terapia del dolore, composto da medici dedicati, personale infermieristico, assistente sociale possibilmente dedicato;
- operatori di ambulatori per stomizzati;
- nutrizionista, dietologo;
- genetista; biologo molecolare;
- riabilitatore;
- psicologo/psico-oncologo.

Il GICO deve avere la figura del case manager che è un infermiere dedicato alla presa in carico del paziente che accompagna il percorso individuale di cura e assistenza della persona malata, divenendo riferimento e facilitatore dell'effettiva continuità del percorso stesso nelle diverse fasi di malattia.

Il case manager, con specifiche competenze formative, si occupa del coordinamento organizzativo del percorso assistenziale dedicato definito e condiviso dalle diverse figure professionali coinvolte nel GICO.

È importante che la condivisione delle informazioni avvenga senza l'eccessivo appesantimento o rallentamento dei processi (ripetizioni, eccessiva burocratizzazione delle comunicazioni, etc..) ed evitando la dispersione delle stesse; d'altro canto, la gestione dei tempi consente la razionalizzazione delle risorse, parallelamente alla buona riuscita del percorso, con la massima efficienza.

In ogni fase del percorso assistenziale e terapeutico, il paziente avrà uno specifico riferimento medico, membro del GICO cui potersi prioritariamente riferire, ovvero il professionista direttamente responsabile di una specifica fase terapeutica a (es: chirurgo, oncologo, radioterapista, ecc.).

Il GICO deve essere collocato presso strutture, anche a carattere inter-ospedaliero, in grado di garantire la presenza degli specialisti necessari, che possono essere coinvolti anche per via telematica, al fine di minimizzare processi di riorganizzazione del servizio ed evitare eccessivi spostamenti al paziente.

L'obiettivo del GICO è pianificare nel modo migliore il trattamento di ogni singolo paziente preso in gestione. Ogni singolo caso clinico deve essere discusso collegialmente per valutarne le opzioni terapeutiche e assistenziali.

Il GICO deve:

- adottare protocolli aziendali specifici, in conformità con il PDTA regionale;
- riunirsi periodicamente per discutere i casi clinici e il trattamento. Le decisioni prese devono essere aderenti alle linee guida di riferimento. Qualora vi sia uno scostamento è opportuno esplicitarne i motivi. Gli incontri, riassunti in sintetico verbale, vengono firmati da tutti i componenti presenti e il Referente per il singolo paziente si farà carico di rappresentare e proporre al paziente stesso quanto condiviso;
- sviluppare e documentare un'attività di audit;
- deve garantire la gestione dei problemi che possano insorgere nel paziente, eventualmente riprendendolo in carico, con periodica condivisione del percorso di cura in corso.

Terminata la fase diagnostico-terapeutica, alla dimissione del paziente deve essere fornita un'adeguata documentazione indirizzata al MMG e ai colleghi della rete territoriale di cure intermedie, ADI e, ove indicato alla rete di cure palliative dell'area territoriale, che rappresenti le diverse fasi del percorso intrapreso, la valutazione condivisa dal GICO, nonché il programma terapeutico-assistenziale programmato in un percorso dedicato e tracciabile.

Le linee guida raccomandano che il trattamento dei tumori colo-rettali venga affidato a gruppi multidisciplinari che siano responsabili del trattamento di almeno **100** nuovi pazienti per anno.

Ogni Azienda Sanitaria deve, con atto aziendale entro 60 giorni dal recepimento dell'aggiornamento del PDTA regionale, aggiornare la composizione del GICO.

3. UMANIZZAZIONE DELLE CURE

In ogni fase descritta dal presente documento il paziente, i familiari o conviventi indicati, previo consenso del paziente stesso, devono ricevere una chiara, adeguata e sollecita informazione sulla malattia, sulle procedure diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche, le finalità delle stesse, gli effetti secondari correlati al trattamento medico e chirurgico proposto e un giudizio ponderato sull'aspettativa e sulla qualità di vita attesa.

Il paziente deve avere sufficiente tempo per riflettere sulle informazioni fornitegli. Le informazioni devono essere fornite dal medico che ha in cura il paziente in ognuna delle singole fasi, e devono essere adattate alla psicologia del paziente, offrendo al paziente, care giver e familiari la possibilità di instaurare un percorso parallelo di supporto psicologico in ambito ospedaliero, territoriale e domiciliare. Un adeguata presa in

carico del paziente anche da parte del personale infermieristico rappresenta altrettanto un elemento importante e peculiare di un efficiente percorso di cura.

Validati test e supporti audiovisivi possono essere di utilità.

Occorre assicurarsi che anche pazienti che non hanno una buona conoscenza della nostra lingua (comunitari o extracomunitari), o un livello culturale modesto, abbiano compreso appieno le informazioni.

Pertanto, devono essere previsti corsi di formazione per il personale medico e infermieristico sugli aspetti metodologici e psicologici della comunicazione con il paziente.

4. PROGRAMMA DI SCREENING

In ottemperanza al DCA n. 112 del 28 settembre 2016 vengono di seguito richiamate le disposizioni regionali dei programmi di screening della regione Abruzzo riguardanti il CCR.

Il test di primo livello adottato è il test per la ricerca del **Sangue Occulto nelle Feci (SOF)**. Nel rispetto della normativa nazionale la fruizione, senza oneri a carico dell'assistito, di prestazioni di assistenza specialistica finalizzate alla prevenzione e alla diagnosi precoce in ambito oncologico può avvenire mediante due diversi regimi erogativi:

- nell'ambito dei programmi organizzati di screening coloretale disciplinati dalla normativa vigente;
- attraverso le prestazioni specialistiche, di diagnostica strumentale e di laboratorio in regime ambulatoriale (colonscopia), ai sensi dell'art. 85 comma 4 della legge 388/2000 (legge finanziaria 2001).

Patologia	Programmi di screening	Legge n. 388/2000
Tumore del Colon-Retto	Uomini e Donne Età 50-69 anni Ricerca del Sangue Occulto Fecale ogni 2 anni	Uomini e Donne Età ≥ 45 anni Colonscopia totale ogni 5 anni

Tutti i programmi di screening nella regione Abruzzo prevedono prestazioni di secondo livello, che consistono nell'esecuzione di esami di approfondimento diagnostico in soggetti che risultino positivi al test di primo livello. Tali esami non richiedono impegnativa del SSN.

Le modalità di accesso al programma di screening sono:

1. con lettera di invito;
2. senza lettera di invito.

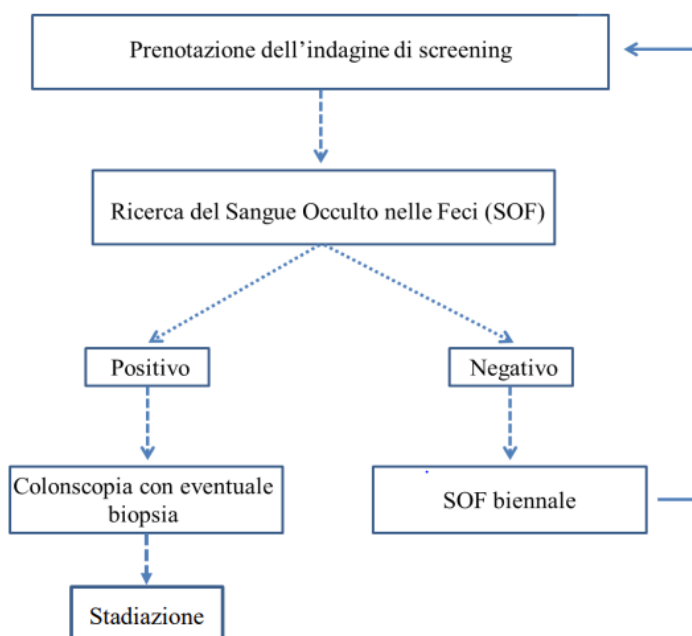
I residenti in fascia di età bersaglio che intendano usufruire di tali prestazioni, potranno rivolgersi al programma di screening dell'ASL di residenza, direttamente o su indicazione del proprio MMG e/o del medico specialista e accedere alle prestazioni previste presso uno dei centri erogatori di primo livello del programma di screening, qualora si trovino in una delle seguenti condizioni:

- test mai effettuato all'interno dello screening;

- test già effettuato, al di fuori dallo screening, da un tempo uguale o superiore all'intervallo raccomandato: due anni dall'ultimo test di ricerca del SOF; cinque anni dall'ultima colonscopia totale.

Qualora le persone di età compresa nelle fasce oggetto del programma di screening vogliano effettuare, in assenza di indicazioni cliniche e ai fini unicamente preventivi, l'esame diagnostico corrispondente, il MMG o il CUP provvedono a:

- a) indirizzare le persone richiedenti il test al centro screening competente territorialmente, se l'intervallo tra l'ultima erogazione e la data di prenotazione è uguale o superiore all'intervallo raccomandato dal programma regionale;
- b) segnalare l'impossibilità di usufruire dell'esame a carico del SSR se l'intervallo tra l'ultima erogazione del medesimo esame e la data di prenotazione è inferiore all'intervallo raccomandato dal programma regionale.



Il nuovo Piano Nazionale di Prevenzione 2020-2025 (recepito con DGR n. 771/2020) tra le Azioni centrali, finalizzate a migliorare la capacità del sistema sanitario di promuovere e governare la prevenzione, prevede la **Linea di Supporto n. 10** recante il perseguimento dell'equità nella offerta e nella erogazione dei programmi di screening oncologici organizzati su tutto il territorio nazionale, attraverso il potenziamento della rete esistente coordinata dall'Osservatorio Nazionale Screening (ONS).

Tra gli Obiettivi strategici del Macro Obiettivo M01 "Malattie Croniche non trasmissibili" vi è, sia quello di aumentare l'adesione ai programmi di screening oncologici, che quello di **aumentare l'estensione** dei programmi stessi alla popolazione anche per il Carcinoma del Colon-Retto.

In particolare, tra gli indicatori del Nuovo Sistema di Garanzia di cui al Decreto Ministeriale 12 marzo 2019 "Nuovo Sistema di Garanzia per il monitoraggio dell'Assistenza Sanitaria" art. 3 comma 1 e relative schede tecniche illustrate nella circolare applicativa del Ministero della Salute del 27 ottobre 2020 vi è la

proporzione di persone che hanno effettuato test di screening di primo livello, in un programma organizzato, per colon-retto nella fascia di età tra i **70 e i 74 anni** (Scheda Indicatore P15Cc).

Pertanto, la nuova programmazione regionale intende estendere la popolazione target dei Programmi di Screening per il Carcinoma del Colon-Retto come di seguito rappresentato.

Patologia	Programmi di screening	Legge n. 388/2000
Tumore del Colon-Retto	Uomini e Donne Età 50-74 anni Ricerca del Sangue Occulto Fecale ogni 2 anni	Uomini e Donne Età ≥ 45 anni Colonscopia totale ogni 5 anni

5. PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA) DEL CARCINOMA DEL COLON-RETTO (CCR)

A seconda delle condizioni cliniche del paziente si possono attivare 4 possibili scenari di PDTA del CCR:

- Accesso al PDTA;
- CCR gestito dal GICO;
- Gestione del Percorso in Urgenza;
- CCR in fase avanzata.

5.1 ACCESSO AL PDTA

Il PDTA per il sospetto del CCR viene attivato dal Medico di Medicina Generale o altro Sanitario.

Il paziente che entra in questo PDTA presenta segni e sintomi che pongono un sospetto reale di CCR.

La maggior parte dei pazienti con cancro del colon-retto si presenta con i seguenti sintomi:

- sanguinamento rettale (frammisto o meno a feci);
- cambiamenti delle abitudini intestinali (aumento della frequenza di defecazione, feci non formate), sintomi non specifici (perdita di peso, astenia a causa di anemia da carenza di ferro definita come valore di emoglobina $< 11\text{g/ml}$ nelle donne in post-menopausa ed uguale/inferiore a 12g/ml negli uomini, dolore addominale, sensazione di gonfiore addominale);
- presenza di muco nelle feci;
- riscontro di massa addominale;
- quadro clinico di ostruzione intestinale.

A seguito dell'anamnesi e dell'esame obiettivo si possono presentare due possibili scenari:

- 1) segni e sintomi ad alta predittività di tumore colo-rettale
- 2) segni e sintomi a bassa predittività di tumore colo-rettale.

Nel caso 1) in presenza dei seguenti segni e sintomi, che evidenziano un quadro di urgenza:

- occlusione intestinale;

- distensione;
- vomito;
- rumori intestinali acuti;
- coliche addominali;
- evidenza di sanguinamento rettale con sospetto di compromissione cardiovascolare;
- evidenza di perforazione, peritonite.

Il paziente viene inviato dal MMG al Pronto Soccorso del Presidio più idoneo oppure allo specialista gastroenterologo e/o endoscopista mediante richiesta su ricettario regionale, previo pagamento ticket se dovuto, applicando la classe di priorità più idonea in linea con gli allegati 1 o 2⁴.

Un invio prioritario deve essere fatto in:

- pazienti di età 40 anni o più con sanguinamento rettale e presenza di cambiamento delle abitudini intestinali persistenti da oltre 6 settimane;
- pazienti di età 60 anni o più con sanguinamento rettale persistente da 6 settimane ed oltre, in assenza di cambiamento delle abitudini intestinali ed in assenza di sintomi anali;
- pazienti di età 60 anni o più con un cambiamento delle abitudini intestinali senza sanguinamento rettale persistente da oltre 6 settimane;
- in pazienti con una massa addominale nei quadranti inferiori suggestivi di un coinvolgimento del grosso intestino;
- in pazienti con una massa palpabile intraluminale rettale;
- uomini affetti da anemia da carenza di ferro e con emoglobina uguale o inferiore a 11g per 100 mL non altrimenti spiegabile;
- donne non mestruate con anemia da carenza di ferro e con emoglobina uguale o inferiore a 10 g per 100 mL non altrimenti spiegabile.

Nel caso 2) le caratteristiche che indicano un basso rischio di cancro colon-rettale per cui il MMG può decidere di inviare il paziente allo specialista gastroenterologo/endoscopista attivando la classe di priorità che riterrà più idonea in linea con gli allegati 1 o 2 o effettuare lui stesso un monitoraggio per verificare se i disturbi persistono o meno sono:

- sanguinamento rettale con sintomi anali;
- sanguinamento rettale con una causa esterna visibile, come ad esempio:
 - emorroidi prolassate;
 - prolasso rettale;
 - ragadi anali.
- cambiamento delle abitudini intestinali (ridotta frequenza della defecazione e feci dure) per meno di 6 settimane;

⁴ Aggiornamento del Manuale RAO (Raggruppamenti di Attesa Omogenei) redatto dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) dopo parere favorevole della commissione Salute della Conferenza delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 16/12/2020.

- dolore addominale in assenza di anemia da carenza di ferro o di massa addominale palpabile;
- dolore addominale in assenza di evidenza di ostruzione intestinale.

N.B. In questo PDTA interviene anche il percorso dello screening; infatti qualora i soggetti sottoposti allo screening di primo livello risultassero positivi al test del sangue occulto fecale, essi vengono avviati ai test diagnostici di II livello con l'invio allo specialista gastroenterologo/endoscopista.

