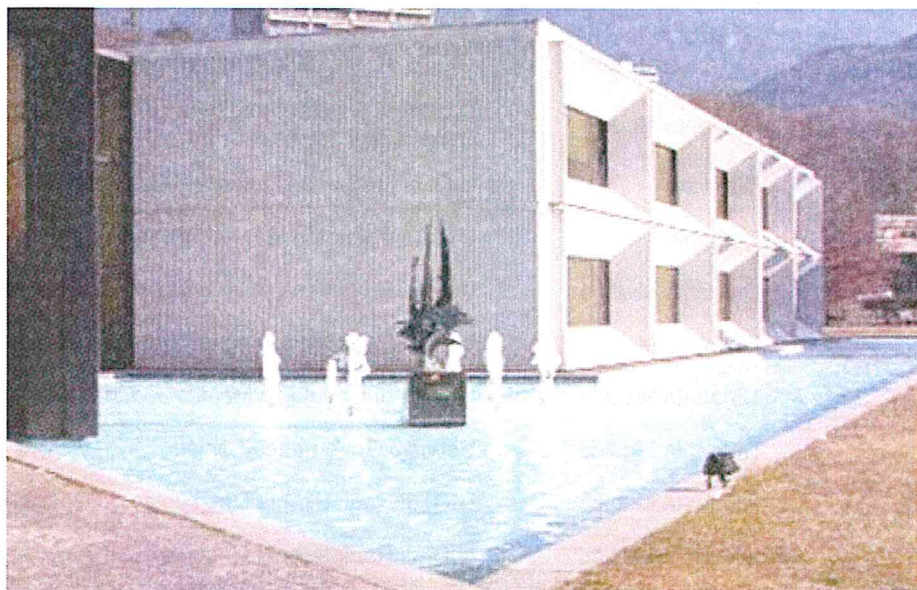
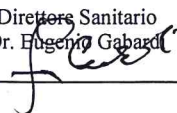


Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 1 di 22



PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO

REDAZIONE	VERIFICA E CONTROLLO	APPROVAZIONE	ID
Gruppo di Lavoro	Direttori Dipartimenti Oncologia, Chirurgia, Radiologia Direttore Area Sistemi Governance	Direttore Sanitario Dr. Eugenio Gabardi 	
			Data di emissione

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 2 di 22

Componenti del gruppo di lavoro:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Franco Armelao	Dirigente Medico	U.O.M. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale di Trento
Franca Chierichetti	Direttore	U.O. di Medicina Nucleare – Ospedale di Trento
Nicola Decarli	Dirigente Medico	U.O.M. di Anatomia Patologica – Ospedale di Trento
Francesco Dionisi	Dirigente Medico	U.O. di Protonterapia – Ospedale di Trento
Mauro Ferrari	Dirigente Medico	U.O. di Radiologia Diagnostica – Ospedale di Trento
Michela Frisinghelli	Dirigente Medico	U.O.M. di Oncologia Medica – Ospedale di Trento
Camilla Mattiuzzi	Dirigente Medico	Servizio Governance Clinica
Giuseppe Pani	Dirigente Medico	U.O. di Radioterapia Oncologica – Ospedale di Trento
Tiziana Proto	Dirigente Medico	U.O. di Radioterapia Oncologica – Ospedale di Trento
Enrico Tasini	Dirigente Medico	U.O.M. di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva – Ospedale di Rovereto
Luciano Turri	Direttore	U.O. di Chirurgia Generale – Ospedale di Cavalese
Paolo Valduga	Dirigente Medico	U.O. di Chirurgia Generale II – Ospedale di Trento
Antonello Veccia	Dirigente Medico	U.O.M. di Oncologia Medica – Ospedale di Trento
Mariagrazia Zorzi	Dirigente Medico	U.O.M. di Anatomia Patologica – Ospedale di Rovereto

Verifica e controllo a cura di:

Nome e Cognome	Qualifica	Struttura di appartenenza
Emanuela Zandonà	Direttore	Tecnostruttura Area Sistemi di Governance
Giovanni De Pretis	Direttore	Dipartimento di Chirurgia
Enzo Galligioni	Direttore	Dipartimento di Oncologia
Paolo Peterlongo	Direttore	Dipartimento di Radiologia

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 3 di 22

INDICE

1. INTRODUZIONE.....	4
2. SCOPO	4
3. AMBITO DI APPLICAZIONE	4
4. TERMINI E ABBREVIAZIONI	4
5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'	5
6.1 – FASE DIAGNOSTICA E DI STADIAZIONE	5
6.2 – FASE DEL CONSULTO MULTIDISCIPLINARE	7
6.3 – FASE DEL TRATTAMENTO TERAPEUTICO	8
6.4 – FOLLOW-UP	16
6.4 – INVIO ALLE CURE PALLIATIVE.....	16
6. ALGORITMO DIAGNOSTICO E DI STADIAZIONE	17
7. INDICATORI	18
8. RIFERIMENTI	18
9. ALLEGATI	21
10. ELENCO DEI DESTINATARI.....	21

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 4 di 22

1. INTRODUZIONE

I dati di incidenza dei tumori in provincia di Trento (luglio 2012), riportano per i tumori del colon retto la seconda sede più frequente di tumore nei maschi (13%) e la seconda nelle femmine (12%). Sono circa 200 all'anno i nuovi casi di tumori del colon (53% maschi e 47% femmine) e circa 130 i nuovi casi di tumore del retto (63% maschi e 37% femmine). La mortalità per questi tumori nel periodo 1970-2015, è stimata di poco superiore al 20% nei maschi e di poco superiore al 10% per le femmine (tasso standardizzato per età, popolazione europea, per 100.000 persone –anno).

Negli anni, all'interno dell'Azienda Provinciale per i Servizi Sanitari di Trento si è progressivamente strutturato un percorso di integrazione professionale tra gli specialisti coinvolti nella diagnosi e trattamento del carcinoma del colon-retto, che vede il proprio fulcro nell'attività del "Gruppo multidisciplinare del tumore del colon-retto". Tale Gruppo si prefigge di rivedere, aggiornare ed uniformare i percorsi diagnostico-terapeutici ed assistenziali per i pazienti affetti da tumori del colon retto, allo scopo di garantire ai pazienti un approccio diagnostico terapeutico omogeneo sul piano qualitativo, di ottimizzare le risorse disponibili, e di fornire al paziente, tramite il Consulto Multidisciplinare, un indirizzo terapeutico appropriato e adeguato alle sue necessità

2. SCOPO

Il presente documento si pone come scopi:

- ottimizzare la rete dei servizi, focalizzando l'attenzione dei professionisti alle esigenze del paziente;
- promuovere la comunicazione e il confronto tra i professionisti coinvolti;
- offrire un approccio diagnostico-terapeutico uniforme e ottimale, in termini di qualità e tempestività, strutturato e multidisciplinare;
- assicurare durante tutte le fasi la continuità assistenziale.

3. AMBITO DI APPLICAZIONE

Il presente percorso si applica alla gestione dei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto da parte di tutti i professionisti della APSS e delle Strutture Private convenzionate a vario titolo coinvolti nella diagnosi e nel trattamento di tale patologia.

4. TERMINI E ABBREVIAZIONI

ca:	carcinoma
CMD:	Consulto Multidisciplinare
TC:	Tomografia Computerizzata
EBM:	Evidence Based Medicine
ESGAR:	European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology
EUS:	Ecoendoscopia
18FDG:	fluorodesossiglucosio
m.d.c.:	mezzo di contrasto
MMG:	medico di medicina generale
MSI:	instabilità microsatellitare
PET:	Tomografia a Emissione di Positroni (Positron Emission Tomography)
SIO:	Sistema Informatico Ospedaliero
TEM:	Microchirurgia Trans-anale Endoscopica

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
	Revisione 00	
	31 dicembre 2014	Pagina 5 di 22

5. DESCRIZIONE DELLE ATTIVITA'

Il percorso integrato è attuato per tutti i pazienti (ambulatoriali o degenti in ambito ospedaliero dell'APSS), ai quali viene diagnosticato un tumore colon o del retto.

Tale percorso ha lo scopo di definire un quadro clinico del paziente il più completo ed esaustivo possibile al momento della valutazione multidisciplinare, al fine di poter formulare una indicazione terapeutica appropriata e ottimale, basata sulle evidenze scientifiche e condivisa tra gli operatori.

6.1 – FASE DIAGNOSTICA E DI STADIAZIONE

Per i **pazienti ricoverati**, con un primo sospetto di tumore del colon retto nel corso della degenza, il percorso viene attivato da parte del medico dell'U.O. secondo le seguenti modalità:

- attraverso la richiesta di una consulenza specialistica (gastroenterologica, oncologica o chirurgica): lo specialista interpellato, dopo la valutazione della documentazione clinica e del paziente, indica il protocollo diagnostico adeguato al caso (vedi Algoritmo diagnostico e di stadiazione al paragrafo 6.);
- il medico della U.O. di degenza che ha in carico il paziente, prende visione del protocollo diagnostico e fa eseguire tutti gli accertamenti previsti (vedi Algoritmo diagnostico e di stadiazione al paragrafo 6.).

Alla conclusione del protocollo diagnostico, viene prenotato il consulto multidisciplinare di oncologia gastroenterologica, al quale partecipa anche il medico di riferimento del paziente e/o della U.O. di degenza, per presentare il relativo quadro clinico.

Per i pazienti degenti presso gli Ospedali periferici, qualora non sia possibile la presentazione diretta del caso da parte del medico della U.O. di degenza, il medico stesso deve predisporre una relazione clinica (vedi allegato n. 1) da inviare al Gruppo Multidisciplinare di Oncologia Gastroenterologica, affidandone la presentazione ad uno degli specialisti di riferimento (gastroenterologo, oncologo, chirurgo, radioterapista) ed essere contattabile telefonicamente durante il momento del consulto multidisciplinare per fornire eventuali ulteriori notizie cliniche.

I **pazienti ambulatoriali** possono accedere al percorso con una delle seguenti modalità:

- riscontro di neoplasia durante colonscopia eseguita presso le sedi della U.O. Multizonale di Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva;
- invio a valutazione specialistica (oncologica, chirurgica o gastroenterologica) da parte del MMG, dopo riscontro strumentale di malattia (esami radiologici o endoscopici, ovunque eseguiti).

La presa in carico e l'attuazione del percorso di diagnosi e stadiazione è in tal caso attuata dallo specialista (oncologo, gastroenterologo, chirurgo) che ha in carico il paziente, con l'obiettivo di giungere al consulto multidisciplinare di oncologia gastroenterologica con tutta la documentazione necessaria. La presa in carico del paziente comprende anche la comunicazione della diagnosi (che motiva il percorso di stadiazione) e l'eventuale attivazione dell'esenzione per patologia (codice 048), affinché anche il paziente ambulatoriale possa effettuare le prestazioni di laboratorio e di imaging necessarie in regime di esenzione dal ticket.

Riferimento per l'organizzazione (prenotazione dei casi e comunicazione della lista dei pazienti) degli incontri del Gruppo Multidisciplinare di Oncologia Gastroenterologica è l'U.O. Multizonale di Gastroenterologia, sede di svolgimento del consulto (attualmente, il venerdì pomeriggio a Trento e il mercoledì pomeriggio a Rovereto).

Ai fini della **stadiazione**, indispensabile per la successiva valutazione multidisciplinare, occorre che il paziente esegua una serie di esami strumentali e di laboratorio, come di seguito riportato:

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
	Revisione 00	31 dicembre 2014
	Pagina 6 di 22	

- Colonscopia

In caso di tumore del colon: l'esame deve cercare di dare indicazioni sulla sede (nel caso di riscontro di stenosi non transitabile a carico del colon sinistro procedere ad eventuale tentativo con endoscopia sottile o colonscopia TC), sulla presenza di altri polipi e sulla istologia della lesione con un numero di biopsie quantitativamente adeguate, non inferiore a 8.

In caso di tumore del retto: l'esame deve cercare di dare indicazioni sulla distanza dalla linea pettinata, sulla transitabilità, in previsione di eseguire EUS, e sulla istologia della lesione con un numero di biopsie quantitativamente adeguate, non inferiore a 8.

Considerazioni operative: si raccomanda la necessità di effettuare la marcatura con china della lesione durante la colonscopia, come indicato nell'algoritmo al paragrafo n. 6. La marcatura è di fondamentale importanza per il chirurgo che opera in laparoscopia, perché non ha modo di apprezzare altrimenti la lesione, specie se di piccole dimensioni o addirittura assente dopo polipectomia. Tale marcatura, per essere effettivamente utile, deve essere effettuata secondo le seguenti precise modalità:

- eseguire la marcatura distalmente alla lesione, cioè sul margine rivolto verso la rima anale, affinché possa guidare il chirurgo su dove condurre la resezione; per lesioni del colon trasverso è utile effettuare la marcatura sia prossimalmente che distalmente alla lesione, al fine di avere una indicazione su quanta porzione di colon trasverso asportare;
- fare una doppia marcatura lungo la circonferenza del lume, in due punti equidistanti, in modo tale che almeno una di esse risulti visibile dall'esterno (se, per esempio, viene marcato solo il lato del mesoretto il colorante potrebbe non essere visibile);
- iniettare una quantità "adeguata" di colorante, in quanto se questa è troppo poca si rischia di non arrivare a segnalare la lesione, se invece è eccessiva i tessuti potrebbero venire infarciti di colorante, impedendo così di capire dove sia con precisione il limite inferiore della lesione, e ciò può avere grande importanza, come nel caso dei tumori del retto inferiore.

- Esame istologico

Il referto deve essere positivo per carcinoma ed indicare eventuali sottotipi istologici e/o fattori prognostici.

- TC torace-addome

Utile per la definizione del parametro M, meno accurata per definire N e soprattutto T.

- EUS

L'ecoendoscopia è da eseguire solo in presenza di tumore del retto transitabile. È utile per valutare la profondità di invasione della lesione. Ha un'accuratezza del 90% sulla definizione del T, mentre è meno accurata per la valutazione di N (73-83%).

- RM PELVI

È l'esame di scelta per la definizione di T e N nei tumori del retto. Con riferimento alle linee guida 2013 della European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR), la RM definisce con accuratezza: la sede della neoplasia, la sua distanza dal margine anale, l'estensione in senso longitudinale, l'estensione in senso trasversale (in particolare l'eventuale sconfinamento oltre la tonaca muscolare), i rapporti con il grasso perirettale e con la fascia mesoretale, i rapporti con l'apparato sfinteriale e con gli organi circostanti. Per il parametro N definisce la sede, il numero, le dimensioni e le caratteristiche dei linfonodi sospetti, ma anche questa metodica, seppur superiore alle altre, non possiede accuratezza elevata.

- PET-CT

È indicata in pazienti con lesioni metastatiche sincrone o metacrone, potenzialmente operabili. In questo ambito la PET è raccomandata in tutti i pazienti definiti operabili alla TC; il suo beneficio consiste nell'evitare interventi potenzialmente inutili (grazie ad una migliore

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 7 di 22

caratterizzazione dell'estensione di malattia e all'identificazione di malattia occulta extraepatica non resecabile) e modifica le resezioni epatiche ad intento curativo in circa il 24% dei pazienti.

- **Esami di laboratorio**

I più importanti sono:

- emocromo;
- transaminasi, ALP, GGT, bilirubina totale e frazionata;
- glicemia;
- creatininemia e azotemia;
- albumina;
- CEA, Ca 19.9.

Resta, tuttavia, facoltà del medico, che ha in carico il paziente durante la fase di diagnosi e stadiazione pre-consulto, eseguire altri accertamenti motivati dal quadro clinico e utili per la valutazione complessiva al momento del consulto multidisciplinare.

6.2 – FASE DEL CONSULTO MULTIDISCIPLINARE

Le modalità di inserimento in lista e di preparazione della documentazione necessaria per il consulto multidisciplinare da parte del Gruppo Multidisciplinare di Oncologia Gastroenterologica sono le seguenti:

- i dati clinici e i risultati degli accertamenti eseguiti dal paziente, che ha svolto il percorso di stadiazione, sono raccolti in un file (con un format orientativo di riferimento) da parte del medico che ha avuto in carico il paziente e gestito il percorso di stadiazione e che propone il caso al consulto multidisciplinare; in tal modo, al momento del consulto, il Gruppo Multidisciplinare di oncologia gastroenterologica può produrre un referto complessivo e conclusivo. Di norma non può essere proposto al consulto multidisciplinare un caso per il quale non sono stati svolti gli accertamenti previsti dall'algoritmo di stadiazione richiesto dalla patologia;
- la richiesta di valutazione di un paziente al consulto multidisciplinare deve essere inviata alla segreteria della U.O. di Gastroenterologia (contatto telefonico diretto o via fax) entro le ore 14:00 del giovedì (per i consulti di Trento) ed entro le ore 12:00 del lunedì (per i consulti di Rovereto); data ed orario del consulto multidisciplinare per il singolo paziente vengono poi comunicati dalla Segreteria della U.O. di Gastroenterologia al medico/U.O. proponente;
- in occasione della prenotazione del consulto, il medico proponente valuta se è opportuno o meno che al consulto multidisciplinare sia presente anche il paziente. In caso affermativo l'U.O. che ha in carico il paziente ha il compito di informarlo circa data, ora e luogo.

Al momento del Consulto Multidisciplinare è importante che per ogni paziente siano disponibili:

- l'esame istologico completo, secondo la modalità di refertazione condivisa (vedi allegato n. 2 Modalità condivisa di refertazione anatomo-patologica), comprensiva delle indagini di biologia molecolare;
- tutti gli esami di stadiazione previsti;
- le principali notizie clinico-anamnestiche, al fine di ottimizzare il successivo percorso terapeutico (vedi allegato n. 1).