Il paziente viene preso in carico dal gastroenterologo/endoscopista che effettua una colonscopia. Tale procedura è l'indagine diagnostica di prima scelta per la diagnosi e la prevenzione del cancro del colon-retto. L'efficacia della colonscopia nella riduzione della mortalità da CCR è legata a criteri di qualità ben definiti e condivisi dalle principali società scientifiche nazionali ed internazionali (SIED, AIGO, SIGE, ESGE, ASGE).

Principali criteri ed indicatori di qualità della pancolonscopia sono:

- a) consenso informato;
- b) utilizzo di intervalli di sorveglianza post-polipectomia, post-resezione del CCR e dopo esame negativo in soggetti "average risk";
- c) intervalli di sorveglianza nei pazienti affetti da Malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease);
- d) utilizzo della sedazione;
- e) documentazione della qualità della preparazione (esempio Boston scale score);
- f) raggiungimento del cieco con documentazione fotografica (almeno nel 90% delle colonscopie).
- g) "adenoma detection rate" documentabile mediante apposito registro (25% dei maschi 15% delle femmine, soggetti "average risk" > 50 anni);
- h) documentazione tempo di uscita dal cieco (nei soggetti con colon normale > 6 minuti);
- i) resezione endoscopica di tutti i polipi < 2 cm (sessili o peduncolati); la eventuale non resecabilità endoscopica va documentata con fotografia;
- j) tatuaggio della lesione, che non sia in punti fissi del colon come cieco o retto, per facilitare la localizzazione durante la chirurgia (lesioni non aggredibili endoscopicamente, es. polipi > 2 cm);
- k) campionamento biptico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non resecabili endoscopicamente per consentire profiling molecolare;
- l) adeguatezza del referto (vedi schema seguente);
- m) incidenza di perforazione < 1 su 500 nelle colonscopie con polipectomia, <1 su 1000 nelle colonscopie diagnostiche o terapeutiche;
- n) terapia non chirurgica del sanguinamento post-polipectomia superiore al 90% degli episodi di sanguinamento.

Dettagli da includere nel referto della colonscopia	
Endoscopio usato	Casa produttrice, modello e numero seriale
Staff medico e infermieristico	
Indicazione alla procedura	Screening primo controllo, colonscopia di controllo
Pulizia intestinale	Regime di pulizia consigliato Visualizzazione della mucosa intestinale ottenuta
Intubazione	Livello di intubazione: incluse le ragioni per la mancata completezza dell'esame Durate dell'intubazione sino al limite raggiunto Visualizzazione della mucosa intestinale ottenuta
Patologie individuate e gestione	Sede di ogni lesione Dimensioni delle lesioni (stimate dall'endoscopista) Morfologia (sec. classificazione di Parigi) Pattern ghiandolare (sec. classificazione di Kudo) Diagnosi ed azioni prese per ogni lesione Successo e complicazioni per ogni lesione mucosa

La società europea di endoscopia digestiva (ESGE) raccomanda l'uso dell'endoscopia ad alta definizione e della cromoendoscopia (tradizionale o virtuale), al fine di stabilire la fattibilità della resezione endoscopica e verificare le indicazioni per la resezione in blocco con ESD (raccomandazione forte, evidenza di qualità moderata). La stadiazione con EUS e/o RM può essere presa in considerazione per lesioni retali con caratteristiche endoscopiche sospette per invasione sottomucosa prima di un tentativo di resezione endoscopica (raccomandazione debole, evidenza di bassa qualità).

Le classificazioni morfologica di Parigi, con la caratterizzazione delle lesioni tipo Laterally Spreading Tumor (LST) e la classificazione del pattern ghiandolare superficiale di Kudo, dovrebbero essere applicate nella descrizione della lesione poiché il rischio di invasione sottomucosa varia a seconda delle caratteristiche macroscopiche della lesione. La cromoendoscopia è una tecnica validata per l'analisi dell'architettura morfologica degli orifizi delle cripte della mucosa del colon (pattern ghiandolare superficiale). In dettaglio, la determinazione del pattern ghiandolare tipo V secondo Kudo può predire la profondità di invasione dei tumori della sottomucosa.

La società europea di endoscopia digestiva (ESGE) stabilisce che la maggior parte delle lesioni superficiali del colon e del retto possono essere suscettibili di asportazione in modo curativo mediante resezione endoscopica (polipectomia standard e/o resezione mucosa endoscopica). La dissezione endoscopica sottomucosa (ESD) può essere considerata per asportare lesioni del colon e del retto con alto sospetto di limitata invasione della sottomucosa che è sostanzialmente basato su due principali criteri: la presenza di una morfologia depressa, la presenza di un pattern mucosa irregolare o un pattern superficiale di tipo non granulare, in particolare per le lesioni più grandi di 20 mm. In alternativa, la ESD può essere presa in considerazione per la resezione di lesioni colorettrale che non possono essere asportate ottimamente e radicalmente mediante le tecniche di mucosectomia standard.

Classificazione morfologica di Parigi

- **Polipi (lesioni mucose rilevate >2,5mm)**
 - 0-Is (sessile)
 - 0-Isp (semipedunculato)
 - 0-Ip (pedunculato)
- **Lesioni Non Polipoidi (LNP) (lesioni mucose estese ≤ 10mm e rilevate <2.5mm)**
 - 0-IIa (lievemente rilevato)
 - 0-IIb (piatto)
 - 0-IIc (depresso)
 - 0-III (ulcerato)
- **Lesioni Non Polipoidi (LNP) (lesioni mucose estese ≥ 10mm a diffusione “laterale”)**
 - 0-IIa granulare uniforme (LST-G)
 - 0-IIa non granulare (LST-NG)
 - Forme miste (es LST 0-IIa+0-Is; LST 0-IIa+IIc)

Classificazione pattern ghiandolare secondo Kudo

- **Pattern non neoplastico**
 - I orifici ghiandolari regolari piccoli
 - II orifici ghiandolari tondi allargati
- **Pattern non invasivo (rischio invasione neoplastica sottomucosa 0,02 - 2,8%)**
 - III-L orifici ghiandolari allungati
 - III-S orifici ghiandolari tondi serrati
 - IV orifici cerebriformi
- **Pattern invasivo (rischio invasione neoplastica sottomucosa 33,7- 91,5%)**
 - V-i orifici irregolari
 - V-n orifici non strutturati

Terapia endoscopica resettiva

La corretta classificazione endoscopica consente di ottimizzare la scelta terapeutica.

Le neoplasie o le lesioni mucose avanzate con pattern invasivo non suscettibili di rimozione endoscopica (es pattern ghiandolare Vn) devono essere sottoposte a biopsie e sottoposte a terapia alternativa non endoscopica.

Per le lesioni mucose diversamente classificate secondo criteri prima descritti e suscettibili di rimozione endoscopica, è necessario procedere definendo i seguenti parametri:

Scelta trattamento endoscopico per tipologia di lesione mucosa riscontrata: nelle **Lesioni tipo 0-Ip, 0-Isp, 0-Is e tipo LNP fino a 2 cm** in qualsiasi sede coloretale: rimozione contestuale raccomandata.

La Dissezione Endoscopica Sottomucosa (ESD) deve essere considerata per l'asportazione di lesioni del colon e del retto con alto sospetto di limitata invasione della sottomucosa che è sostanzialmente basato su due principali criteri: la presenza di una morfologia depressa, la presenza di un pattern mucoso irregolare o un pattern superficiale di tipo non granulare, in particolare per le lesioni più grandi di 20 mm. In alternativa, la ESD può essere presa in considerazione per la resezione di lesioni coloretali che non possono essere asportate ottimalmente e radicalmente mediante le tecniche di mucosectomia standard.

Nelle neoplasie del colon endoscopicamente valutate come possibilmente superficiali e/o neoplasie del retto con stadiazione clinica cT1 (RM e/o ecoendoscopia rettale) può essere considerata una resezione endoscopica con intento terapeutico. L'esito istologico di tale resezione va poi discusso in sede multidisciplinare, considerando l'atto oncologicamente curativo solo nel caso di tumore pT1 con infiltrazione della sottomucosa limitata al primo terzo (sm1). Nel caso invece di tumore pT1 sm2-3 o pT2 va considerata la radicalizzazione chirurgica.

Tatuaggio:

- contestuale di sede di neoplasia o di polipi di aspetto sospetto per “lesioni avanzate” o non rimovibili per scarso sollevamento all'iniezione sottomucosa (“non lifting sign”);
- entro 2 settimane dei polipi risultati adenomi cancerizzati all'esame istologico, se non già tatuati durante l'esame endoscopico eseguito alla diagnosi

ESAME ISTOLOGICO DI BIOPSIA DEL SOSPETTO TUMORE PRIMITIVO

Nel CCR la diagnosi anatomo-patologica fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche, biologiche e genetiche della neoplasia. Tali informazioni sono strategiche nelle scelte terapeutiche, nel giudizio prognostico e nel monitoraggio delle terapie. La diagnosi anatomo-patologica costituisce informazione epidemiologica irrinunciabile per i Registri dei Tumori (Regionali e Nazionali) e per la programmazione degli interventi di prevenzione primaria e secondaria del CCR.

La diagnosi istologica preliminare a qualsiasi decisione terapeutica viene ottenuta mediante biopsia del sospetto tumore primitivo durante colonscopia/rettoscopia.

Il materiale ottenuto con tale prelievo, sarà processato e definirà istotipo e grading (se prelevato tramite colonscopia) ovvero la diagnosi anatomo-patologica completa (nel caso di materiale proveniente da intervento chirurgico).

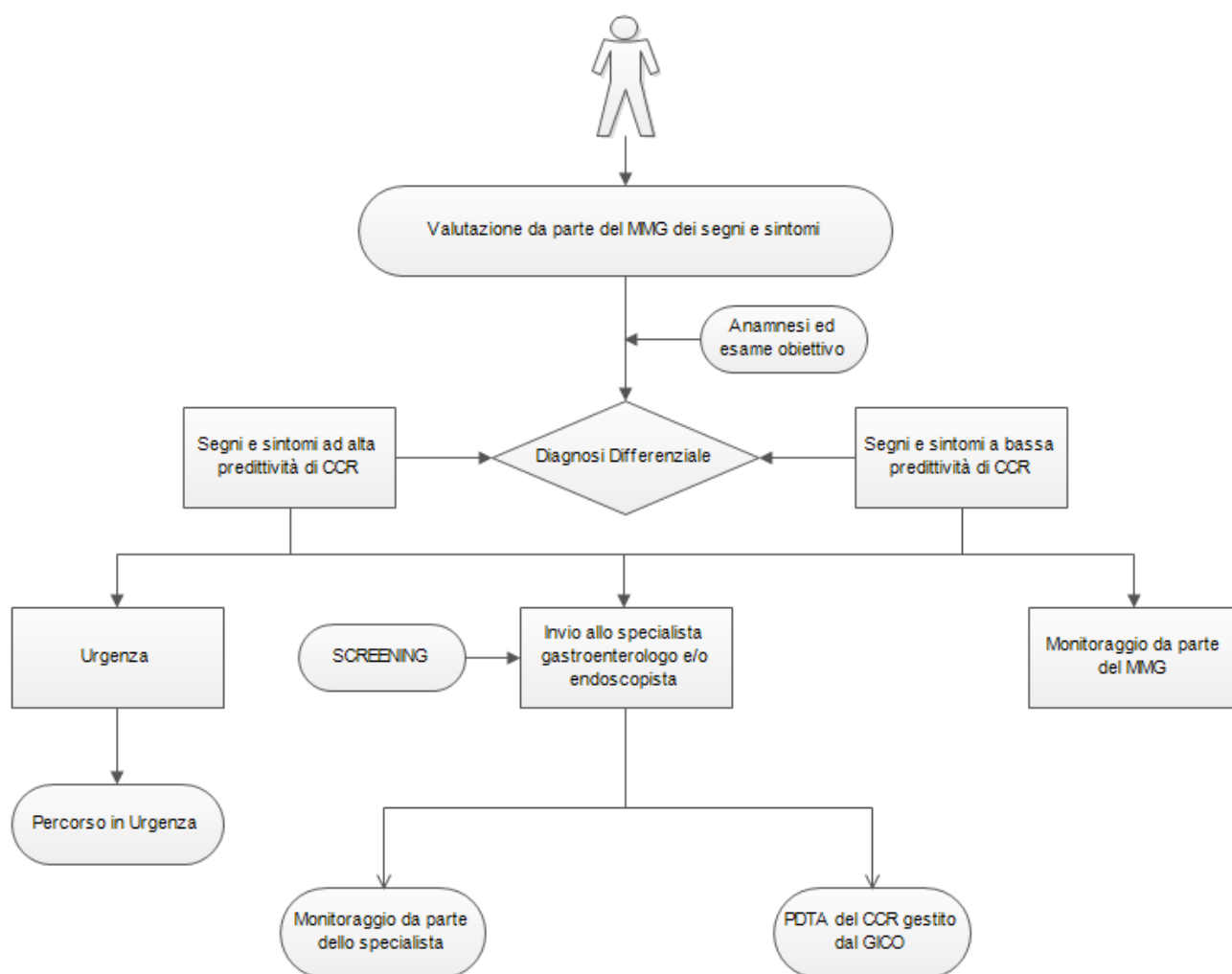
Nel caso di incertezza di istotipo e primitività è necessario l'approfondimento immunofenotipico.

Un adeguato numero di biopsie endoscopiche (almeno 6) della neoplasia garantiscono anche la possibilità di eseguire analisi molecolari ove necessario.

Lo specialista gastroenterologo e/o endoscopista può, a seconda dei risultati degli esami:

- 1) monitorare il paziente
- 2) portare all'attenzione del GICO il caso

Figura 3: Flowchart del percorso del paziente con sospetto CCR (Accesso al PDTA)



5.2 CCR GESTITO DAL GICO

Il percorso del CCR gestito dal GICO viene attivato da qualsiasi specialista componente del gruppo.

La presa in carico del paziente è di tutto il gruppo interdisciplinare, ma in maniera particolare dello specialista che lo ha in cura a seconda delle varie fasi del PDTA.

Il primo obiettivo che il GICO deve raggiungere è una corretta stadiazione preoperatoria.

La valutazione pre-operatoria dovrebbe includere (a meno che non vi sia controindicazione):

- Ematochimici e markers (CEA, CA19.9);
- TC, del torace, dell'addome e della pelvi con/senza mdc;
- RM del fegato con mdc epatospecifico, in caso di dubbio alla TC, per la valutazione di eventuali metastasi;
- La Tomografia ad emissione di positroni con fluorodeossiglucosio (FDG-PET), non rappresenta un esame di routine nella pratica clinica ma deve essere richiesta nei casi in cui l'esito dell'esame comporti una variazione della strategia terapeutica, oppure in caso di accertata allergia al MdC o condizioni cliniche che controindichino esami con mdc, quali insufficienza renale limitante.

In aggiunta i pazienti con carcinoma rettale devono ricevere:

- TC total body con/senza mdc;
- Risonanza Magnetica dell'addome inferiore con mdc per valutare il grado di estensione locale di malattia del tumore primitivo e l'eventuale coinvolgimento dei linfonodi nel meso-retto e della fascia mesorettale;
- Ecografia trans-rettale per la stadiazione locale dei tumori del retto basso in fase iniziale ed eco-endoscopia per la stadiazione locale dei tumori del retto medio alto in fase iniziale.