Al momento del Consulto Multidisciplinare Oncologico è raccomandabile la presenza del professionista che ha proposto il paziente (o di un suo sostituto debitamente istruito sul caso), anche qualora provenga da Strutture esterne. Tale professionista, oltre al compito di assicurare la completezza della documentazione clinica, ha anche il compito di riferire e spiegare al paziente l'esito del consulto, che può prevedere le seguenti possibilità:

- richiesta di ulteriori particolari accertamenti diagnostici per il completamento della stadiazione

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 8 di 22

di malattia;

- indirizzo all'intervento chirurgico in prima istanza;
- programmazione di trattamento oncologico.

Sarà cura dello specialista coinvolto dal tipo di indirizzo terapeutico suggerito prendere in carico il paziente per avviare il percorso terapeutico o per eventuali ulteriori accertamenti o esami necessari prima di attivare il trattamento, con la possibilità – qualora ritenuto opportuno – di sottoporre nuovamente il quadro clinico ad un successivo consulto multidisciplinare.

Il referto conclusivo del consulto multidisciplinare viene:

- riferito e spiegato al paziente (quando presente);
- refertato su apposito modello, disponibile sul SIO e allegato alla cartella clinica, se il paziente è degente in una U.O. della APSS.

6.3 – FASE DEL TRATTAMENTO TERAPEUTICO

La chirurgia rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo delle neoplasie del coloretali ed il tempo di attesa tra diagnosi e intervento non dovrebbe superare le 4 settimane.

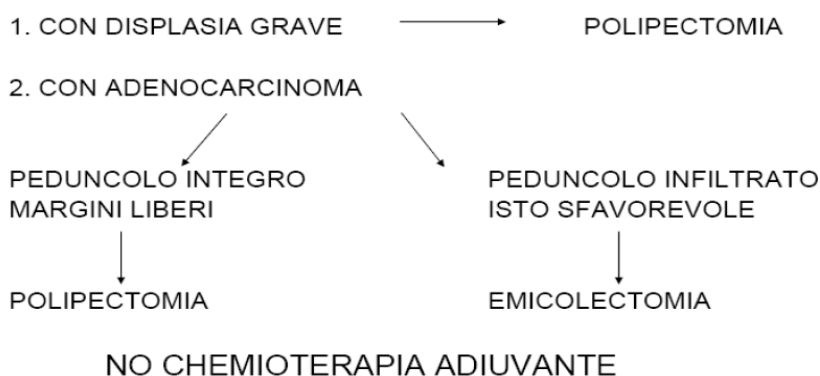
A) TUMORI DEL COLON

Circa l'80% dei pazienti con cancro del colon si presenta alla diagnosi con malattia operabile radicalmente ed è raccomandato che le neoplasie colo rettali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza.

Il 35% circa dei pazienti operati con intento radicale sviluppa una ripresa di malattia, che nella maggior parte dei casi si verifica entro 2-3 anni dall'intervento e, raramente, dopo i 5 anni. Mentre le recidive locali sono rare, le sedi più frequenti di ripresa di malattia sono: fegato, linfonodi addominali, peritoneo e polmone. La prognosi varia con lo stadio di malattia: 90% di sopravvivenza a 5 anni per lo stadio I, 70-80% per lo stadio II, 40-60% per lo stadio III.

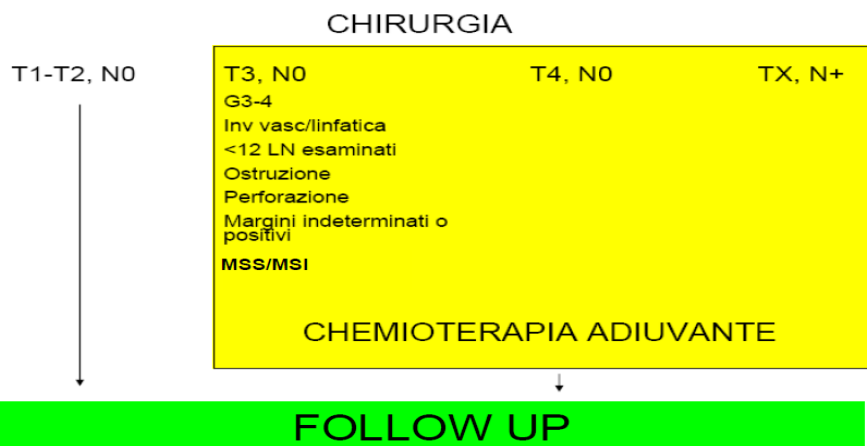
Tutti i pazienti con stadio III ed i pazienti con stadio II con fattori prognostici sfavorevoli sono candidati a chemioterapia adiuvante, la quale, nei vari studi, ha dimostrato una riduzione del rischio relativo di morte del 33% ed un beneficio assoluto in sopravvivenza del 10-15%.

POLIPPI (ADENOMA TUBULARE/VILLOSO)



Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 9 di 22

CARCINOMA DEL COLON OPERABILE



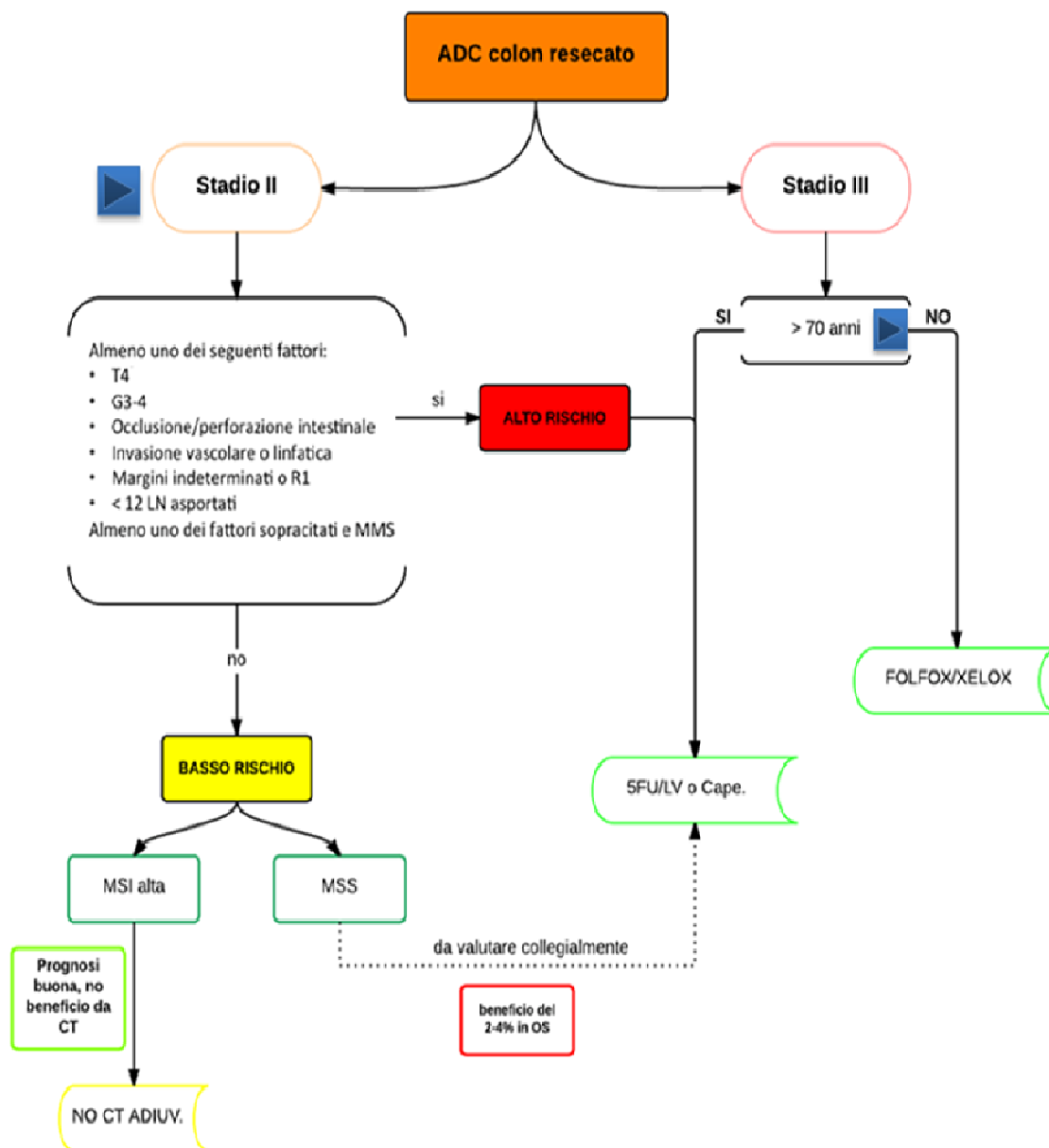


PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO

Revisione 00

31 dicembre 2014

Pagina 10 di 22



Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE		
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO		Revisione 00
			31 dicembre 2014
			Pagina 11 di 22

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

FOLFOX 4 x 12	OXALIPLATINO 85 mg/m ² ev	<u>die 1</u>	q 14	De Gramont A. et al., JCO 18, 2000 :293 9
	LEUCOVORIN (levo) 100 mg/m ² ev ® 5FU 400 mg/m ² bolus 5FU 600 mg/m ² c.i (22 h)	<u>die 1 e 2</u>		

DeGRAMONT x 12	LEUCOVORIN(levo) 100 mg / m ² (2 h) ® 5FU 400 mg / m ² bolus → 5FU 600 mg / m ² (civ 22 h)	die 1 e 2	q 14	
-------------------	---	-----------	------	--

XELODA x 8	XEL 1250 mg/m ² x 2 al di <u>x 14 giorni</u>	q 21	Van Custem, JCO 19(21), 2001: 4097- 4106
------------	---	------	---

XELOX x 8	OXALIPLATINO 130 mg/m ²	<u>die 1</u>	q 21	Haller, JCO 2011
	CAPECITABINA 2000 mg/m ² /die	<u>per 14 gg</u>		

CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

PROTOCOLLO TOSCA	12 FOLFOX-4 vs 6 FOLFOX-4 8 XELOX vs 4 XELOX
---------------------	---

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	Revisione 00 31 dicembre 2014 Pagina 12 di 22
--	---	---

B) TUMORI DEL RETTO

Nel cancro del retto le recidive locali, a differenza del cancro del colon, sono più frequenti, nonostante il miglioramento della tecnica chirurgica. Per tale motivo, il trattamento radio-chemioterapico pre-operatorio è da considerarsi standard per tutti gli stadi cT3-T4 e/o N+. I pazienti con stadio II e III che non abbiano effettuato trattamento pre-operatorio, sono candidati a chemio-radioterapia adiuvante.

1. Chirurgia

- cT1N0 basso rischio

Opzioni:

- Sola escissione locale (E.L.): resezione trans-ale o TEM (microchirurgia trans-ale endoscopica).

I tumori T1 sono considerati a basso rischio di recidiva (rischio di metastasi linfonodali circa il 2%) se:

- T < 3 cm;
- localizzazione entro 8 cm dalla rima anale;
- con morfologia non piatta o ulcerata;
- G1-G2;
- istologia non mucinosa;
- ca in situ o T1sm1 o sm2 (infiltrazione confinata alla sottomucosa);
- assenza di infiltrazione linfatica o vascolare;
- escissione completa R0 (report anatomo-patologico);
- T con distanza dal margine anale tale da consentire escissione trans-ale tecnicamente fattibile;
- asportazione fino al grasso perirettale;
- margine circonfenziale di escissione chirurgica negativo.

I tumori T1 si considerano ad alto rischio quando presentano almeno un fattore sfavorevole (G3, infiltrazione linfovaskolare, escissione non completa, sm3).

- cT1N0 alto rischio e T2N0 retto medio-alto

Opzioni:

- Chirurgia esclusiva TEM

Nel cT2 N0 retto basso, con la finalità di una preservazione sfinterica, o in caso di rifiuto di un intervento chirurgico con stomia permanente: CRT long-course e, dopo 6-8 settimane, eventuale resezione locale.

2. Radio-chemioterapia preoperatoria

Obiettivi:

- riduzione della percentuale di recidive locali;
- riduzione del volume tumorale (downsizing);
- aumento del tasso di reseccabilità di neoplasie inizialmente voluminose, fisse o parzialmente fisse o localizzate molto vicino alla fascia mesorettale.

Nei tumori del retto basso l'obiettivo è la preservazione sfinterica: poichè la radio-chemioterapia preoperatoria è in grado di determinare downsizing della neoplasia rettale che può consentire la riduzione degli interventi di resezione addomino-perineale, evitando una stomia definitiva, il suo impiego deve essere considerato in tutti i pazienti con lesioni del retto basso non candidabili ad escissione locale.

NB: tutti i casi di tumori candidati a resezione addomino-perineale devono quindi essere

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
	Revisione 00	
	31 dicembre 2014	Pagina 13 di 22

sempre valutati per un eventuale trattamento preoperatorio al fine della conservazione sfinterica .

Esistono due modalità di trattamento radiante preoperatorio:

- **Radioterapia concomitante alla chemioterapia (CRT long-course):**

- o Ciclo lungo (long-course) di radioterapia: dose di 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8 Gy/die, con chemioterapia concomitante con fluoropirimidine (infusione continua di 5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o Capecitabina 825 mg/mq/bid per os per tutta la durata della RT).

Farmaci in Associazione:

Ruolo della Capecitabina versus i.c. di 5FU: in due studi i due farmaci sono considerati equivalenti (provata non inferiorità della Capecitabina verso il 5FU). La Capecitabina viene considerata una alternativa al 5FU in quanto non necessita del posizionamento di un accesso venoso centrale.

Associazione con altri farmaci chemioterapici: (5FU/Oxaliplatino, Capecitabina/Oxaliplatino, Irinotecan): i dati di studi randomizzati fino ad ora disponibili, non hanno dimostrato vantaggi effettivi in termini di risposte patologiche complete evidenziando invece un aumento di tossicità; allo stato attuale l'aggiunta di altri farmaci nel trattamento concomitante preoperatorio rimane sperimentale e non dovrebbe essere usato di routine.

Associazione con farmaci target (Bevacizumab, Cetuximab): sono in fase di studio, si sconsiglia l'utilizzo fuori da trial clinici.

Timing con la chirurgia: tra il termine del trattamento neoadiuvante radio-chemioterapico e il successivo intervento chirurgico devono intercorrere non meno di 6 settimane e non più di 8-10 settimane.

Indicazioni:

- **cT2N0 retto basso**, con la finalità di una preservazione sfinterica o in caso di rifiuto di un intervento chirurgico con stomia permanente: RCT long course e dopo 6-8 settimane eventuale resezione locale;

- **cT3(MRF-/+)N0 retto basso, cT3-4 N0-2 M0.**

- **Radioterapia esclusiva**

- o ciclo breve (short course) di 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy/die seguita da chirurgia entro 3-4 gg dal termine della radioterapia.

Indicazioni:

- **cT3 se sono presenti controindicazioni assolute alla associazione con chemioterapia** (cardiopatia grave, età avanzata, allergie farmacologiche, etc.);

- **cT3 (MRF-) N0 M0 retto medio-alto.**

Questa modalità di trattamento non ottiene downsizing del tumore, per cui non va utilizzata se si vuole ottenere una preservazione sfinterica o se il tumore ha interessato o è vicino alla fascia mesorettale (≤ 1 mm).

Recenti studi, alcuni ancora in corso, hanno dimostrato che si può ottenere downsizing se si ritarda la chirurgia fino a 6-8 settimane.

Vantaggi del ciclo short (in quei tumori in cui non è richiesto un downsizing e che sono MRF-):

- il ciclo di RT short sembra essere equivalente alla CRT in termini di recidive locali;
- è caratterizzato da tempi totali di trattamento più contratti;
- ha minor tossicità acuta e costi minori.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
	Revisione 00	
	31 dicembre 2014	Pagina 14 di 22

3. Radio-chemioterapia post-operatoria

Obiettivi:

Nei pazienti che non hanno ricevuto radioterapia preoperatoria, con fattori di rischio di recidiva locale:

- stadi II e III (estensione del tumore a pieno spessore e oltre la parete del viscere e/o in presenza di linfonodi positivi);
- pazienti che non hanno ricevuto un'adeguata escissione del mesoretto;
- margini circonfenziali coinvolti (CRM+) o con infiltrazione tumorale a 1 mm o meno dal margine circonfenziale;
- G3;
- perforazione nell'area tumorale;
- manovre durante l'atto chirurgico;
- inadeguata radicalità chirurgica;
- asportazione di un numero non corretto di linfonodi (<12).

Modalità:

Ciclo lungo (long-course) di radioterapia: dose di 45-50.4 Gy totali in 25-28 frazioni di 1.8Gy/die con chemioterapia concomitante con fluoropirimidine a bolo o in infusione continua (infusione continua di 5-Fluorouracile 225 mg/mq/die o capecitabina 825 mg/ mq/bid per os per tutta la durata della radioterapia).

La radioterapia postoperatoria come singola modalità di trattamento adiuvante senza chemioterapia concomitante è obsoleta.

Indicazioni:

-pT3 (CRM+) N0-2 M0, pT4N0-2 M0;

- **Nei casi pT3 (CRM-) N0 del retto alto** con TEM completa, R0, numero di linfonodi asportati adeguato, G1-G2, assenza di invasione linfovaskolare il trattamento adiuvante potrebbe essere omesso.

- **Radioterapia postoperatoria dopo sola escissione locale:**

pT1N0 o pT2N0 con alto rischio di recidiva (interessamento dei margini, G3, sm3 inteso come infiltrazione profonda nella sottomucosa, invasione linfovaskolare o perineurale); in caso di rifiuto del paziente ad eseguire una radicalizzazione chirurgica con TEM o in presenza di controindicazioni cliniche all'intervento chirurgico, valutare indicazione a radioterapia (+/- associata a chemioterapia); la sola chemioterapia adiuvante non è indicata.

- **Rispetto alla Radioterapia (Chemioterapia) preoperatoria:**

Svantaggi:

aumento tossicità in base alla maggiore quantità di anse intestinali nel volume di trattamento RT o necessità di irradiare la cicatrice perineale dopo APR (Miles) e/o presenza di cellule tumorali più radioresistenti per aree ipossiche post-chirurgiche.