Lo staging non dovrà superare i 30 giorni e la responsabilità organizzativa del rispetto di tale tempistica rientra nelle competenze della Direzione Sanitaria Aziendale.

A conclusione del percorso diagnostico si possono presentare due scenari possibili:

- A. Malattia operabile: esplicitato di seguito;
- B. Malattia non operabile: in questo scenario il paziente segue il percorso del CCR in fase avanzata (paragrafo 5.4).

Nel caso A) il GICO ha il compito di valutare la possibilità dell'intervento in base ai seguenti fattori:

- stadiazione del tumore;
- eleggibilità clinica del paziente ad essere sottoposto a un intervento chirurgico;
- stato nutrizionale;
- valutazione del rischio operatorio sulla base di specifiche scale valutative del rischio di morbidità e mortalità, previa valutazione anestesiologicala ed eventuali consulenze specialistiche (cardiologica, pneumologica,...).

La gran parte delle ultime linee guida raccomandano che tutti i pazienti candidati ad intervento chirurgico devono essere sottoposti a valutazione del rischio di Tromboembolismo venoso (TEV).

In questa fase del PDTA si possono delineare tre possibili situazioni cliniche:

- 1) tumore del colon;
- 2) tumore del retto;
- 3) malattia metastatica operabile.

1) Tumore del Colon

In caso di **Tumore del Colon** in prima istanza si effettua, previa condivisione multidisciplinare l'intervento chirurgico con l'acquisizione dell'esame istopatologico del pezzo operatorio.

L'intervento chirurgico costituisce il trattamento fondamentale per i pazienti affetti da carcinoma coloretale.

Gli interventi differiscono a seconda della sede della neoplasia e sono indicati di seguito:

- A. emicolectomia destra per i tumori del colon destro e del trasverso prossimale;
- B. emicolectomia sinistra per i tumori del colon sinistro (discendente e sigma);
- C. resezione del trasverso per i tumori del trasverso. In tale caso, a discrezione del team chirurgico, può essere eseguita anche un'emicolectomia destra allargata, con margine di sezione distale situato almeno 2 cm a valle della neoplasia;
- D. nei casi di tumori situati in prossimità della flessura splenica può essere effettuata una resezione radicale della flessura sinistra, con legatura dell'arteria colica sinistra alla sua origine dall'arteria mesenterica inferiore o un'emicolectomia destra allargata con i criteri di cui sopra.

Le resezioni coliche per carcinoma devono prevedere la sezione all'origine dei peduncoli vascolari che irrorano i segmenti colici da resecare, permettendo l'esecuzione di una linfadenectomia adeguata, che consenta di esaminare un numero minimo di 12 linfonodi.

I margini di sezione, prossimale e distale, deve cadere a una distanza di almeno 2 centimetri dalla neoplasia.

Le resezioni videolaparoscopiche, eseguite da un gruppo con adeguata esperienza, sono da considerare equivalenti a quelle open in termini di complicanze, mortalità e radicalità oncologica e si associano ad una più rapida ripresa ed una minore degenza postoperatoria.

Ove possibile, nella gestione perioperatoria del paziente è auspicabile l'adozione di un protocollo ERAS (Enhanced Recovery After Surgery), che permette il miglioramento degli outcomes clinici a breve e lungo termine.

Il referto istologico è indispensabile per:

- la conferma diagnostica di carcinoma colon-rettale;
- la stadiazione e prognosi del tumore;
- la pianificazione di ulteriore trattamento.

Al momento dell'acquisizione del referto anatomopatologico che preferibilmente dovrà essere completato entro le tre settimane dall'intervento chirurgico, il GICO condividerà nuovamente l'iter terapeutico assistenziale del paziente e l'affiderà all'Oncologo di riferimento.

Nei tumori del colon in stadio I, non è indicato alcun trattamento adiuvante, ma follow-up clinico-strumentale.

Nei tumori del colon in stadio II senza fattori di rischio ed in presenza di status MSI/dMMR, può essere impostato esclusivo follow-up clinico-strumentale, vista la prognosi favorevole e l'effetto detrimental del trattamento con Fluoropirimidine⁵.

Nei tumori del colon in stadio II con almeno un fattore di rischio (T4, grading G3, invasione vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, esordio clinico con occlusione/perforazione), il trattamento standard prevede l'utilizzo di fluoro-pirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile), l'eventuale aggiunta dell'oxaliplatino può essere considerata opzionale e discussa all'interno del team multidisciplinare.

Nei tumori del colon in stadio III, il paziente è candidato a ricevere un trattamento postoperatorio precauzionale (chemioterapia adiuvante) al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia. Il trattamento standard prevede l'utilizzo di fluoro-pirimidine (capecitabina o 5-fluorouracile) in associazione ad oxaliplatino fino ad una durata complessiva di 6 mesi. Dati recenti di studi randomizzati di chemioterapia adiuvante suggeriscono di preferire in termini di vantaggi di sopravvivenza a lungo termine la somministrazione della fluoropirimidina orale (capecitabina).

È raccomandabile che la chemioterapia adiuvante sia intrapresa entro 6 e sino ad un massimo di 8 settimane dall'intervento chirurgico.

Nei pazienti con tumore del colon pT1-3 pN1 può essere condivisa con il paziente la possibilità di considerare la chemioterapia adiuvante con Capecitabina e Oxaliplatino per la durata di 3 mesi.

Nei pazienti in cui non si ritenga indicata una terapia di associazione, in particolare nei pazienti anziani oppure nei pazienti unfit per comorbidità, può essere intrapreso un trattamento adiuvante con l'utilizzo soltanto delle fluoro pirimidine. Al momento della definizione della strategia chemioterapica adiuvante sono mandatorie le valutazioni di farmacogenomica, in particolare relativamente ai polimorfismi di rilievo clinico della diidropirimidina deidrogenasi, per l'indicazione alla somministrazione della fluoropirimidina.

Il Paziente dopo l'intervento riceve un'assistenza post- operatoria secondo le raccomandazioni delle ultime linee guida in particolare il supporto psico-sociale da parte di un infermiere o personale specializzato.

Ai pazienti ed ai familiari (o il personale di assistenza) devono essere forniti un numero per contattare un infermiere specializzato al fine di affrontare problemi/preoccupazioni insorti dopo la dimissione dall'ospedale.

Il case manager provvede all'attivazione di procedure al fine di attivare i servizi per i pazienti che possono avere bisogno di aiuto concreto da parte di:

- un infermiere specialista;
- personale di assistenza socio-sanitaria;

⁵ Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. BMC CANCER; 2015. 5:156

- servizi assistenziali dedicati agli stomizzati avendo cura di istruire adeguatamente paziente e care-giver in fase precedente alla dimissione ospedaliera alla accurata gestione della stomia.

2) Tumore del Retto

In caso di **Tumore del retto**, il viscere viene diviso anatomicamente in 3 segmenti di circa 5 cm ciascuno (superiore, medio ed inferiore) ed in una porzione intraperitoneale ed una extraperitoneale. La riflessione peritoneale è riconoscibile all'esame RM in un piano sagittale che va dalla cupola vescicale fino alla parete anteriore del retto a circa 10 cm dalla rima anale esterna. Pertanto, il retto superiore è considerato intraperitoneale mentre il retto medio-inferiore extraperitoneale.

Ne deriva un diverso approccio con i tumori del retto prossimale (intraperitoneale) che vengono trattati come i tumori del colon, quindi con chirurgia *upfront*, mentre i tumori del retto medio e inferiore con T>2 e/o N+ devono essere avviati ad una terapia preoperatoria – “Neoadiuvante” (Chemioterapia – Radioterapia) con il duplice scopo di ridurre il rischio di recidiva locale e ridurre il volume della neoplasia favorendo resezioni chirurgiche con salvataggio degli sfinteri.

STADIAZIONE:

- Esame clinico (esplorazione rettale);
- Pancolonscopia + biopsia;
- Rettoscopia rigida (per definizione della distanza dal margine anale);
- ColonTC virtuale (per studiare il colon a monte della neoplasia quando questa non consenta la progressione dell'endoscopia);
- Ecoendoscopia (accurata nella valutazione dell'infiltrazione degli strati della parete rettale, soprattutto nelle neoplasie cT1-T2);
- RM pelvi (esame standard per la definizione della localizzazione –intra/extraperitoneale-, del rapporto con gli sfinteri, dell'invasione del mesoretto e dei linfonodi);
- TC total body con mdc (esame standard per la stadiazione sistemica);
- PET (esame complementare in casi dubbi);
- RM addome superiore con mdc epatospecifico (esame complementare per sospetti casi di metastasi epatiche).

TERAPIA CHIRURGICA

Il trattamento chirurgico del cancro del retto deve essere effettuato da chirurghi dedicati con adeguata *expertise* e in centri con volumi adeguati.

ASPORTAZIONE LOCALE: può essere eseguita per via endoscopica mediante asportazione a tutto spessore *full-thickness* o chirurgica (escissione transanale, Transanal Endoscopic Microsurgery – *TEM* o TransAnal Mini-Invasive Surgery - *TAMIS*) e risulta adeguata quando:

- T1 Sm1;
- Lesione <3cm;
- Lesione occupante non più di un terzo della circonferenza del lume;
- Lesione del retto medio o inferiore;
- Grading 1 – 2;
- Assenza invasione linfovaskolare e perineurale;
- Margini laterali e profondo liberi per almeno 1mm.

Il limite delle asportazioni locali riguarda la mancata asportazione dei linfonodi locoregionali che espone al rischio di recidiva locale; quasi tutti i fattori che controindicano una asportazione locale sono quindi quelli correlati al rischio di metastasi linfonodali, che è stimato del 3% per i T1 Sm1, in aumento fino ad oltre il 20% per i T1 Sm3. Ai pazienti con carcinoma rettale PT1N0 escisso localmente con 1 o più fattori di rischio all'esame istologico definitivo dovrebbe essere proposto in maniera opzionale e condivisa con il paziente l'intervento chirurgico resettivo di radicalizzazione.

RESEZIONE ANTERIORE DEL RETTO CON PME (*Partial Mesorectal Excision*): trova indicazione nei tumori del retto superiore dove la TME non è mandatoria e consiste nella asportazione del retto e del mesoretto fino ad ottenere un margine di almeno 5 cm dal bordo inferiore della neoplasia.

RESEZIONE ANTERIORE DEL RETTO CON TME (*Total Mesorectal Excision*): trova indicazione nei tumori del retto medio e inferiore e consiste nella asportazione completa in blocco del retto e del mesoretto; per poter eseguire un intervento *sphincter saving* il margine chirurgico distale può essere anche < 1cm purché istologicamente libero da neoplasia. Soprattutto nei casi sottoposti a trattamento neoadiuvante è fortemente consigliato confezionare una ileostomia di protezione perché riduce il rischio di complicanze postoperatorie e conseguentemente di reintervento.

AMPUTAZIONE DEL RETTO PER VIA ADDOMINO-PERINEALE: trova indicazione nei tumori del retto ultrabasso con infiltrazione sfinteriale o interessamento del canale anale e consiste nella asportazione completa del retto e del mesoretto completata con l'asportazione dell'ano per via perineale ed il confezionamento di una colostomia definitiva.

Gli interventi di resezione oncologica del retto devono prevedere la sezione prossimale del peduncolo vascolare (arteria mesenterica inferiore all'origine e vena mesenterica inferiore al margine inferiore del pancreas) al fine di eseguire una linfadenectomia mesenterica adeguata. Il numero minimo necessario di linfonodi campionati per una corretta stadiazione del tumore è 12. Riguardo la TME sono criteri di qualità chirurgica, oltre al margine di resezione distale, anche il margine circonferenziale e l'integrità del mesoretto. Sono stati dimostrati i benefici derivanti dall'approccio mini-invasivo (laparoscopico – robotico) per gli interventi chirurgici di resezione del retto, oltre a pari efficacia e sicurezza; tali metodiche, pertanto, possono essere considerate di scelta se utilizzate da chirurghi esperti in centri con adeguato volume.

TRATTAMENTO PER STADIO⁶

STADIO I: T1- T2 N0:

Chirurgia Radicale upfront

[Asportazione locale nei T1Sm1 senza fattori di rischio condividendo con il paziente l'opzione chirurgica]

STADIO II-III: T3 - T4 e/o N+

Chemio-Radioterapia Neoadiuvante TME (6-8 sett) (retto extraperitoneale)

Radioterapia “*short course*” preop. TME (6-8 sett)

La chirurgia upfront nel tumore del retto extraperitoneale localmente avanzato può essere considerata la soluzione di prima scelta solamente in presenza di sanguinamento maggiore non controllabile o stato occlusivo non altrimenti palliabile.

Va considerato che nel retto extraperitoneale basso agli stadi iniziali a rischio di chirurgia maggiore con perdita degli sfinteri, può essere valutato un trattamento RT o CT-RT “curativo” o neoadiuvante a chirurgia minore.

Il trattamento radioterapico può essere somministrato per mezzo di:

- frazionamento convenzionale (radioterapia Long-Course) per circa 5-6 settimane a dose giornaliera di 1.8 Gy/2 GY (45-50.4 Gy tot) con eventuale boost concomitante o sequenziale (non mandatorio fino a 55.4 Gy) sulla malattia macroscopica (T e N), seguite dall'intervento chirurgico a 8-12 settimane dalla fine del trattamento radiante, previa ristadiazione endoscopica e radiologica;
- trattamento di radioterapia pre-operatoria (radioterapia Short-Course), che prevede l'adozione dello schema per 5 giorni di trattamento con 5Gy/die per un totale di 25 Gy.

Tale trattamento può trovare indicazione nel paziente anziano oppure nei pazienti che mal tollererebbero un trattamento Long-Course; dove non vi sia coinvolgimento sfinteriale o marcata infiltrazione del mesoretto, in caso di neoplasia coloretale sincrona.

In questo caso l'intervento chirurgico verrà pianificato a 8-12 settimane dalla fine del trattamento radiante, previa ristadiazione endoscopica e radiologica.

La terapia combinata prevede l'associazione di una fluoropirimidina (capecitabina o 5-fluorouracile infusionale) con la radioterapia.

In caso di tumore primitivo sintomatico per sanguinamento la radioterapia short – course può essere la scelta più appropriata con chirurgia immediata.

Si raccomanda che la data di inizio della terapia preoperatoria (Radio-chemioterapia), non sia superiore a 30 giorni a decorrere dalla data del verbale GICO in cui viene data indicazione a questo trattamento.

⁶ Linee Guida AIOM per le Neoplasie del Retto e Ano edizione 2020

Nei pazienti con malattia localmente avanzata (cT4 e/o cN+) può essere proposto un trattamento di chemioterapia pre-operatoria esclusiva (per 2-3 mesi) al fine di ottenere sia un controllo locale sia a distanza (malattia micrometastatica) cui seguirà rivalutazione strumentale al fine di integrare il trattamento radio-chemioterapico locale pre-operatorio⁷⁸ (Total Neoadjuvant Treatment).

I pazienti operati, a prescindere dallo stadio iniziale, verranno poi rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il proseguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica (ypTNM).