Rispetto al trattamento preoperatorio CRT long-course si registra una maggiore tossicità acuta e tardiva.

Vantaggio:

migliore selezione dei pazienti in base allo stadio patologico.

È stato dimostrato che CRT long-course preoperatoria seguita da chemioterapia adiuvante versus con CRT postoperatoria adiuvante:

- o riduce il tasso di recidive locali;
- o ha un minor tossicità acuta e tardiva;
- o nel retto basso consente un più elevato tasso di preservazione sfinterica per la sua capacità di ottenere un downsizing.

Tuttavia la percentuale di riprese a distanza e la OS sono simili per entrambi gli approcci.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	Revisione 00 31 dicembre 2014 Pagina 15 di 22
--	---	---

- Chemioterapia adiuvante

Indicazioni:

La chemioterapia adiuvante a base di fluorofolati è indicata negli stadi II e III in associazione alla radioterapia in tutti i pazienti non sottoposti a trattamento neoadiuvante. La chemioterapia postoperatoria dopo trattamento neoadiuvante non ha un ruolo sicuro anche se i dati dello studio di confronto di CRT pre e postoperatoria sembrano essere favorevoli.

Il trattamento chemioterapico andrebbe somministrato per un totale di 6 mesi.

Pertanto, se un paziente è già stato sottoposto ad un trattamento preoperatorio radio-chemioterapico, sussiste l'indicazione alla sola chemioterapia adiuvante per 4 mesi.

Farmaci: 5FU/LV o Capecitabina eventualmente associato ad Oxaliplatino.

Timing del trattamento postoperatorio radio-chemioterapico:

L'ottimale sequenza tra radioterapia e chemioterapia non è conosciuta. La maggior parte degli studi dimostra la fattibilità della tecnica "sandwich" in cui 1 o 2 cicli di chemioterapia sono seguiti dal trattamento combinato integrato di RT e CT e successiva CT.

In molti centri la somministrazione di 5FU in i.c è ancora preferita alla somministrazione orale di Capecitabina, in quanto non è ancora stata dimostrata la sua equivalenza a lungo termine.

4. Radioterapia palliativa

La radioterapia palliativa è una terapia utilizzabile nei pazienti inoperabili e negli stadi M1b (malattia macrometastatica).

Obiettivi:

- riduzione del dolore loco-regionale (da compressione e/o infiltrazione) e riduzione del sanguinamento. Si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 4 Gy/die in 5-6 frazioni);
- riduzione della massa neoplastica: 45 Gy (1.8 Gy/die in 25 sedute) +/- Chemioterapia;
È sempre opportuna una rivalutazione della risposta entro 3 settimane dal termine della radioterapia perché in taluni casi la RP è tale da rendere possibile o una resezione chirurgica nel paziente senza metastasi (vedi Radioterapia preoperatoria), oppure la prosecuzione della radioterapia con un sovradosaggio (boost di 10-20 Gy);
- trattamento delle metastasi sintomatiche (ossee, polmonari, encefaliche) ove si prevede la somministrazione di 30 Gy (3 Gy/die in 10 sedute) o 20 Gy (4 Gy/die) o mediante monofrazione antalgica di 8 Gy.

Da valutare sempre la possibilità di radioterapia stereotassica nel caso di metastasi cerebrali, polmonari ed epatiche in alternativa alla chirurgia.

5. Trattamento della recidiva pelvica M0

Opzioni terapeutiche:

-Paziente non pretrattato con radioterapia pelvica

- **Se operabile**: chemio-radioterapia pre-operatoria CRT long-course seguita da chirurgia, seguita da chemioterapia adiuvante;
- **Se non operabile**: si cerca di ottenere una resecabilità della lesione con lo schema sopra indicato.

-Paziente pretrattato con radioterapia pelvica

- **Se resecabile**: chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante, oppure valutare la possibilità di un ritrattamento con RT-CT seguito da chirurgia;
- **Se non resecabile**: valutare un ritrattamento ai fini di ottenere una resecabilità in base al tempo intercorso dalla precedente irradiazione e associare possibilmente una

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE		
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO		Revisione 00
			31 dicembre 2014
			Pagina 16 di 22

chemioterapia radio sensibilizzanti.

6.4 – FOLLOW-UP

Obiettivi:

- diagnosi di recidive locali e/o a distanza;
- diagnosi di neoplasie metacrone;
- controllo della tossicità cronica e della qualità di vita dei pazienti.

	1-3	4-5	Dal 5 anno
Anamnesi + esame obiettivo	Trimestrale	Semestrale	Annuale
CEA	Trimestrale	Semestrale	**
TC torace addome senza e con m.d.c.	Semestrale	**	**
Colonscopia*			
Rettoscopia	Semestrale	**	**
Eco addome, RM, PET-CT, Colon CT	**	**	**

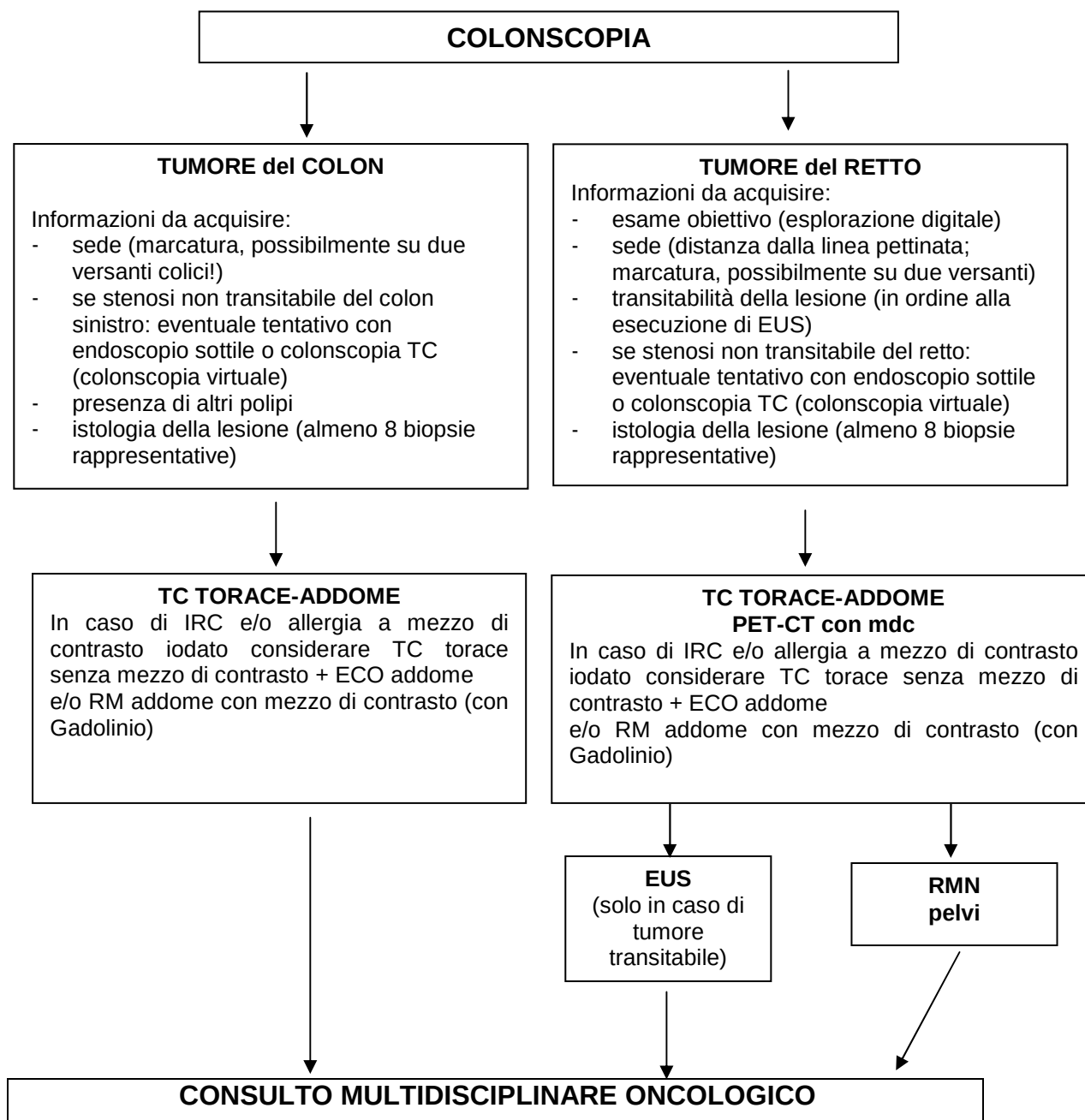
*colonscopia dopo un anno e poi da modulare in base ai reperti endoscopici (ad esempio: se negativa per adenomi dopo 5 anni; se adenomi avanzati, dopo 3 anni)

** su indicazione clinica (la PET/TC è indicata in pazienti con sospetta ripresa di malattia sulla base di markers tumorali alterati, accompagnati da reperti d'imaging morfologici dubbi o negativi)

6.4 – INVIO ALLE CURE PALLIATIVE

Per i pazienti con malattia avanzata o in scadute condizioni generali, candidati a sola terapia palliativa o sintomatica, andranno segnalati alla Rete Cure palliative attraverso l'invio di apposito modulo al Coordinatore infermieristico/percorso del PUA di residenza del paziente (vedi allegato n. 3). Questa segnalazione deve essere preventivamente condivisa con il paziente ed i suoi familiari.

6. ALGORITMO DIAGNOSTICO E DI STADIAZIONE



Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 18 di 22

7. INDICATORI

- Numero di pazienti con tumore del colon-retto valutati dal Gruppo Multidisciplinare Oncologico / numero totale di pazienti con tumore del colon-retto diagnosticato nel periodo di riferimento
Standard: > 90%
- Tempo di attesa della fase diagnostica (differenza tra la data della colonscopia con esito positivo e la data del consulto multidisciplinare)
Standard: > 90% entro 30 giorni ovvero 4 settimane
- Tempo di attesa della fase diagnostica (differenza tra la data di erogazione della prestazione tracciante di fine della fase diagnostica e la data di erogazione della prestazione tracciante di avvio della fase diagnostica) (riferimento: monitoraggio Agenas)
Standard: > 90% entro 30 giorni
- Tempo di attesa della fase terapeutica, ovvero dalla data del Consulto Multidisciplinare alla data di inizio della terapia
Standard: 90% entro 2 settimane
- Tempo di attesa della fase terapeutica, ovvero dalla diagnosi all'intervento (differenza tra la data di ammissione al ricovero e la data di prenotazione del ricovero) (riferimento: monitoraggio Agenas)
Standard: > 90% entro 30 giorni

8. RIFERIMENTI

1. Ferlay J et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592;
2. AJCC Cancer Staging Manual (ed 7th Edition)2010;
3. NIH Consensus Conference. Adjuvant therapy for patients with colon and rectal cancer. *JAMA* 1990; 264: 1444-50;
4. Sauer R, Becker H, Hoyerhenger W For the German Rectal Cancer Study Group et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *N Engl J Med* 2004; 351: 1731-1740;
5. Heald RJ, Husband EM, Ryall RDH, et al. The mesorectum in rectal cancer surgery: the clue to pelvic recurrence. *Br J Surg* 1982; 69: 613-616;
6. Kapiteijn E, Marijnen CAM, Nagtegaal ID et al. The Dutch colorectal Cancer Group. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 638-646;
7. Sebag-Montefiore D, Stephens RJ, Steele R et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR 07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomized trial. *Lancet* 2009;373:811-820;
8. Bosset JF, Collette L, Calais G EORTC Radiotherapy Group Trial 22921 et al. Chemotherapy with preoperative radiotherapy in rectal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 1114-1123;
9. Gérard JP, Conroy T, Bonnetain F et al. Preoperative radiotherapy with or without concurrent fluorouracil and leucovorin in T3-4 rectal cancers: results of FFCD 92 *J Clin Oncol* 2006; 24: 4620-4625;
10. Bujko K, Nowacki MP, Nasierowska-Guttmejer A et al. Long-term results of a randomized trial comparing preoperative short-course radiotherapy with preoperative conventionally fractionated chemoradiation for rectal cancer. *Br J Surg* 2006; 93: 1215-1223;
11. Hofheinz R, Wenz F, Post S, et al. Capecitabine (Cape) versus 5-fluorouracil (5-FU) – based (neo)-adjuvant chemoradiotherapy (CRT) for locally advanced rectal cancer (LARC): Safety results of a randomized , phase III trial. *J Clin Oncol* 2009; 27: 155;

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
	Revisione 00	31 dicembre 2014
	Pagina 19 di 22	

12. Aschele C, Cionini L, Lonardi S et al Primary tumor response to preoperative chemoradiation with or without oxaliplatin in locally advanced rectal cancer: pathologic results of the STAR-01 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29:2773-2780;
13. Gérard JP, Azria D, Gourgou-Bourgade S et al Comparison of two neoadjuvant chemoradiotherapy regimens for locally advanced rectal cancer: results of the phase III trial ACCORD 12/0405 – prodige 2. J Clin Oncol 2010; 28:1638-1644;
14. Roh MS, Yothers GA, O'Connell MJ et al. The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. J Clin Oncol 2011; 29(suppl; abstract 3503);
15. Rodel C, Becker H, Fietkau R et al .Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with 5-fl uorouracil and oxaliplatin versus 5-fl uorouracil alone in locally advanced rectal cancer: fi rst results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomized phase III trial. J Clin Oncol 2011; 29(suppl; abstract LBA 3505);
16. Valentini V, Aristei C, Glimelius B et al. Multidisciplinary Rectal Cancer Management: 2nd European rectal cancer consensus conference (EURECA – CC2). Radiother Oncol 2009; 92(2): 148-163;
17. Valentini V, Coco C, Picciocchi A et al: Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long term analysis of 165 patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2002; 53: 664-674;
18. Capirci C, Valentini V, Cionini L et al: Prognostic value of pathologic complete response after neoadjuvant therapy in locally advanced rectal cancer: long term analysis of 566 ypCR patients. Int J Radiat Oncol Biol phys 2008; 72: 99-107;
19. Calvo FA : What is the contribution of IORT in tailoring local therapy in primary or recurrent rectal cancer? In Valentini V et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 155-161;
20. Gérard JP, Vuong T, Hannoun-Lévi JM et al: What is the contribution of brachytherapy in tailoring local therapy? In Valentini V et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 163-169;
21. M. Kusters, V. Valentini, F. A. Calvo et al.: Results of European pooled analysis of IORT-containing multimodality treatment for locally advanced rectal cancer: adjuvant chemotherapy prevents local recurrence rather than distant metastases. Annals of Oncology 2010; 21:1279-1284;
22. Kusters M, Holman FA, Martijn H et al.: Patterns of local recurrence in locally advanced rectal cancer after intra-operative radiotherapy containing multimodality treatment. Radiother Oncol. 2009; 92(2):221-5;
23. Mercury Study Group : Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patients with rectal cancer: results of the Mercury study. Radiology 2007; 243: 132-139;
24. Brown G, Radcliff e RG, Newcombe N et al: Preoperative assessment of prognostic factors in rectal cancer using high-risolution magnatic resonance imaging. Br J Surg 2003; 90: 355-364;
25. Nascimbeni R, Bugart LJ, Nivatvongs S et al. Risk of lymphnode metastasis in T1 carcinoma of the colon and rectum. Dis Colon Rectum 2002; 45 (2): 200-6;
26. Nash GM, Welser MR, Guillem JG et al. Long term survival after transanal excision of T1 rectal cancer. Dis colon Rectum 2009;52:577-82;
27. Palma P, Freudenber g S, Samuel S et al. Transanal endoscopic microsurgery: indications and results after 100 cases. Colorectal Dis 2004; 6(5):350-5;
28. Baatrup G, Endreseth BH, Isaksen V et al. Preoperative staging and treatment options in T1 rectal adenocarcinoma. Acta Oncol 2009; 48:328-342;
29. Benson R, Wong CS, Cummings BJ et al. Local excision and postoperative radiotherapy for distal rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2001; 50(5): 1309-16;
30. Borschitz T, Gockel I, Kiesslich R et al. Oncological outcome after local excision of rectal carcinoma. Ann Surg Oncol 2008; 15(11):3101-8;
31. Doornebosch PG, Tollenaar RA, De Graaf EJ. Is the increasing role of trananal endoscopic

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
	Revisione 00	31 dicembre 2014
	Pagina 20 di 22	

microsurgery in curation for T1 rectal cancer Justifi ed? A systematic review. Acta Oncol 2009; 48: 343-353;