Qualora fosse indicata una terapia adiuvante (analoga a quanto descritto per il tumore del colon) essa andrà programmata sequenzialmente.

I pazienti sottoposti a chirurgia radicale per carcinoma del retto pT3-4 e/o N+ senza trattamento neoadiuvante devono essere avviati, dopo almeno 4/6 settimane dall'intervento, a terapia chemio-radioterapica per una durata complessiva di 6 mesi.

Nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato con risposta clinica completa dopo CT-RT neoadiuvante, confermata alla valutazione biptica, la resezione chirurgica radicale deve comunque essere proposta. Potrebbe tuttavia essere proposta, previa adeguata e completa informazione di rischi e benefici, la possibilità di un trattamento non operativo (*watch and wait*) oppure un intervento di asportazione locale mediante TEM o TAMIS. Tale opzione può essere considerata in particolare nei pazienti anziani e con numerose comorbidità o in coloro che rifiutino l'ipotesi di una stomia.

STADIO IV: ogni T, ogni N, M+

-Primitivo resecabile con metastasi reseccabili

La chirurgia in prima istanza è da riservarsi ai casi selezionati, mentre può essere considerato di scelta un trattamento sistemico perioperatorio (3 mesi pre e 3 mesi post-chirurgia) poiché associato a migliore outcome oncologico oltre ad evitare l'intervento a coloro che vanno in progressione di malattia durante la terapia preoperatoria. La radioterapia preoperatoria *short course* (con intervento chirurgico entro 7 giorni) viene maggiormente impiegata perché favorisce l'integrazione con il trattamento chemio e chirurgico delle metastasi, mentre la radio-chemioterapia a frazionamento convenzionale viene riservato ai casi di infiltrazione del mesoretto o di tumori bassi ove non sia ancora possibile una resezione *sphincter saving*. La resezione chirurgica del tumore primitivo e delle metastasi può avvenire con tre diverse tempistiche: il primitivo seguito dalle metastasi, simultaneamente, le metastasi prima del primitivo (*liver first*). La prima modalità, storicamente più eseguita, è consigliabile in presenza di tumori primitivi voluminosi o sintomatici; la resezione simultanea di primitivo e metastasi nel corso dello stesso intervento è da riservarsi a quei casi con malattia epatica limitata trattabile con resezioni "minori". L'approccio *liver first*, di più moderna concezione, è attuabile in quei casi con tumore primitivo asintomatico in cui la malattia epatica abbia un

⁷ Conroy T et al. Neoadjuvant chemotherapy with FOLFIRINOX and preoperative chemotherapy for patients with locally advanced rectal cancer (UNICANCER-PRODIGE 23): a multicentre randomised, open label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2021

⁸ 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; 22:29-42.

maggior impatto prognostico. La strategia migliore varia da paziente a paziente e deve essere scelta sulla base di un'attenta valutazione multidisciplinare.

- Primitivo non resecabile con metastasi resecabili

Il primo obiettivo è il controllo della malattia sistemica e parallelamente della malattia pelvica e il *downsizing* del tumore primitivo per poi eseguire l'eventuale asportazione sia dello stesso che delle metastasi. Pertanto, il trattamento di scelta è rappresentato da chemioterapia di induzione, seguito dalla chemio-radioterapia, per ottenere il maggior *downsizing* del tumore primitivo e consentire l'eventuale asportazione sia dello stesso che delle metastasi.

- Primitivo resecabile con metastasi non resecabili

Il primo obiettivo è il controllo della malattia sistemica, più spesso epatica esclusiva, con lo scopo, mediante un regime chemioterapico sistemico modulato sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente e molecolari della neoplasia, di convertire la malattia alla resecabilità. L'asportazione del tumore primitivo non è da prendere in considerazione in caso di asintomaticità ed è da riservarsi a quei casi di sanguinamento o occlusione non altrimenti palliabile oppure di conversione a resecabilità delle metastasi.

- Primitivo non resecabile con metastasi non resecabili

Il trattamento di scelta è quello chemioterapico modulato in base alle caratteristiche cliniche e molecolari del tumore. In caso di conversione a resecabilità del primitivo o delle metastasi vedere i casi sopradescritti.

FOLLOW-UP DEL CCR

Il paziente in questa fase viene inserito dal GICO nel programma di Follow-up la cui gestione fa capo allo specialista a seconda del programma stesso e può essere:

- **a breve termine**, che deve concentrarsi su problemi post-operatori, sulla programmazione futura e la gestione dello stoma. Deve comprendere una colonscopia completa entro 6 mesi dalla dimissione, se questa non fosse stata eseguita prima dell'intervento chirurgico in modo completo, mentre la colonscopia virtuale rappresenta una alternativa non invasiva alla colonscopia per coloro che presentano una controindicazione alla colonscopia. Inoltre dovrebbe comprendere una TAC del torace e dell'addome, se non effettuata prima dell'intervento chirurgico, esclusivamente in condizioni di chirurgia di urgenza non differibile;
- **a più lungo termine:**
 - deve comprendere una colonscopia a intervalli di 1 e 3 anni dall'intervento e quindi ogni 5 anni nel paziente con clean-colon. Nei pazienti senza uno studio del colon preoperatorio, la colonscopia va effettuata entro 6-12 mesi dall'intervento. Nei pazienti con neoplasie del retto la rettoscopia va eseguita ogni 6 mesi per i primi due – tre anni;

- deve includere TC dell'addome e del torace ogni 6-12 mesi per i primi 2-3 anni dopo la resezione, in relazione allo stadio patologico;
- deve prevedere controlli ecografici addome completo intermedi rispetto agli esami TC;
- deve includere l'esame fisico e il monitoraggio dei markers (CEA e CA 19.9) ogni 6 mesi per 5 anni (se i livelli dei markers sono elevati dopo la resezione eseguire comunque la colonscopia e la TC torace addome-pelvi);
- la Tomografia ad emissione di positroni con fluoro-18-desossiglucosio (FDG-PET) non deve essere considerata una modalità di routine di follow-up. Può essere considerata come indagine di secondo livello in pazienti con-sospetto clinico e/o strumentale di ripresa di malattia;
- deve rilevare i tumori metacroni (secondi carcinomi primitivi nel grosso intestino restante);
- deve adeguatamente identificare e gestire potenziali effetti di tossicità tardiva ai trattamenti effettuati, chirurgico, oncologico medico e radioterapico;
- deve fornire un sostegno psicologico;
- deve facilitare l'audit;
- deve fornire consulenza e supporto da parte di un operatore sanitario qualificato per la promozione di cambiamenti di stile di vita ove necessario, abitudini alimentari per ridurre il rischio di recidiva con specifiche figure professionali, quali nutrizionista e dietista.

3) Malattia metastatica operabile

Nel caso di malattia metastatica operabile il paziente segue il Percorso del CCR in fase avanzata descritto nel paragrafo 5.4

Ruolo dell'Anatomia Patologica nella stadiazione postoperatoria del carcinoma del colon e del retto

Le caratteristiche irrinunciabili della diagnosi anatomo-patologica sono suddivise in:

- a) diagnosi macroscopica;
- b) diagnosi istologica;
- c) profilo molecolare.

a) Diagnosi macroscopica

Invio del campione operatorio chirurgico

L'invio del campione operatorio chirurgico al laboratorio di Anatomia Patologica deve essere tempestivo e deve essere accompagnato da specifica richiesta di esame istologico che deve includere:

- a) dati anagrafici;
- b) informazioni cliniche di interesse oncologico (familiarità, terapie neoadiuvanti, metastasi a distanza); c) identificazione di ciascuno dei campioni inviati;
- d) sede anatomica della neoplasia;
- e) procedura chirurgica attuata.

Esame macroscopico e campionamento del campione operatorio chirurgico

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) del campione operatorio è parte essenziale della diagnosi. Esso include le caratteristiche della neoplasia, la valutazione del tratto intestinale non neoplastico, la valutazione dei linfonodi presenti e quella dei tessuti periviscerali.

Sono riportate nella sezione macroscopica della diagnosi anatomo-patologica:

- modalità di invio del campione (a fresco, fissato; campione giunto sezionato o non-sezionato);
- tipo di resezione;
- identificazione dei sub-siti anatomici presenti;
- misurazione del campione;
- descrizione e misurazione delle lesioni macroscopicamente visibili;
- valutazione della superficie sierosa;
- dilatazione o ostruzione del lume;
- perforazione parietale (in sede neoplastica e non).

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

Esame macroscopico	
Tumore del colon	Tumore del retto
L'esame macroscopico dei carcinomi del colon comprende valutazione di: • <u>Sede</u>; • <u>Aspetto</u>: vegetante (polipoidi o sessile), ulcerato, a placca, a anello/manicotto, stenosante, tipo linite plastica; • <u>Dimensione</u>: diametro maggiore, valutato sul versante luminale, profondità di infiltrazione parietale, rapporti con il piano sieroso e con altri organi e/o segmenti intestinali asportati; • <u>Margini di resezione</u>: prossimale, distale, circonferenziale, mesocolico. È ritenuto sufficiente indicare la distanza della neoplasia dal margine di resezione (prossimale o distale) più prossimo alla neoplasia. Per i tratti colici non completamente peritonealizzati va valutata/misurata la distanza della neoplasia dal margine privo di rivestimento sieroso. La definizione di margine circonferenziale fa riferimento ai margini non-peritonealizzati (non la circonferenza del campione colico); • <u>Perforazione della parete</u> (in corrispondenza della neoplasia e non); • <u>Linfonodi regionali</u>: Tutte le strutture linfonodali comprese nel campione operatorio chirurgico vanno campionate per esame istologico. Almeno 12 linfonodi regionali devono essere sottoposti ad esame istologico. L'esame macroscopico include la descrizione del tratto colico non-neoplastico (lesioni infiammatorie, diverticoli, eventuali neoformazioni polipoidi) ed ogni altro materiale inviato alla UO di Anatomia Patologica (esempio: resezione di metastasi epatiche). Le neoplasie multiple devono essere descritte singolarmente.	L'esame macroscopico del campione operatorio chirurgico del retto, include la valutazione della localizzazione del tumore rispetto alla riflessione del peritoneo. Nei carcinomi del retto deve essere indicata la distanza dal margine di resezione circonferenziale anteriore e posteriore. La situazione è diversa a seconda della localizzazione (anteriore o posteriore) della neoplasia. Il riferimento anatomico è costituito dalla riflessione del peritoneo, più ampia nel versante anteriore; il versante posteriore è caratterizzato da una più ampia area non-peritonealizzata.

Campionamento del pezzo operatorio

- Neoplasia: sono richiesti circa 3-5 campioni di neoplasia (generalmente 1 campione per cm di diametro massimo di neoplasia), che includono la parte più profonda dell'infiltrazione parietale, la zona di congiunzione neoplasia-mucosa non neoplastica, il piano sieroso adiacente alla neoplasia;
- Margini: è consigliato campionare i margini di resezione (prossimale e distale) e mesocolico (peduncolo vascolare);
- Margine radiale/circonferenziale, dipendente dalla sede,
- Linfonodi regionali: tutti i linfonodi isolabili dal campione operatorio devono essere esaminati. La resezione chirurgica è ritenuta adeguata per la stadiazione se almeno 12 linfonodi vengono campionati; 7 linfonodi in caso di campioni chirurgici precedentemente trattati con terapia neoadiuvante;
- Altre lesioni focali: polipi, ulcere, diverticoli, lesioni infiammatorie;
- Mucosa non-neoplastica.

b) Diagnosi istologica

Deve riferire:

1. caratteristiche morfologiche della neoplasia;
2. stato dei margini di resezione;
3. budding;
4. numero e stato dei linfonodi regionali;
5. presenza di patologie associate.

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

1. Istotipo del CCR: l'istotipo neoplastico ed il grado di differenziazione vanno diagnosticati secondo la classificazione WHO 2019;
2. Infiltrazione perineurale: Presente/assente (la presenza di infiltrazione peri-neurale viene segnalata con il suffisso Pn1);
3. Presenza di invasione linfo-vascolare;
4. Invasione vascolare intramurale, invasione vascolare extramurale; l'invasione linfatica è valutata nei vasi (linfatici o venosi) adiacenti alla neoplasia ed in sede extramurale (L1, V1);
5. Margini della exeresi chirurgica: proximale, distale e radiale (la valutazione istologica è facilitata dall'inchiostratura delle superficie non peritonealizzata);
6. Margine radiale: corrisponde al margine periferico costituito dai tessuti molli del tratto intestinale non rivestito da peritoneo (cieco, colon ascendente, colon discendente, retto). Per il colon trasverso corrisponde al margine di resezione del mesocolon. La valutazione della distanza minima fra fronte di avanzamento della neoplasia e la superficie non-peritonealizzata è di particolare importanza nelle neoplasie rettali poiché condiziona il rischio di recidiva locale e la prognosi. Il margine è considerato infiltrato se cellule tumorali (per diretta estensione del CCR, per invasione linfatica/venosa, per metastasi linfonodali, o per depositi tumorali) sono presenti a distanza ≤ 1 mm dalla superficie non peritonealizzata;
7. Linfonodi regionali: il numero dei linfonodi regionali isolati dal campione operatorio ha rilevanza clinico/prognostica e consente valutazioni delle performances chirurgica e diagnostica anatomo-patologica. La linfoadenectomia è ritenuta adeguata se vengono campionati almeno 12 linfonodi. Numerosi fattori influenzano il numero dei linfonodi esaminati (procedura chirurgica, esame patologico, fattori legati al paziente, o alla neoplasia, terapia neoadiuvante). Devono essere isolati/esaminati tutti i linfonodi presenti nel campione operatorio. Il referto deve espressamente riferire il numero dei linfonodi esaminati, il range di diametro e dei linfonodi metastatici e non-metastatici. I linfonodi di dimensioni $< 0,4$ cm vanno processati in toto per esame istologico; quelli $> 0,4$ cm vanno sezionati e inclusi in toto (la procedura di inclusione deve evitare il conteggio doppio di una singola stazione linfonodale). Il TNM richiede valutazione istologica di almeno 12 linfonodi. Se i linfonodi non sono metastatici ma il numero

di linfonodi isolati è < 12, la neoplasia va stadiata come pN0 (va annotato che il numero di linfonodi esaminati è < 12);

8. Depositi tumorali satelliti: sono aggregati cellulari o noduli neoplastici (visibili a occhio nudo o microscopicamente) localizzati nel tessuto fibro-adiposo peri-colorettale, senza evidenza istologica di tessuto linfonodale residuo. Possono rappresentare: a) diffusione tumorale discontinua; b) invasione venosa con diffusione extra-vascolare (V1/2 sec TNM); c) metastasi linfonodale “sostitutiva” (N1/2). Il TNM considera come linfonodi metastatici (= pN1c) i depositi tumorali satelliti a contorno liscio/rotondo localizzati nel tessuto fibroadiposo pericolic/perirettale (anche in assenza di evidenza istologica di linfonodo residuo). I CCR pT1, pT2, pT3, pT4 privi di linfonodi metastatici, ma con depositi tumorali satelliti sono classificati pN1c. Nelle neoplasie rettali trattate con terapia neoadiuvante, i depositi tumorali satelliti sono considerati equivalenti a linfonodi metastatici;
9. Instabilità Microsatellitare (MSI): la presenza di MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore e che possono non giovare della chemioterapia adiuvante con fluoropirimidine. Lo screening molecolare dei CCR insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI) del tumore. La valutazione iniziale può prevedere l'analisi immunoistochimica di espressione delle quattro proteine principali del sistema del mismatch repair del DNA (i.e. *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2*). In presenza di alterazioni in *MLH1* e/o *PMS2*, il tumore deve essere ulteriormente caratterizzato per lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene *BRAF* per differenziare le forme ereditarie (*BRAF* wild-type) da quelle sporadiche (*BRAF* mutato). La determinazione dello status MMR e/o MSI dovrebbe sempre essere eseguita in tutte le nuove diagnosi di CCR.

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 citocheratine (ampio spettro) 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.

Patologia associata

Presenza di patologia sincrona (polipi [neoplastici o non-neoplastici identificati con apposito campionamento e distinti per sede], ulcere, diverticoli, malattie infiammatorie croniche). La diagnosi istologica è completata dalla Stadiazione secondo UICC 2017.

c) Profilo molecolare

Menzionare il metodo adottato facendo riferimento alle classificazioni presenti sul WHO 2019.

Il profilo molecolare del CCR è parte della procedura diagnostica anatomo-patologica. I centri coinvolti nella refertazione molecolare devono essere certificati da accreditamento nazionale (controlli di qualità AIOM-SIAPEC per geni *RAS*, *BRAF*). Il referto molecolare utilizza un formato diagnostico standard firmato dall'anatomopatologo/biologo molecolare che ha la responsabilità della procedura diagnostica.

Il referto deve includere:

- Specifiche sul materiale utilizzato per l'analisi: il patologo seleziona il materiale biologico sul quale eseguire le analisi molecolari. Indica la percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato e se necessario esegue la microdissezione per separare il tessuto neoplastico dal tessuto normale;
- Metodo di esecuzione dell'analisi di diagnostica molecolare;
- I risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica ed amminoacidica eventualmente rilevata. Sarebbe preferibile effettuare sistematicamente valutazioni *KRAS/NRAS/BRAF*, al fine di poter identificare anche condizioni di mutazioni concomitanti. In alternativa, secondo quanto raccomandato, effettuare un percorso diagnostico che preveda inizialmente la valutazione dello stato mutazionale *KRAS* e, se wild-type, valutazione *NRAS* e *BRAF*.

1. Stato mutazionale dei geni *RAS*

Deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene *KRAS*. Se non si rilevano mutazioni, deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene *NRAS*. La presenza di tali mutazioni comporta l'inefficacia delle terapie con farmaci anti-EGFR.

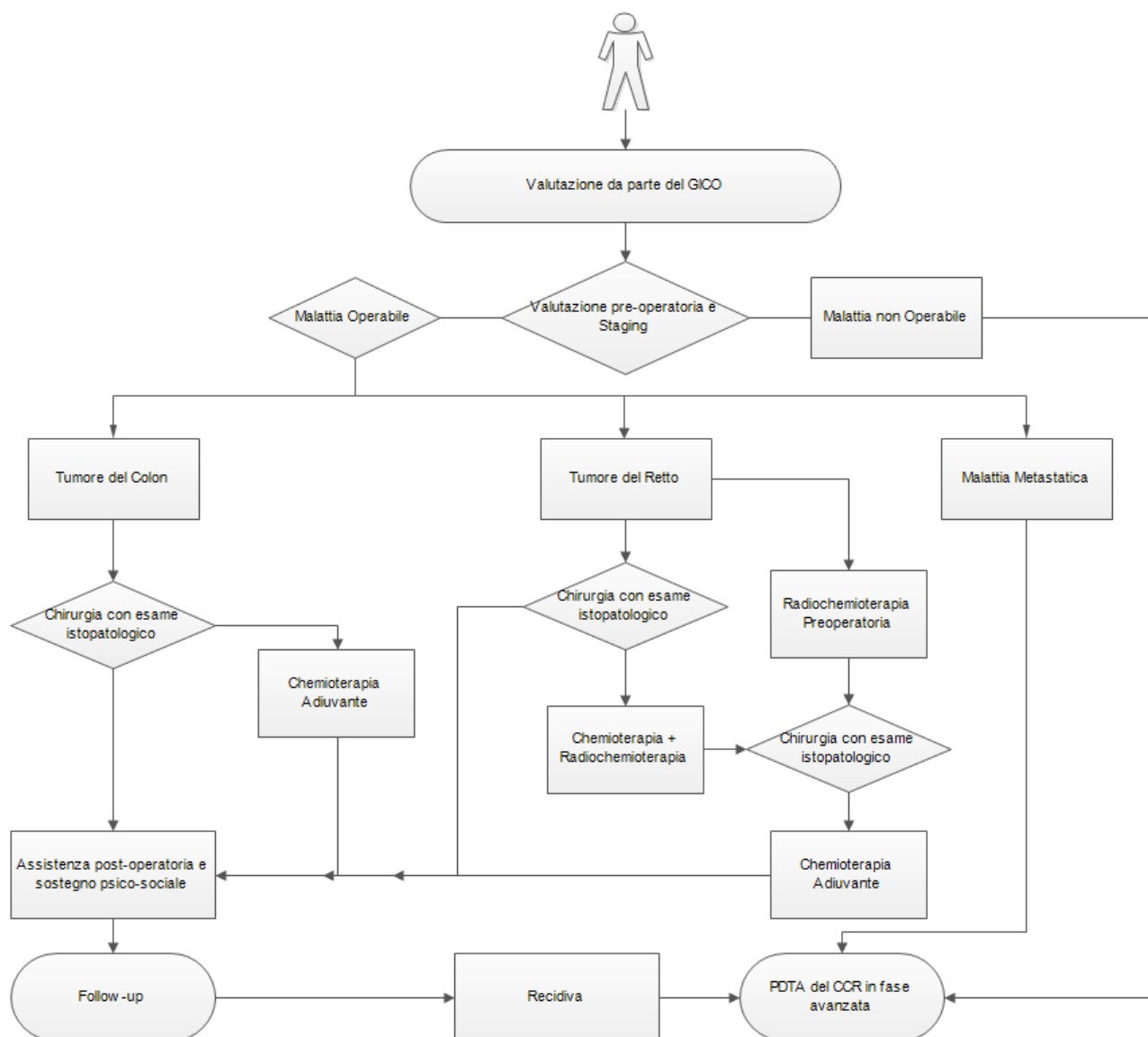
2. Stato mutazionale del gene *BRAF*

Deve essere valutato lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene *BRAF*, ed in particolar modo la mutazione V600E. Secondo i dati di letteratura, i tumori con tale mutazione hanno una prognosi peggiore e sembrano rispondere in misura minore a trattamento con doppiette di chemioterapici associate a farmaci anti-EGFR o anti-VEGF. Sono stati pertanto proposti protocolli di trattamento ad hoc per i pazienti con tale mutazione, ad oggi disponibili in pratica clinica in pazienti pretrattati con associazioni di I linea metastatica ed accessibili con richieste per uso compassionevole, encorafenib/cetuximab.

3. Instabilità Microsatellite (MSI)

La presenza di MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore e non responsivi alla terapia con 5-FU. La presenza di dMMR e/o MSI-H individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore e che possono non giovare di chemioterapia con fluoropirimidine.

Figura 4: Flowchart del PDTA del CCR gestito dal GICO



5.3 GESTIONE DEL PERCORSO IN URGENZA

Il PDTA è gestito dallo specialista chirurgo.

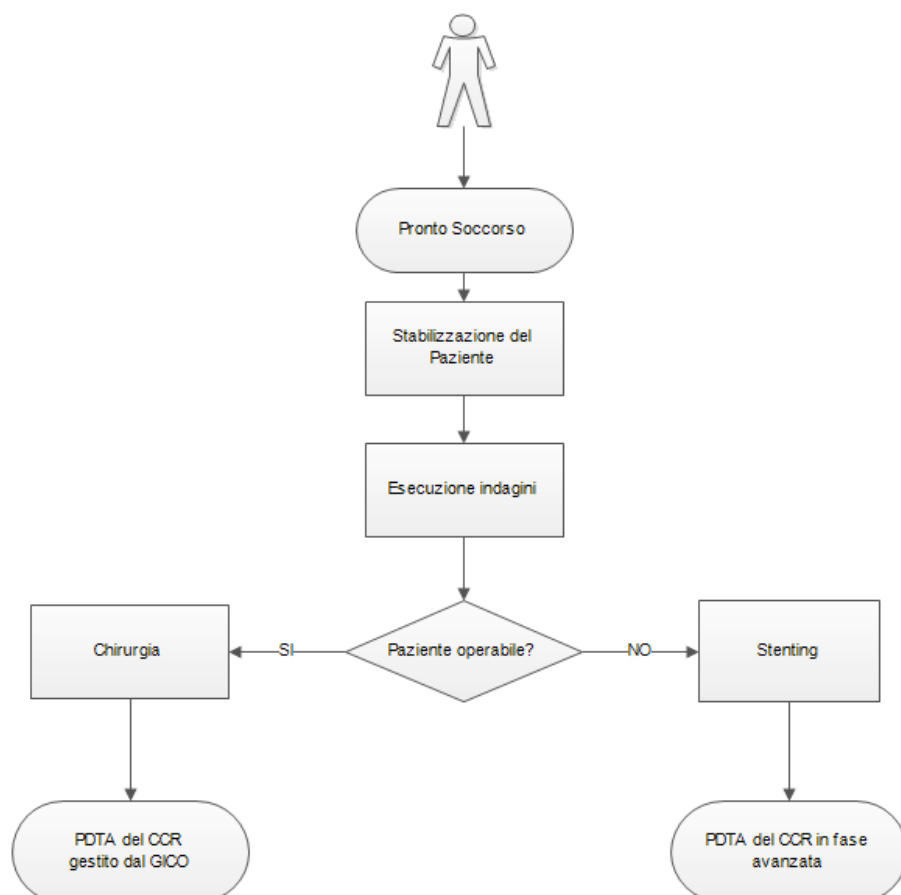
Il Paziente entra nel PDTA attraverso il Pronto Soccorso a cui vi è arrivato o tramite il MMG, o il servizio territoriale del 118 o con mezzo proprio.

Il punto fondamentale di questo PDTA è la stabilizzazione del paziente in quanto solo una volta raggiunta si può procedere all'esecuzione delle indagini diagnostiche e delle procedure terapeutiche.

Qualora tecnicamente perseguibile è opportuno utilizzare stent endoscopici decompressivi in caso di ostruzione neoplastica del colon (generalmente discendente-sigma); tale provvedimento può essere utilizzato come trattamento definitivo in quei pazienti non operabili per stadio avanzato di malattia o per le considerevoli comorbidità (pazienti *"unfit for surgery"*), oppure come trattamento *"bridge to surgery"* nei pazienti resecabili. Infatti, la decompressione del grosso intestino ottenuta con lo stent consente la resezione colica con setting elettivo nei giorni successivi, favorendo gli interventi mini-invasivi e riducendo il ricorso alla stomia. Dopo la procedura dello stenting il paziente viene preso in carico dal GICO e segue il PDTA specifico (Paragrafo 5.2).

Qualora non attuabile la decompressione endoscopica si dovrà ricorrere all'intervento chirurgico urgente che potrà essere resettivo o unicamente decompressivo (stomie derivative) valutando ogni singolo caso.

Figura 5: Flowchart del percorso in urgenza



5.4 PERCORSO DEL CCR IN FASE AVANZATA

La scelta del trattamento di prima linea deve tenere in considerazione l'adeguata valutazione di parametri clinici, quali età, PS, comorbidità, condizioni funzionali e nutrizionali del paziente) e parametri biologici di rilievo clinico, *KRAS/NRAS/BRAF*, MMR e/o MSI.

Le schedule di trattamento somministrato prevedono la modulazione delle schedule e delle associazioni di chemioterapici, in particolare doppietta o tripletta eventualmente associata ad un farmaco biologico (anti-VEGF o anti-EGFR).

In particolare, pazienti anziani e/o unfit richiedono modulazioni di trattamenti.

Nei pazienti con status MSI-H/dMMR, è possibile impostare trattamento di prima linea con Immune Checkpoint Inhibitors, nell'ambito dell'uso compassionevole di pembrolizumab.

Il trattamento chemioterapico di prima linea, in relazione all'attività, alla tollerabilità e alle specifiche condizioni del paziente, potrà essere somministrato fino a progressione di malattia o tossicità inaccettabile o rifiuto da parte del paziente o, in alternativa, potrà essere somministrato per 4/ 6 mesi, prevedendo, in caso di controllo sistemico della malattia, una terapia di mantenimento, più spesso rappresentata dall'associazione della fluoropirimidina con il farmaco biologico.

Dopo la progressione alla prima linea di terapia sistemica, in relazione alle condizioni cliniche del paziente, il trattamento può essere rappresentato dalla somministrazione di una chemioterapia di seconda linea modulata ancora una volta in relazione ad età, comorbidità, profilo di tollerabilità dei trattamenti precedenti, stato mutazionale *RAS* e *BRAF*.

Nei casi di mutazione V600E del gene *BRAF*, il paziente è candidabile a trattamento di combinazione con anti-*BRAF* (Encorafenib) e anti-*EGFR* (Cetuximab) mediante l'utilizzo dell'associazione in un programma attivo di uso compassionevole.

Nei pazienti con NTRK Fusion potrà essere effettuato trattamento con Entrectinib.

Dopo progressione alla seconda linea di terapia sistemica, in relazione alle condizioni cliniche del paziente, i trattamenti d'elezione sono rappresentati da Trifluoridina-Tipiracile oppure Regorafenib oppure re-challenge con anti-*EGFR* (cetuximab o panitumumab) solamente nei pazienti *RAS* wild-type alla valutazione con biopsia liquida.

Qualora possibile, va valutato ed incoraggiato in questo setting l'arruolamento nell'ambito di studi clinici.

I pazienti sintomatici vanno gestiti in maniera integrata nell'ambito della rete di cure palliative/terapia del dolore per una precoce presa in carico condivisa.

In ciascuna fase di malattia, la proposta terapeutica deve essere adeguatamente condivisa con paziente e familiari, rappresentando adeguatamente opzioni disponibili, finalità dei trattamenti proposti, potenziali effetti collaterali.