32. Balch GC, De Meo A, Guillem JG. Modern management of rectal cancer: a 2006 update. World J Gastroenterol 2006; 12(20):3186-95;
33. Paty PB, Nash GM, Baron P et al. Long-term results of local excision for rectal cancer. Ann Surg 2002; 236(4): 522;
34. Collette L, Bosset JF, den Dulk M et al. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Radiation Oncology Group. Patients with curative resection of cT3-4 rectal cancer after preoperative radiotherapy or radiochemotherapy: does anybody benefit from adjuvant fluorouracil-based chemotherapy? A trial of the EORTC Oncology Group. J Clin Oncol 2007;25:4379-4386;
35. Folkesson J, Birgisson H, Pahlman L et al. Swedish Rectal Cancer Trial: long lasting benefits from radiotherapy on survival and local recurrence rate. J Clin Oncol 2005;23:5644-5650;
36. Nagtegaal ID, Quirke P. What is the role for the circumferential margin in the modern treatment of rectal cancer? J Clin Oncol 2008;26:303-312;
37. Peeters KC, Marijnen CA, Nagtegaal ID et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years: increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma. Ann Surg 2007; 246:693-701;
38. Braendengen M, Tveit KM, Berglund A et al. A randomized phase III study (LARCS) comparing preoperative radiotherapy alone versus chemoradiotherapy in non resectable rectal cancer. J Clin Oncol 2008; 26: 3687-3694;
39. Kim TW, Lee JH, Ahn JH et al. Randomized trial of postoperative adjuvant therapy in stage II and III rectal cancer to define the optimal sequence of chemotherapy and radiotherapy: 10 year follow-up. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2011; 81: 1025- 1031;
40. O'Connell MJ, Martenson JA, Wieand HS et al. Improving adjuvant therapy for rectal cancer by combining protracted-infusion fluorouracil with radiation therapy after curative surgery. N Engl J Med 1994; 331: 502-507;
41. Tveit KM, Guldvog I, Hagen S et al. Randomized controlled trial of postoperative radiotherapy and short-term time-scheduled 5-fluorouracil against surgery alone in the treatment of Dukes B and C rectal cancer. Norwegian Adjuvant Rectal Cancer Project Group. Br J Surg 1997;84:1130-1135;
42. Krook JE, Moertel CG, Gunderson LL et al. Effective surgical adjuvant therapy for high-risk rectal carcinoma. N Engl J Med 1991;324:709-715;
43. Quasar Collaborative Group. Gray R, Barnwell J, McConkey C et al. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomized study. Lancet 2007;370:2020-2029;
44. Frykholm GJ, Glimelius B, Pahlman L. Preoperative or postoperative irradiation in adenocarcinoma of the rectum: final treatment results of a randomized trial and an evaluation of late secondary effects. Dis Colon Rectum 1993; 36:564-572;
45. Valentini V, Morganti AG, Gambacorta MA et al. Preoperative hyperfractionated chemoradiation for locally recurrent rectal cancer in patients previously irradiated to the pelvis: a multicentric phase II study. Int J radiat Oncol Biol Phys 2006; 64;
46. Prajnan D, Delclos ME, Skibber JM et al. Hyperfractionated accelerated radiotherapy for rectal cancer in patients with prior pelvic irradiation. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2010; 77(1): 60-65;
47. Kim TH, Chie EK, Kim DY et al. Comparison of the belly board device method and the distended bladder method for reducing irradiated small bowel volumes in preoperative radiotherapy of rectal cancer patients. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2005; 6(3): 769-775;
48. ICRU (international Commission on Radiation Units and Measurements) Report 62: Prescribing, Recording and Reporting photon Beam Therapy (Supplement to ICRU Report 50) 1990;
49. Roels S, Duthog W, Haustermans K et al: Definition and delineation of the clinical target volume for rectal cancer. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2006; 65:1129-1142;

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE	
	PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 21 di 22

50. Myerson RJ, Garofalo MC, Naqa IE et al: Elective clinical target volumes for conformal therapy in anorectal cancer: a RTOG consensus panel contouring atlas. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009; 3: 824-8;
51. Gambacorta MA, Valentini V: Should we tailor the delineation of pelvic structures according to tumor presentation? In Valentini V et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 117-127;
52. Valentini V., Schmoll HJ., van de Velde CJH. : What is the ongoing recommendation in the management of rectal cancer. In Valentini V. et al: Multidisciplinary management of rectal cancer 2012: 9-18;
53. National Comprehensive Cancer Network (NCCN), Clinical Practice Guidelines version 02-2012;
54. Quirke P, Risio M, Lambert R, von Karsa L, Vieth M "Quality assurance in pathology in colorectal cancer screening and diagnosis-European recommendations." Virchows Arch 2010
55. Lanza G, Messerini L, Gafà R, Risio M "Colorectal tumors: The histology report." Digestive and Liver Disease 2011;
56. Ueno et Al "New criteria for histologic grading of colorectal cancer. " Am J Surg Pathol 2012;
57. Cancer Protocols and Checklists- College of American Pathologist;
58. Williams GT, Quirke P, Sheperd NA. "Dataset for Colorectal Cancer (2nd ed.)". The Royal College of Pathologists; 2007, pp. 1-27;
59. Regina G. H. Beets-Tan et al. Magnetic resonance imaging for the clinical management of rectal cancer patients: recommendations from the 2012 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Published online 07 June 2013;
60. Gearhart SL, Frassica D, Rosen R, Choti M, Schulick R, Wahl R "Improved staging with pretreatment positron emission tomography/computed tomography in low rectal cancer" Annals of Surgical Oncology March 2006, volume 13, Issue 3: 397-404;
61. Lu YY, Chen IH, Ding HJ, Chien CR, Lin WY, Kao CH "A systematic review and meta-analysis of pretherapeutic lymph node staging of colorectal cancer by 18F-FDG-PET or PET/CT" Nucl Med Commun 2012 Nov;33(11):1127-33.
62. Linee Guida del tumore del colon-retto. Associazione Italiana di Oncologia Medica 2014

9. ALLEGATI

Allegato 1 - Notizie clinico-anamnestiche, diagnostico-strumentali e bioumorali

Allegato 2 - Modalità condivisa di refertazione anatomo-patologica

Allegato 3 - Scheda di segnalazione alla Rete Cure Palliative

10. ELENCO DEI DESTINATARI

PER INTERESSE PRIMARIO DI ATTIVITÀ

- Personale medico e delle professioni sanitarie delle Unità Operative ospedaliere di Anatomia Patologica, di Chirurgia generale, Gastroenterologia ed Endoscopia Digestiva, di Medicina Nucleare, di Oncologia Medica, di Protonterapia, di Radiologia Diagnostica, di Radioterapia Oncologica
- Personale medico e delle professioni sanitarie delle Cure Primarie
- Medici di Medicina Generale
- Personale medico e delle professioni sanitarie delle Strutture Private convenzionate con APSS

PER RUOLO NELLA PROCEDURA

- Servizio Ospedaliero Provinciale
- Direzioni Dipartimenti Oncologia, Chirurgia, Radiologia
- Direzioni di Struttura Ospedaliera
- Direzioni di Distretto

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE PERCORSO DIAGNOSTICO- TERAPEUTICO DEL TUMORE DEL COLON E DEL RETTO	
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 22 di 22

- Servizi dell'Area Sistemi di Gestione
- Direzioni delle Strutture Private convenzionate con APSS

PER CONOSCENZA

- Direzione Generale
- Direzione Sanitaria
- Direttore U.O. Specialistica ambulatoriale
- Area Sistemi di Governance

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE Allegato 1 Notizie clinico-anamnestiche, diagnostico-strumentali e bioumorali	Percorso diagnostico terapeutico del tumore del colon e del retto
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 1 di 1

NOTIZIE CLINICO-ANAMNESTICHE, DIAGNOSTICO-STRUMENTALI E BIOUMORALI
(da allegare alla relazione clinica al momento del consulto multidisciplinare oncologico)

- DATI ANAGRAFICI del paziente: Cognome e Nome, data di nascita, età.
- DATI ANAMNESTICI di rilievo
 - Familiarità per neoplasie
 - Condizioni generali del paziente
 - Fumo e potus
 - Patologie attive significative: cardiovascolari, polmonari, renali, epatiche (altro)
 - Terapia farmacologica in atto
 - Pregressa chirurgia addominale
 - Pregressi trattamenti oncologici
- DIAGNOSI e STADIAZIONE

Gli accertamenti diagnostici e di stadiazione eseguiti dal paziente hanno dato i seguenti risultati:

 - Colonscopia (diagnosi endoscopica e istologica):
 - TC torace-addome:
 - Ecoendoscopia:
 - Esami bioumorali:
 - Altri esami:
- Altri dati o considerazioni cliniche di rilievo

Il medico:

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE Allegato 2 Modalità condivisa di refertazione anatomo-patologica	Percorso diagnostico terapeutico del tumore del colon e del retto
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 1 di 3

MODALITÀ CONDIVISA DI REFERTAZIONE ANATOMO PATOLOGICA

La richiesta cartacea/elettronica di esame istopatologico per sospette neoplasie del colon retto deve essere sempre corredata di esaurienti notizie cliniche (*tipo di intervento, sede della neoplasia, eventuali precedenti anamnestici di rilievo e/o pregressi referti anatomo-patologici*) oltreché di dati anagrafici completi.