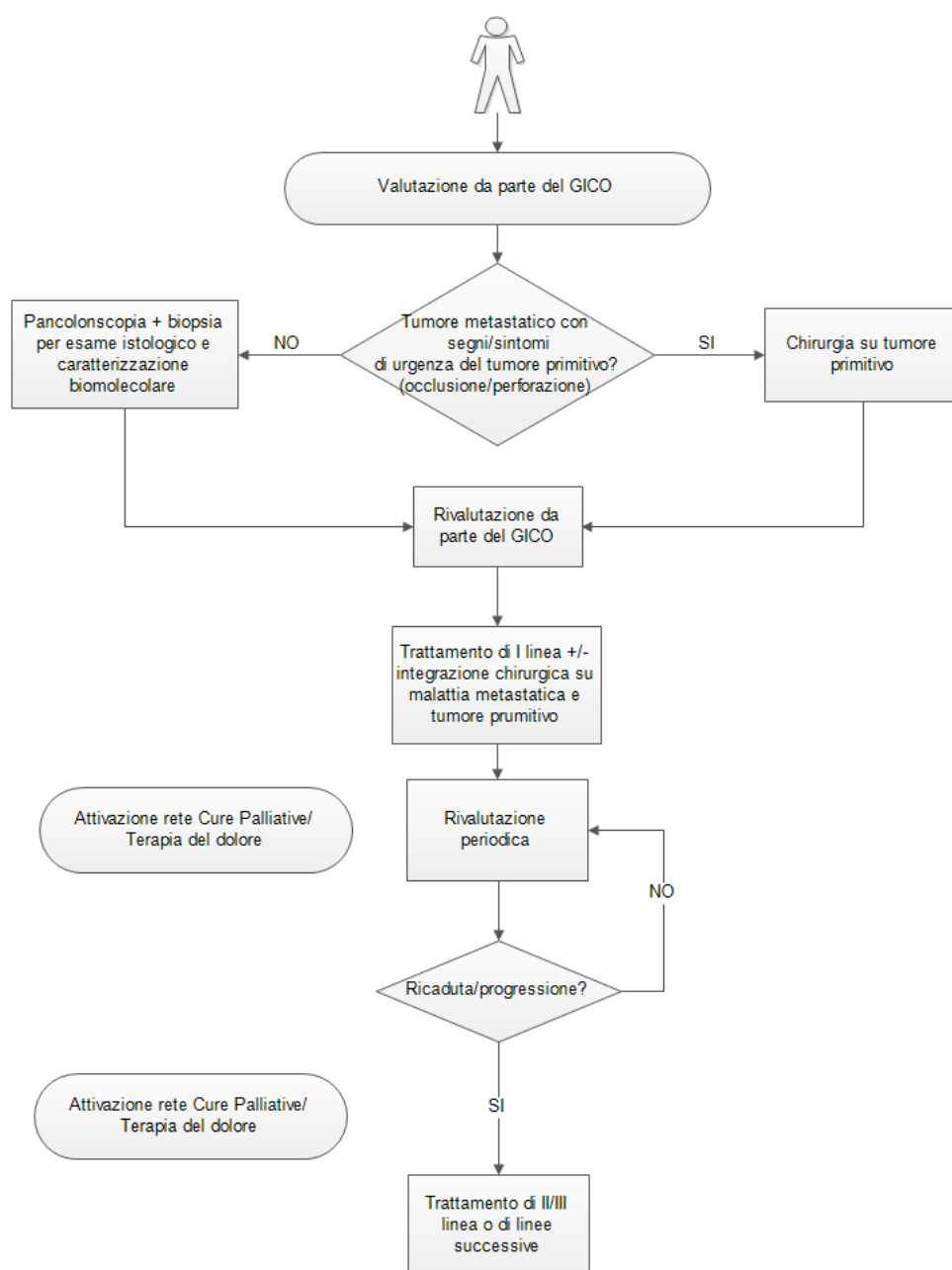
Follow up nella malattia metastatica Non Evidence Disease (NED)

I trattamenti oncologici più intensivi, quali in particolare schedule di triplice chemioterapia e bevacizumab⁹ correlano a tassi pari a circa il 20% di pazienti sopravvissuti a 5 anni.

I pazienti metastatici che, per effetto dell'integrazione medico-chirurgica, diventano liberi da malattia, devono essere avviati a specifici programmi di rivalutazione oncologica.

La TC total body c/s mdc è raccomandata ogni 3-6 mesi in funzione dell'entità del rischio.

Figura 6: Flowchart del percorso del CCR in fase avanzata



⁹ Cremolini C et al, Lancet Oncol 2015; 16(13):1306-1315; Bruera G et al, BMC Cancer 2010, 10:567

6. TEST DI FARMACOGENOMICA

Per i pazienti sottoposti a trattamento chemioterapico è mandatorio-inserire nel percorso l'effettuazione delle seguenti varianti farmacogenomiche¹⁰:

- Variante DPYD per pazienti sottoposti a trattamento adiuvante e della fase avanzata con antimetabolici (Fluoropirimidine);
- Variante UGT1A1*28 per i pazienti trattati con irinotecano in fase avanzata.

7. TUMORI EREDO-FAMILIARI DEL COLON E DEL RETTO: ITER DIAGNOSTICO, TEST GENETICO, DIAGNOSI DIFFERENZIALE E CONSULENZA DI GENETICA MEDICA¹¹

Nella popolazione generale il rischio per CCR è pari al 6% circa ed è sostanzialmente correlato all'età (rischio generico).

Vi sono però soggetti per i quali il rischio di CCR appare aumentato rispetto a quello della popolazione generale e che necessitano quindi di programmi di sorveglianza personalizzati. Il riconoscimento dei soggetti a rischio aumentato avviene tramite una stretta collaborazione tra tutti gli specialisti coinvolti all'interno del PDTA e/o MMG, che possono inviare il paziente a consulenza genetica secondo i criteri di accesso che tengono conto della storia personale, familiare e delle caratteristiche della neoplasia.

Sebbene la frequenza attesa dei tumori eredo-familiari sia relativamente bassa, il riconoscimento dei soggetti a rischio consente l'applicazione di strategie di medicina preventiva in grado di ridurre in maniera significativa la incidenza dei tumori o di identificarli in fase precoce di sviluppo, con ricadute importanti sulle possibilità di sopravvivenza e, nel complesso, sui costi del sistema sanitario regionale.

Le forme ereditarie costituiscono il 5-10% dei tumori del colon-retto. Tra le forme che presentano ereditarietà di tipo mendeliana vi sono la sindrome di Lynch e le sindromi poliposiche gastrointestinali, che comprendono le poliposi adenomatose familiari e le poliposi amartomatose familiari.

Dal punto di vista genetico sono circa venti i geni coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie e le mutazioni a carico di questi geni conferiscono, in accordo all'età, un aumentato rischio di sviluppare un CCR durante il corso della vita. La possibilità di identificare i portatori di tali mutazioni genetiche o comunque, in generale, di valutare attentamente il profilo di rischio dei soggetti che presentano familiarità per questo tipo di neoplasie ha avuto importanti ripercussioni sul piano clinico. È necessario promuovere un'efficace attività di prevenzione dell'insorgenza di tumori del colon retto attraverso il riconoscimento delle condizioni di predisposizione percorrendo delle tappe:

¹⁰ Raccomandazioni 2019 per analisi farmacogenetiche, a cura del Gruppo di Lavoro AIOM-SIF – Aggiornate al 26 Marzo 2020

¹¹ Linee guida AIOM 2020 - Tumori del Colon e Tumori del Retto; NCCN Guidelines in Oncology. Genetic/Familial High-Risk Assessment: Colorectal Cancer. Version 1.2021; Guidelines College of American Pathologists – Colon Rectum Version 4.0.0.1; AJCC Cancer Staging Manual 8th Edition; ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up 2019.

1. selezione delle famiglie a rischio sulla base di criteri clinici (familiarità, precocità di insorgenza, molteplicità di neoplasie in uno stesso individuo, etc.);
2. consulenza genetico-oncologica per la definizione delle famiglie eleggibili e indicazione al test appropriato e per la segregazione di specifiche mutazioni identificate in ambito familiare.
3. identificazione dell'alterazione genetica predisponente ai tumori del colon retto mediante strategie di diagnosi molecolare;
4. pianificazione collegiale di strategie di prevenzione adeguate ad ogni paziente (sorveglianza diagnostica e interventi chirurgici radicali).

La più frequente forma di Sindrome di predisposizione al CCR è la Sindrome di Lynch responsabile di circa il 3% di tutti i CCR. Seguono le poliposi del colon che, nel complesso, causano circa l'1% dei CCR.

SINDROME DI LYNCH (LS)

La Sindrome di Lynch, nota anche come “cancro ereditario non-poliposico del colon-retto” (HNPCC), è una sindrome ereditaria autosomica dominante, con una penetranza dell'80-90%, associata a varianti patogenetiche germinali nei geni del sistema di riparo del DNA (Sistema Mismatch Repair-MMR).

La maggior parte dei pazienti presenta una variante patogenetica germinale nei geni *MLH1* e *MSH2*. Varianti patogenetiche nei geni *PMS2* e *MSH6* sono presenti nel 10-13% dei casi, mentre quelle in *MLH3* e *MSH3* sono relativamente rare. Anche ampie delezioni del gene *EPCAM*, localizzato sul cromosoma 2 a monte del gene *MSH2*, sono responsabili di alcuni casi di Sindrome di Lynch mediante inattivazione del gene *MSH2* nel sistema del MMR. Tale condizione è associata ad un elevato rischio di sviluppare tumori del colon retto (20-70%); tumori in sedi extra-coliche, quali il cancro dell'endometrio (15-70%), tumori renali, uretere, vie biliari e piccolo intestino (circa il 15%)¹² in età generalmente più giovanile della media della popolazione generale.

Inoltre, in alcune pazienti la presenza di varianti patogenetiche nei geni *MSH6* e *PMS2* può essere associata ad un aumentato rischio di sviluppare tumori mammari ed ovarici. L'identificazione accurata e precoce dei portatori di varianti patogenetiche in uno dei geni MMR è fondamentale per la pianificazione del percorso di prevenzione, diagnosi e terapia così come stabilito dalle recenti Linee Guida internazionali.

POLIPOSI ADENOMATOSE FAMILIARI (FAP)

Le forme più comuni di poliposi sono le poliposi adenomatose familiari (FAP) che, in base al numero dei polipi, possono essere distinte in FAP classica (più di 100 polipi) e FAP attenuata (da 10 a meno di 100 polipi). La FAP è una condizione a trasmissione autosomica dominante causata da mutazioni del gene *APC* e i polipi, pur essendo prevalentemente colici, possono presentarsi in tutto l'apparato digerente. Un'altra forma di poliposi del colon è quella associata a mutazioni nel gene *MUTYH* (MAP) che presenta trasmissione autosomica recessiva e un numero più basso di polipi del colon rispetto alla FAP classica. Esistono, inoltre, altre forme di poliposi estremamente più rare. Tali condizioni sono associate anch'esse a tumori extra-colici

¹² Giardiello FM, Allen JI, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US Multi-society Task Force on colorectal cancer. Am J Gastroenterol. 2014;109:1159-79.

come per esempio i tumori del piccolo intestino, desmoidi (intra- ed extra-addominali), duodeno, neoplasie tiroidee.

SINDROMI AMARTOMATOSE FAMILIARI

Le Sindromi amartomatose multiple comprendono la sindrome di Peutz-Jeghers (PJS), le sindromi da alterazione del gene *PTEN* (*PHTS*, come la sindrome di Cowden, la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba) e la poliposi gastrointestinale giovanile (JIP). I geni associati alle sindromi amartomatose multiple, in accordo con quanto definito dall'InSiGHT Group e da recenti dati della letteratura¹³¹⁴, sono *STK11/LKB1* (PJS), *PTEN* nelle sindromi da alterazione di questo gene, *SMAD4* e *BMPRI* (JPS), anche se queste ultime risultano essere molto rare.

PERCORSI DIAGNOSTICI NEI TUMORI EREDOFAMILIARI DEL COLON-RETTO

La diagnosi molecolare (o test genetico per gli specifici geni-malattia) rappresenta lo strumento unico per:

- 1) la conferma della diagnosi di una forma familiare di CCR;
- 2) proporre programmi di prevenzione mirati e personalizzati ai pazienti e ai familiari a rischio;
- 3) facilitare la diagnosi differenziale tra le varie forme eredo-familiari di CCR utilizzando i seguenti criteri di rischio genetico:

Revised Bethesda Guidelines (2004)
- CCR diagnosticato in individuo di età < 50 anni
- Presenza di neoplasie sincrone o metacrone del colon o in altre sedi tipiche della Sindrome di Lynch (endometrio, ovaio, stomaco e intestino tenue, pancreas e vie biliari, urotelio, SNC e ghiandole sebacee)
- CCR con caratteristiche patologiche tipiche dei CCR-dMMR* (solo per Sindrome di Lynch) in individuo di età < 60 anni (G3, mucinoso/cellule con castone, infiltrazione linfocitaria/reazione tipo Crohn)
- Almeno un altro caso di CCR o neoplasie correlate a Sindrome di Lynch in parenti di primo grado con uno dei tumori diagnosticato < 50 anni
- Almeno altri due casi di CCR o neoplasie correlate a LS in parenti di primo/secondo grado
*dMMR: mancata espressione delle proteine codificate dai geni del MMR all'immunoistochimica oppure instabilità dei microsatelliti (MSI o MSI-H) alla PCR. N.B: solo il 20% dei casi di CCR con dMMR-MSI è dovuto alla Sindrome di Lynch; i restanti casi sono da considerarsi sporadici dovuti prevalentemente a ipermetilazione del promotore di <i>MLH1</i> limitata al DNA delle cellule tumorali.

Criteri minimi di familiarità oncologica da richiedere in visita (ASCO Expertise Statement)
a. Richiedere se esistano casi di tumori solo fra:
- Parenti di primo grado (genitori, fratelli, sorelle, figli)
- Parenti di secondo grado (nonni, zii, cugini, nipoti)
b. Specificare se i casi di parenti con tumore appartengano ai rami paterno o materno
c. Specificare per i parenti con tumore il tipo di cancro e l'età d'insorgenza

Una volta individuata una mutazione-malattia nel paziente affetto dalla condizione, la diagnosi genetica consente:

¹³Valle L. Recent Discoveries in the Genetics of Familial Colorectal Cancer and Polyposis. Clinical Gastroenterology and Hepatology 2017;15:809–819. 11.

¹⁴Lucci-Cordisco E. The growing complexity of the intestinal polyposis syndromes. Am J Med Genet A. 2013;161A:2777-87.

- 1) definire il rischio per i familiari del soggetto indice;
- 2) offrire un test predittivo per i soggetti asintomatici appartenenti a famiglie a rischio.

Ogni test genetico di questo tipo deve essere eseguito nell'ambito di una consulenza oncogenetica come da linee guida internazionali valutando accuratamente il tipo di test, il soggetto da testare e nell'ambito di un counseling esteso. Di seguito sono indicati i percorsi diagnostici per le più comuni sindromi ereditarie dei CCR secondo le Linee guida più aggiornate e la corrente pratica medica.

- a. percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (IHC disponibile);
- b. percorso diagnosi di Sindrome di Lynch (Criteri clinici Amsterdam, IHC non disponibile);
- c. percorso diagnosi di FAP;
- d. percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose .

Le modalità di accesso ai percorsi verranno descritti nei diagrammi e nei paragrafi successivi.