Reperto macroscopico

Il reperto macroscopico deve comprendere i seguenti parametri morfologici:

- **Neoplasia:** singola/multipla, protrudente/ulcerato/infiltrante
- **Sede:** cieco/ ascendente/ flessura epatica/ trasverso/ flessura splenica/ discendente/ sigma/ sigma-retto/ retto/ colon destro/ colon sinistro/ se il campione comprende l'ano (amputazione addomino-perineale sec. Miles) indicare la distanza dalla linea dentata (in cm....).
- **Dimensione del tumore:** in cm (è inoltre auspicabile indicare le tre dimensioni della neoplasia e la valutazione macroscopica dell'invasione della neoplasia nello spessore della parete).
- **Percentuale di interessamento della circonferenza.**

Reperto microscopico

- **Istotipo sec. WHO 2010:** Adenocarcinoma NAS/ Adenocarcinoma cribriforme di tipo comedo/ Carcinoma midollare/ Carcinoma micropapillare/ Adenocarcinoma mucinoso/ Adenocarcinoma serrato/ Adenocarcinoma a cellule ad anello con castone/ Carcinoma adenosquamoso/ Carcinoma a cellule fusate/ Carcinoma squamoso/ Carcinoma indifferenziato
- **Grado di differenziazione (solo per Adenocarcinoma NAS):** Basso grado (bene differenziato G1/ moderatamente differenziato G2)/ Alto grado (scarsamente differenziato G3/indifferenziato G4).
- **Tipo istologico associato:** assente/presente.
- **Adenoma associato:** assente/presente.
- **Emboli neoplastici linfatici:** assenti/presenti.
- **Invasione delle vene extramurali:** assente/ presente.
- **Livello di infiltrazione:** Mucosa/ Sottomucosa/ Tonaca muscolare/ Sottosierosa e/o tessuto adiposo pericolico/ Sierosa/ Infiltrazione di altri organi-strutture (specificare quali....)
- **Budding tumorale:** Presente/Assente.
- **Grado di regressione tumorale:** I campioni dei pazienti sottoposti a terapia neoadiuvante devono essere esaminati attentamente per poter definire la corretta dimensione della neoplasia. Nel report anatomo-patologico è auspicabile utilizzare tale sistema di gradazione della risposta tumorale alla terapia, diviso in quattro gradi

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE Allegato 2 Modalità condivisa di refertazione anatomo-patologica	Percorso diagnostico terapeutico del tumore del colon e del retto
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 2 di 3

Grado di Regressione Tumorale (modificato da Ryan et al)

Descrizione	Grado di Regressione Tumorale
Nessuna evidenza di cellule neoplastiche	0 (Risposta Completa)
Singole cellule o piccoli gruppi di cellule neoplastiche	1 (Risposta moderata)
Cellule neoplastiche immerse in stroma fibroso	2 (Risposta minima)
Presenza di estesa componente carcinomatosa	3 (Scarsa risposta)

La presenza di laghi di muco privi di cellule neoplastiche rappresenta una risposta completa alla terapia e pertanto non deve essere utilizzata per la determinazione della dimensione del tumore.

- **Infiltrazione dei margini di resezione:** Prossimale/distale: assente/ Prossimale/distale: presente/ Prossimale/distale: non valutabile/ Circonferenziale (radiale): assente (distanza cm.....)/ Circonferenziale (radiale): presente
- **Stato linfonodale:** n° totale: assenza di metastasi/metastasi in
- **Patologia associata:** Adenomi n°.../ Polipi iperplastici n°.../Adenomi serrati n°.../Malattie infiammatorie croniche.
- **Sistema di stadiazione TNM:** Si utilizza il sistema di stadiazione TNM della American Joint Committee on Cancer (AJCC) e della International Union Against Cancer (UICC), secondo gli aggiornamenti vigenti.

Refertazione istopatologica delle colonscopie di screening (polipi cancerizzati)

In merito alla refertazione delle lesioni asportate per via endoscopica nell'ambito dello screening del cancro del colon-retto (e – in via secondaria - nella refertazione delle lesioni colo-rettali in genere) si è giunti in modo condiviso alla seguenti considerazioni:

- la displasia andrà classificata in alto e basso grado (andrà evitata la dizione di displasia di grado medio)
- i termini di adenoma tubulo-villoso e villosa andranno utilizzati quando la componente villosa sarà stimata essere - rispettivamente - > 20% e > 80%, del totale
- nella refertazione dei polipi cancerizzati (lesioni T1) i diversi parametri verranno classificati come segue:
 - embolizzazione neoplastica (vascolare e/o linfatica): presente/non evidente;
 - margini di resezione: < 1000 micron/> 1000 micron/valutabile/valutabile in parte (laddove valutabile);
 - microstadiazione: ci si atterrà allo schema di Haggitt per i polipi peduncolati e a quello di Kikuchi (quando identificabile il passaggio sottomucosa/muscularis propria) per i polipi sessili; il budding verrà classificato come: presente/assente; il rapporto adenoma/carcinoma verrà calcolato nella porzione infiltrante; l'estensione laterale della lesione verrà classificata come > o < 4000 micron; l'estensione in profondità verrà classificata come > o < 2000 micron.
- per quanto riguarda i polipi serrati, ci si rifarà alla piu' recente classificazione, che li vede suddivisi in adenoma serrato sessile e adenoma serrato tradizionale.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE Allegato 2 Modalità condivisa di refertazione anatomo-patologica	Percorso diagnostico terapeutico del tumore del colon e del retto
		Revisione 00
		31 dicembre 2014
		Pagina 3 di 3

Fattori molecolari prognostico-predittivi del carcinoma coloretale

Vengono descritte qui di seguito le valutazioni di marcatori predittivi e prognostici attuabili presso la U.O.C. di Anatomia Patologica –Sezione di Biologia Molecolare- del P.O. Santa Chiara e definiti anche in base alle attuali evidenze scientifiche ed a protocolli condivisi.

1. Esame mutazionale di k-ras e n-ras

Tale esame comprende lo studio degli esoni **2** (codoni 12 e 13), **3** (codoni 59 e 61), **4** (codoni 117 e 146) per complessive 12 determinazioni.

Tali determinazioni si *eseguono a richiesta dell'oncologo* per pazienti che evolvono in stadio IV (metastasi a distanza); *in casi in stadio IV* (metastasi a distanza) viene eseguita di default.

Determinazione b-raf in pazienti k-ras e n-ras wt (opzionale sec ESMO 2012; sarà indicato nelle linee guida AIOM-SIAPEC 2014) viene eseguito a richiesta dell'oncologo.

Si potranno seguire le seguenti indicazioni:

- in caso di neoplasie sincrone colon rettal si esegue indagine su entrambe;
- in caso di disponibilità di biomateriale di sede metastatica a distanza si esamina tale materiale;
- la determinazione della perdita di eterozigosi (LOH) di 18q non viene più eseguita se non richiesta.

2. Valutazione instabilità dei microsatelliti (MSI)

Viene eseguita di default su tutti i casi in stadio II come fattore prognostico (ESMO 2012) e per selezionare pazienti con possibile sindrome di Lynch (ESMO 2012) nell'ambito del programma di screening del carcinoma colon rettale.

Nei casi MSI positivi (instabili) si esegue successivamente l'analisi immunoistochimica per espressione dei geni del MMR (mismatch repair): analisi di MLH1, MSH2, MSH6 e PMS2.

Nei casi con perdita di MLH1 si esegue l'analisi di mutazione di BRAF. Se BRAF è wt si esegue l'analisi di metilazione di MLH1 (da implementare nel corso del 2014). Se il caso risulta non metilato il campione si invia presso il CRO di Aviano per la ricerca di mutazioni patogenetiche.

Nei casi con perdita di MSH2, MSH6 e PMS2 il campione si invia presso il CRO di Aviano per ricerca di mutazioni patogenetiche (Referenti APSS: Dr. Depretis e Dr. Armelao).

Dopo l'identificazione di mutazioni patogenetiche sul probando si esegue screening familiare presso la U.O.C. di Anatomia Patologica del P.O. Santa Chiara (TN).

Si fa inoltre presente, che la richiesta degli esami di biologia molecolare deve essere inviata in segreteria della U.O.C. di Anatomia Patologica del P.O. Santa Chiara e, per i pazienti con diagnosi effettuata presso la U.O.C. di Anatomia Patologica dell'Ospedale di Rovereto, deve essere comunicata tramite mail all'indirizzo della responsabile di tale Unità Operativa (Dr.ssa Teresa Pusiol: teresa.pusiol@apss.tn.it). Per pazienti esterni è invece necessaria l'impegnativa rossa del medico curante.

Azienda Provinciale  per i Servizi Sanitari	AREA SISTEMI DI GOVERNANCE Allegato 3 Scheda di segnalazione alla Rete Cure Palliative	Percorso diagnostico terapeutico del tumore del colon e del retto Revisione 00 31 dicembre 2014 Pagina 1 di 1
--	--	--

SCHEDA DI SEGNALAZIONE

RETE DI CURE PALLIATIVE-PERCORSO ONCOLOGICO

Al Coordinatore infermieristico/ ☐ PUA di _____
 Coordinatore di percorso del ☐ distretto di _____

Il sottoscritto/a _____ Telefono _____

segnala per la presa in carico da parte della Rete Cure Palliative il sig. /sig.ra

Cognome _____ Nome _____

Data di nascita ____/____/____ Tessera sanitaria _____

Residente a _____ Telefono _____

assistito/a dal Medico di med. generale dr./dr.ssa _____

☐ POSSIBILITA' DI GUARIGIONE ☐ SI ☐ NO

☐ PREVISIONE DI RAPIDA PROGRESSIONE

☐ NON ELIGIBILITA' A TRATTAMENTO CHE POSSA SICURAMENTE
RALLENTARE LA PROGRESSIONE DELLA MALATTIA

☐ PRESENZA DI SINTOMI DISTURBANTI

La segnalazione è stata effettuata previa informazione e consenso
dell'interessato

Data _____

Firma _____