Figura 7: Percorso diagnostico per la Sindrome di Lynch (con IHC disponibile)

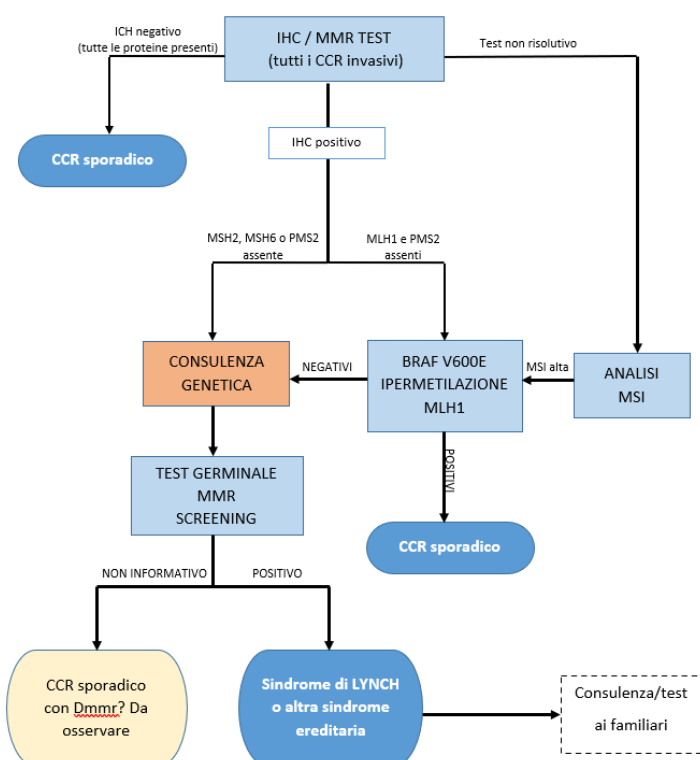


Figura 8: Percorso diagnostico per la Sindrome di Lynch (Criteri di Amsterdam- IHC non disponibile)

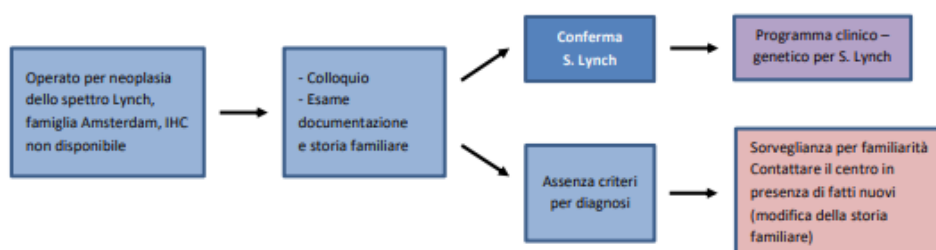


Figura 9: Percorso diagnosi di Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

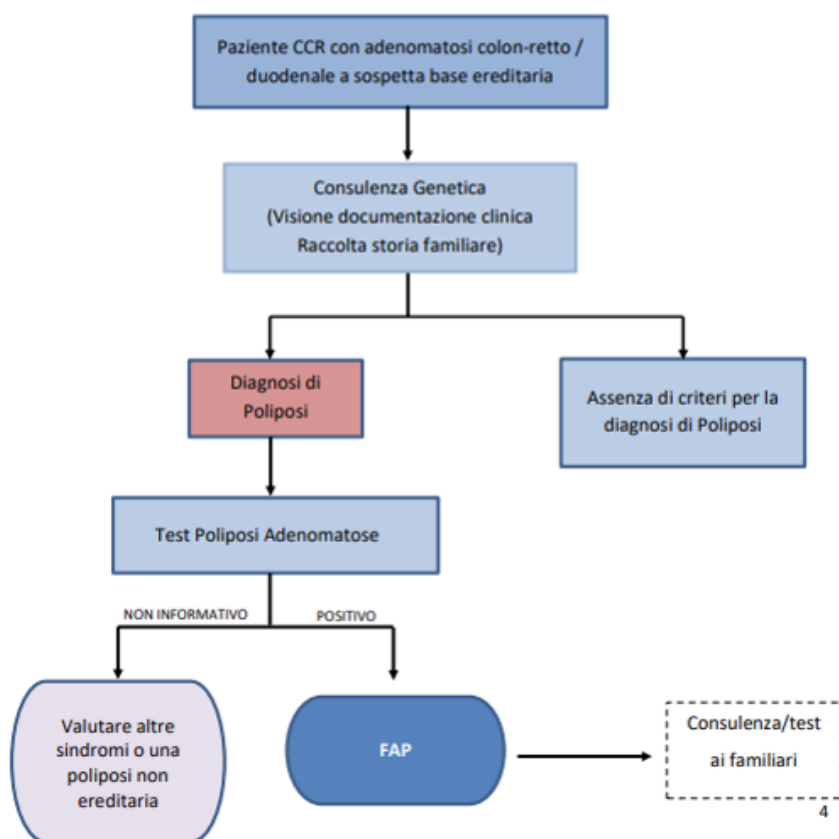
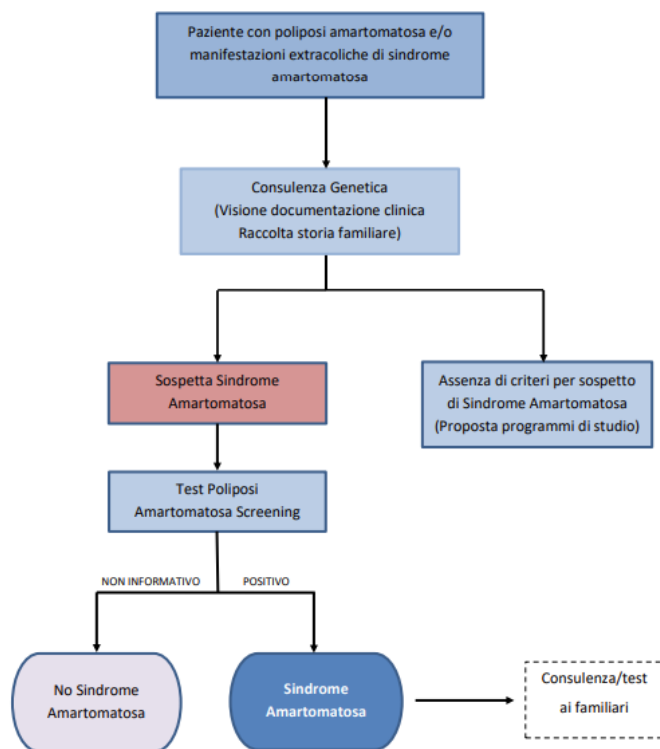


Figura 10: Percorso diagnosi di Sindromi Amartomatose



CONSULENZA GENETICA O ONCOGENETICA PER L'INDICAZIONE AL TEST

Definizione di rischio, indicazione e prescrizione del test genetico per cancro del colon-retto

Nei pazienti con CCR, per individuare una possibile sindrome di Lynch, l'indagine immunoistochimica relativa all'espressione delle proteine codificate dai geni del MMR dovrà essere effettuata di routine per tutti i pazienti di nuova diagnosi e *precedere il test genetico*. Qualora questa fosse positiva ed in assenza di mutazioni di *BRAF*, il paziente dovrà essere avviato alla consulenza genetica che valuterà l'indicazione al test genetico. Analogamente, in assenza del dato immunoistochimico, in consulenza genetica dovranno essere inviati tutti i soggetti che presentano una anamnesi familiare suggestiva di neoplasia eredo-familiare.

La consulenza oncogenetica è la sede in cui viene prescritto il test genetico per i soggetti che presentino un pedigree corrispondente ai criteri di Amsterdam. Per i casi di poliposi sarà il fenotipo nei familiari o nel paziente a orientare test e consulenza. Il risultato del test genetico viene discusso in sede di consulenza genetica (o oncogenetica) in base al risultato del test stesso, commentato dal genetista che redige oltre al referto una lettera di consulenza in cui spiega in modo comprensibile l'interpretazione del risultato. In particolare, dovranno essere contenute le spiegazioni circa eventuali implicazioni familiari e la disponibilità ad eseguire la consulenza ed eventualmente il test ai familiari interessati. In caso di risultato genetico positivo, sarà offerto ai familiari del caso indice un percorso di consulenza genetica dedicato.

TEST GENETICO

Il test genetico sarà eseguito dopo aver effettuato la consulenza oncogenetica, letto e sottoscritto il consenso informato. I pazienti potranno effettuare il test genetico, mediante prescrizione del medico specialista, afferente al GICO, specifico per i CCR, che garantisce l'appropriatezza prescrittiva dei test genetici nell'ambito del suo ruolo di accoglienza e di presa in carico della gestione del rischio oncologico su base eredo-familiare.

Dall'analisi dei geni è possibile ottenere un risultato informativo (la presenza di una mutazione nei geni coinvolti nel CCR), oppure un risultato non informativo (la mutazione predisponente non è stata identificata, ma non si può escludere che altri geni siano coinvolti nella genesi dei CCR) o un risultato non conclusivo per la presenza di una variante ad incerto significato (VUS). Questa deve essere commentata nella lettera del genetista. Il paziente, che risulta essere portatore di una mutazione patogenetica, deve essere informato adeguatamente dal Genetista Medico del GICO della necessità che i familiari si rivolgano alla struttura di Genetica Medica per effettuare una consulenza oncogenetica ad hoc al fine di valutare l'indicazione ed eventualmente effettuare il test genetico per mettere in atto adeguate misure di prevenzione oncologica se il test risultasse positivo. I familiari non affetti dei pazienti con variante patogenetica germinale dovranno rivolgersi alla struttura di genetica medica per effettuare la consulenza oncogenetica pre-test e in quel contesto ricevere la prescrizione del test genetico. I familiari sani saranno sottoposti a test genetico mirato per la specifica variante patogenetica identificata in famiglia (per quel che concerne il "test genetico per mutazione nota in famiglia"). Il test genetico potrà essere effettuato presso le Unità Operative di Genetica Medica delle ASL della Regione Abruzzo o mediante la stipula di apposite convenzioni. Qualora il soggetto

con diagnosi oncologica, per cui si sospetti una forma tumorale ereditaria, sia deceduto o non disponibile ad effettuare alcun approfondimento diagnostico, il familiare non affetto può rivolgersi al genetista medico e, in particolari condizioni di eleggibilità al test verificate dal genetista, verrà prescritta l'indagine molecolare adeguata.

I DIVERSI TEST GENETICI NELLE SINDROMI EREDO-FAMILIARI DEL CCR

Sindrome di Lynch

Il test genetico deve essere preceduto da una valutazione delle proteine del complesso MMR (Test di determinazione immunoistochimica delle proteine del MisMatch Repair).

Si raccomanda la determinazione immunoistochimica dell'espressione delle proteine codificate dai geni del MisMatch Repair (MMR) su tutti i carcinomi del colon-retto invasivi, come test di screening per l'identificazione dei pazienti con sindrome di Lynch. L'analisi prevede l'utilizzo, su sezioni di campioni tumorali fissati in formalina ed inclusi in paraffina, di un pannello composto da quattro anticorpi (anti-*MLH1*, anti-*MSH2*, anti-*MSH6* e anti-*PMS2*) diretti contro le proteine codificate dai geni MMR. Sulla base del risultato della determinazione immunoistochimica per proteine MMR si procederà all'esecuzione di ulteriori test diagnostici:

- 1) in caso di espressione delle proteine codificate dai geni del MMR, non sono richiesti test aggiuntivi;
- 2) la mancata espressione di *MSH2*, *MSH6* o *PMS2* è considerata sospetta per diagnosi di sindrome di Lynch e rende necessaria la consulenza genetica e il test per l'analisi di varianti patogenetiche germinali nei geni del MMR;
- 3) la mancata espressione di *MLH1* (+/- *PMS2*) può caratterizzare sia la sindrome di Lynch sia i carcinomi del colon-retto sporadici e rende necessaria l'analisi molecolare somatica della ipermetilazione di *MLH1* e la ricerca della mutazione V600E di *BRAF* che, se positive, escludono la sindrome di Lynch;
- 4) in caso di espressione immunoistochimica dubbia (eterogeneità di espressione, perdita focale di espressione) si raccomanda il test di determinazione dell'instabilità dei microsatelliti (MSI).

Test MSI

L'analisi MSI si basa su analisi molecolari di diversi loci contenenti ripetizioni nucleotidiche altamente instabili. Tumori con instabilità in due o più microsatelliti sono definiti ad alta instabilità; quelli con un solo microsatellite instabile sono classificati a bassa instabilità; tumori senza alterazioni sono stabili.

Test della mutazione p.V600E del gene *BRAF* e della ipermetilazione del promotore di *MLH1*

L'instabilità dei microsatelliti, seppure presente in circa il 90-95% dei tumori correlati alla Sindrome di Lynch, è anche riscontrata nel 15% dei CCR sporadici. In questi ultimi casi, l'MSI è associata ad ipermetilazione del promotore del gene *MLH1* e/o alla mutazione p.V600E di *BRAF*, la cui analisi consente la diagnosi differenziale. L'analisi della mutazione p.V600E del gene *BRAF* sarà eseguita a partire da DNA estratto da tessuto tumorale mediante l'utilizzo di metodiche molecolari dedicate (es. pyrosequencing; realtime PCR; droplet digital PCR; next-generation sequencing). L'analisi della ipermetilazione del

promotore del gene *MLH1* sarà eseguita a partire da DNA estratto da tessuto tumorale mediante metodiche dedicate e validate. Ulteriori dettagli sono riassunti nel diagramma di flusso precedentemente riportato (fig.7).

Test genetico per Sindrome di Lynch

Il test sarà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento della regione codificante (incluse le giunzioni introne/esone) di un pannello di geni che include i geni *MLH1*, *MSH2*, *MSH6*, *PMS2* (ed eventualmente in casi selezionati *MLH3* e *MSH3*). Tale test permetterà di individuare mutazioni puntiformi e piccole inserzioni e delezioni che rappresentano la maggior parte delle varianti patogenetiche nei geni analizzati, ma deve anche comprendere l'analisi dei riarrangiamenti genici (delezioni/duplicazioni esoniche e più ampie, incluso il gene *EPCAM*) che saranno specificamente refertate oltre alle mutazioni puntiformi. Il test deve riportare la sensibilità e specificità della/e metodica/che utilizzata/e ed essere conforme alle linee guida delle società scientifiche del settore. Qualora i risultati del suddetto screening fossero non informativi, si potrà decidere di effettuare la ricerca degli ampi riarrangiamenti sui geni *PMS2* e *MSH6*. Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni *MLH3* e *MSH3*.

Poliposi Adenomatose Familiari (FAP)

Test genetico per Poliposi adenomatose

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni *APC*, *MUTYH*, oltre all'analisi dei riarrangiamenti genici relativi ai geni *APC* e *MUTYH* espressamente refertate nel report di laboratorio. Nei casi negativi, su richiesta del clinico di riferimento, potranno essere esplorate eventuali alterazioni nei geni *POLD1*, *POLE* e *NTHL1* o *MSH3*.

Poliposi Amartomatose Familiari

Test genetico per Poliposi Amartomatose

Il test verrà eseguito su DNA estratto da sangue periferico e consisterà nell'analisi mediante sequenziamento delle regioni codificanti e delle adiacenti regioni introniche dei geni *PTEN* e *STK11*, mentre per i riarrangiamenti genici saranno utilizzate metodiche dedicate e validate al livello diagnostico.

Test genetico per i familiari a rischio

Nei casi di Sindrome di Lynch, di FAP e poliposi amartomatose, è necessario prima individuare la mutazione-malattia nel caso indice della famiglia, poi procedere mediante prescrizione di “analisi di mutazione nota familiare” per la specifica condizione. L'analisi della specifica alterazione individuata nel probando sarà effettuata nei familiari, a partire da un prelievo di sangue, mediante metodica mirata alla specifica variante. Nel referto genetico devono essere descritte specificità e sensibilità analitiche.

AVVIO DI PROGRAMMI DI PREVENZIONE PER IL RISCHIO GENETICO ONCOLOGICO

Nella fase di counseling oncogenetico post-test sono previste la comunicazione del risultato del test genetico e la discussione dell'utilizzo clinico in base all'esito del test, come riassunto nella seguente flow-chart in Figura 11.

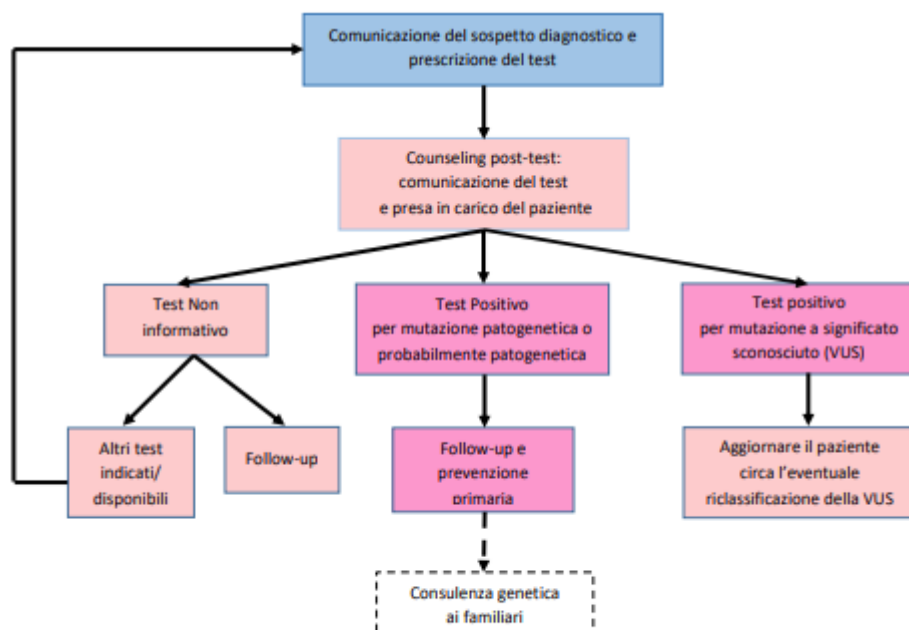
Modalità di attribuzione del codice di esenzione ticket

Nei soggetti individuati a rischio, dovranno essere attuati programmi ed interventi di prevenzione come di seguito dettagliato. Per i pazienti con tumori ereditari del colon-retto e per i familiari sani a rischio, è prevista a livello ministeriale l'esenzione alla partecipazione al costo delle prestazioni sanitarie e delle indagini genetiche finalizzate alla diagnosi mediante l'attribuzione di un codice ticket specifico (R99), ai sensi di quanto stabilito dalla DGR 808/2017 e s.m.i.

Una volta ottenuta conferma di malattia rara, inclusa nell'Allegato 7 del DPCM del 12/01/2017, verrà attribuito lo specifico codice di esenzione ai sensi della normativa vigente come di seguito specificato:

- Sindrome di Lynch (RBG021),
- Poliposi Familiare (RB0050),
- Sindrome di Gardner ((RB0040),
- Amartomatosi multiple (RNG200),
- Sindrome di Peutz-Jeghers (RN0760),
- Sindrome di Cowden (RNG200),
- Sindrome di Bannayan-Zonana (RNG200).

Figura 11: Counseling oncogenetico nell'ambito dell'esecuzione del test genetico



SORVEGLIANZA ATTIVA NEI PAZIENTI AD ELEVATO RISCHIO PER CCR ED ALTRE NEOPLASIE CORRELATE

L'identificazione di una condizione da incrementata suscettibilità allo sviluppo del CCR su base mendeliana permette di mettere in atto, nel probando e negli altri familiari identificati come portatori della variante, i monitoraggi strumentali (ed eventualmente di chirurgia profilattica) opportuni per la specifica condizione secondo le vigenti linee guida. La sorveglianza deve essere estesa anche agli organi extra-colici a rischio di degenerazione neoplastica. In particolare, nella sindrome di Lynch, è stato dimostrato un incremento del rischio per l'insorgenza di cancro dell'endometrio (rischio 20-60%), dello stomaco (rischio 11-19%), dell'ovaio (rischio 9-12%), epatico e delle vie biliari (2-7%), delle vie urinarie (4-5%), del piccolo intestino (1-4%) e cerebrale (1-3%). Per quanto riguarda la poliposi adenomatosa familiare viene consigliato il monitoraggio del tratto digestivo superiore, della tiroide e per la formazione di tumori desmoidi della parete addominale e/o viscerale. Il percorso di genetica medica, al suo termine, si apre quindi al counseling multidisciplinare, fornendo il suo contributo all'organizzazione di percorsi di follow-up personalizzati volti ad una logica di medicina preventiva possibilmente estesa ad un intero nucleo familiare. Per effettuare una consulenza genetica, il paziente dovrà essere fornito di impegnativa con richiesta di Prima Visita Genetica Medica (codice 89.7). La prescrizione del test genetico appropriato verrà effettuata dal medico genetista nell'ambito della relativa consulenza.

Programma preventivo per paziente affetto da Sindrome di Lynch

Nella tabella seguente sono indicate le misure preventive raccomandate per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata ai geni del riparo MMR.

Tabella 5: Programma preventivo per paziente affetto da Sindrome di Lynch

Genere	Stato mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Uomini/donne	Carrier hMSH2/hMLH1 * Test non informativo (con alta familiarità)	Colon-retto	Colonscopia (dai 40 anni)	Annuale
			Colonscopia (dai 20 anni o da un'età inferiore di 5 anni al caso più precoce nella famiglia)	Biennale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (stomaco, tenue, vie urinarie, cute)	Discutere col paziente sulla possibilità di controlli (citolologia urinaria, videoscopia), con scarsa evidenza di efficacia (raccomandabile l'EGDscopia con valutazione di focoli di rischio dai 40 anni) Visita dermatologica (carcinomi sebacei)	Annuale
Donne	Carrier hMSH2/hMLH1 * Test non informativo (con alta familiarità)	Utero(ovaie)	Eco pelvica transvaginale	Annuale
		Mammella	Screening come per popolazione generale	
Uomini	Carrier hMSH2/hMLH1 * Test non informativo (con alta familiarità)	Prostata	Screening come per popolazione generale	
Uomini/donne	Carrier hMSH6/PM52	Colon-retto	Considerare colonscopia a intervalli più lunghi	
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier hMSH2/hMLH1	L'ipotesi di colectomia profilattica va discussa (evidenza di scarsa qualità) Modesto allungamento dell'aspettativa di vita, non significativo se corretto per QOL Proporre isteroannessiectomia profilattica opportunistica in caso di chirurgia nelle donne che abbiano completato il piano familiare			

Programma preventivo per paziente affetto da FAP

Nella tabella seguente sono indicate le misure preventive raccomandate per la sorveglianza clinico-strumentale e/o la chirurgia preventiva per i soggetti ad alto rischio oncologico sulla base della predisposizione genetica correlata al gene *APC*.

Tabella 6: Programma preventivo per paziente affetto da FAP

Genere	Stato mutazionale	Sede	Esame	Frequenza
Uomini/donne	Carrier APC o test non informativo (con fenotipo presente)	Colon-retto	Colonscopia (dai 12 anni)	Annuale
			Sorveglianza endoscopica colon residuo (paziente che ha già subito intervento di colectomia parziale)	Annuale
		Altri organi (digerente superiore)	EGDscopia (dai 30 anni o prima dell'intervento di colectomia)	
		Altri organi (encefalo, tenue, fegato per epatoblastoma)	Mancano evidenze (videocapsula tenue in casi da valutare)	
		Altri organi (tiroide)	Ecografia dai 15 anni	Annuale
CHIRURGIA PROFILATTICA				
Carrier APC	Colectomia in base al fenotipo (numero dei polipi, displasia) o comunque attorno ai 20 anni. IRA o IPAA secondo compromissione del retto e/o, mutazione.			

Chirurgia profilattica

In accordo con le linee guida internazionali e nazionali, per ciascuna sindrome tumorale ereditaria è prevista la chirurgia di riduzione del rischio nell'ambito della strategia di prevenzione oncologica.

8. INDICATORI

Indicatori organizzativi

- Recepimento dell'aggiornamento 2021 del PDTA regionale per il CCR: Atto aziendale entro 30 giorni dalla trasmissione del Decreto del Commissario ad Acta di recepimento.
- Aggiornamento della composizione del GICO: Atto Aziendale entro 60 giorni dal recepimento da parte dell'Azienda del PDTA regionale.
- Protocollo clinico organizzativo aziendale aggiornato del CCR entro 30 giorni dalla costituzione del GICO.
- N° di eventi formativi aziendali sul PDTA del paziente con CCR: almeno 1/anno.

Indicatori di attività

- N° dei pazienti con CCR presi in carico dal GICO per anno/ Totale pazienti ricoverati con diagnosi principale per tumore del colon retto (dati ASDO) per anno: 60%.
- N° nuovi pazienti con CCR presi in carico dal GICO per anno: almeno 100 casi all'anno.

Indicatori del piano nazionale esiti

- Volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del colon.
- Volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del colon in laparoscopia.
- Volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del retto.
- Volume di interventi chirurgici isolati per tumore maligno del retto in laparoscopia.

Gli indicatori sopra esposti, che verranno monitorati dall'ASR Abruzzo, in condivisione con il gruppo di lavoro regionale, potranno essere implementati a seconda delle criticità rilevate e delle eventuali proposte che potranno esserci da parte dei professionisti coinvolti nel percorso stesso.

Aggiornamento del Manuale RAO (Raggruppamenti di Attesa Omogenei) redatto dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) dopo parere favorevole della commissione Salute della Conferenza delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 16/12/2020.

CLASS_RAO 034	PRIMA VISITA GASTROENTEROLOGICA -	
CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DIATTESA	INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO
U	72 h	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*
U (PEDIATRIA)	72 h	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*
B	10 gg	1. Calo ponderale non intenzionale con sintomi digestivi 2. Disfagia (presente da almeno 5-7 giorni) 3. Prima diagnosi di ascite già indagata con esami di laboratorio o ecografia addominale 4. Sospetto clinico e laboratoristico di malattie infiammatorie croniche intestinali 5. Sospetto clinico e/o strumentale di neoplasia dell'apparato digerente 6. Vomito ricorrente (presente da almeno 5-7 giorni) con esclusione di cause di natura infettiva, metabolica, neurologica e psicogena 7. Altro (10%)**
B (PEDIATRIA)	10 gg	1. Sospetto di malattie infiammatorie croniche intestinali 2. Altro (10%)**

CLASS_RAO 034	PRIMA VISITA GASTROENTEROLOGICA	
CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DI ATTESA	INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO
D	30 gg	1. Anemia sideropenica di sospetta origine gastroenterologica e anemia macrocitica 2. Diarrea cronica 3. Dolore toracico non cardiaco 4. Ipertransaminasemia (già indagata con esami di laboratorio e ecografia addominale) 5. Sindrome dispeptica dolorosa, già indagata con ecografia, in soggetti > 50 anni resistenti a terapia 6. Malattia celiaca e/o malassorbimento (già indagata) 7. Altro (10%)**

D (PEDIATRIA)	30 gg	1. Conferma di malattia celiaca o malassorbimento (già indagata con esami di laboratorio) 2. Disturbi alimentari in patologie croniche 3. Disturbi epato correlati 4. Disturbi funzionali gastrointestinali 5. Deficit accrescitivo staturo-ponderale 6. Sospetto di malattia da reflusso gastroesofageo 7. Altro (10%)**
P	120 gg	1. Paziente < 50 anni con dolori addominali e alterazioni dell'alvo 2. Paziente < 50 anni con sindrome da reflusso gastroesofageo o sindrome dispeptica 3. Altro (10%)**
P (PEDIATRIA)	120 gg	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*

* I Gruppi Tematici, per alcune classi di priorità, non hanno ritenuto di inserire indicazioni cliniche, pertanto in tali casi è utilizzata l'espressione: "indicazioni cliniche non previste".

** Qualsiasi condizione clinica non prevista dalle "parole chiave" che si ritiene giustifichi l'attribuzione a quello specifico raggruppamento. Presuppone in ogni caso la descrizione in dettaglio delle condizioni cliniche.

Aggiornamento del Manuale RAO (Raggruppamenti di Attesa Omogenei) redatto dall'Agenzia Nazionale per i Servizi Sanitari Regionali (AGENAS) dopo parere favorevole della commissione Salute della Conferenza delle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano nella seduta del 16/12/2020.

CLASS_RAO001	COLONSCOPIA TOTALE CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE COLONSCOPIA TOTALE CON BIOPSIA IN SEDE UNICA COLONSCOPIA TOTALE CON BIOPSIA IN SEDE MULTIPLA	
CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DIATTESA	INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO
U	72 h	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*
U (PEDIATRIA)	72 h	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*
B	10 gg	1. Anemia normo-microcitica (Hb< 10 g/dl) di nuova diagnosi in soggetti di età > 40 anni 2. Sanguinamento recidivante (esclusa patologia emorroidaria) diarrea muco-sanguinolenta non infettiva 3. Sospetto clinico e/o strumentale di neoplasia del colon 4. Altro (10%)**
B (PEDIATRIA)	10 gg	1. Sanguinamento recidivante 2. Altro (10%)**
D	60 gg	1. Anemia sideropenica 2. Diarrea che perdura da almeno 30 giorni con accertamenti infettivologici negativi 3. Ematochezia (perdite ematiche minori) 4. Riscontro all'imaging di alterazioni del colon di non univoca interpretazione 5. Sangue occulto positivo nelle feci in paziente asintomatico 6. Sintomatologia dolorosa addominale e alterazione dell'alvo (mai indagata con colonscopia) in paziente con età > 50anni 7. Stadiazione pretrapianto 8. Altro (10%)**
D (PEDIATRIA)	60 gg	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*

CLASS_RAO001	COLONSCOPIA TOTALE CON ENDOSCOPIO FLESSIBILE COLONSCOPIA TOTALE CON BIOPSIA IN SEDE UNICA COLONSCOPIA TOTALE CON BIOPSIA IN SEDE MULTIPLA	
CLASSE DI PRIORITA'	TEMPO MASSIMO DIATTESA	INDICAZIONI CLINICHE RACCOMANDATE DAL GRUPPO DI LAVORO
P	120 gg	1. Modificazioni significative e persistenti dell'alvo da almeno 3 mesi in pazienti < 50 anni, senza segni o fattori dirischio, dopo inefficacia ai trattamenti 2. Altro (10%)**
P (PEDIATRIA)	120 gg	INDICAZIONI CLINICHE NON PREVISTE*

* I Gruppi Tematici, per alcune classi di priorità, non hanno ritenuto di inserire indicazioni cliniche, pertanto in tali casi è utilizzata l'espressione: "indicazioni cliniche non previste".

** Qualsiasi condizione clinica non prevista dalle "parole chiave" che si ritiene giustifichi l'attribuzione a quello specifico raggruppamento. Presuppone in ogni caso la descrizione in dettaglio delle condizioni cliniche.