R E G I O N E P U G L I A

Deliberazione della Giunta Regionale

N. 1104 del 16/07/2020 del Registro delle Deliberazioni

Codice CIFRA: SGO/DEL/2020/00049

OGGETTO: Presa d'atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. riferite ai PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio

L'anno 2020 addì 16 del mese di Luglio, in Bari, nella Sala delle adunanze, si è riunita la Giunta Regionale, previo regolare invito nelle persone dei Signori:

Sono presenti:		Sono assenti:	
V.Presidente	Antonio Nunziante	Presidente	Michele Emiliano
Assessore	Cosimo Borraccino		
Assessore	Loredana Capone		
Assessore	Giovanni Giannini		
Assessore	Sebastiano Leo		
Assessore	Raffaele Piemontese		
Assessore	Alfonsino Pisicchio		
Assessore	Salvatore Ruggeri		
Assessore	Giovanni F. Stea		

Assiste alla seduta il Segretario redigente: Dott. Giovanni Campobasso

REGIONE PUGLIA

DIPARTIMENTO PROMOZIONE DELLA SALUTE, DEL BENESSERE SOCIALE E DELLO SPORT PER TUTTI

SEZIONE STRATEGIE E GOVERNO DELL'OFFERTA

SERVIZO STRATEGIE E GOVERNO DELL'ASSISTENZA OSPEDALIERA

PROPOSTA DI DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE

Codice CIFRA: SGO / DEL / 2020/00049

OGGETTO: Presa d'atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. riferite ai PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio

OGGETTO: Presa d'atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. riferite ai PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio

Il Presidente, sulla base delle risultanze istruttorie espletate dal Responsabile P.O. della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta", dal Dirigente del Servizio "Strategie e Governo dell'Assistenza Ospedaliera" e confermate dal Dirigente della Sezione "Strategie e Governo dell'Offerta" riferisce.

VISTI:

- il D.Lgs. 502/1992 e s.m.i., all'art. 2, co. 1, attribuisce alle Regioni l'esercizio delle funzioni legislative ed amministrative in materia di assistenza sanitaria ed ospedaliera, nel rispetto dei principi stabiliti dalle leggi nazionali.

- il Decreto ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 con cui è stato definito il "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera", acquisita l'intesa in sede di Conferenza Stato – Regioni (Rep. Atti n. 198/CSR del 13 gennaio 2015). Come da indicazioni contenute all'articolo 1, comma 2 del DM 70/2015, le Regioni devono adottare un provvedimento di riduzione della dotazione dei posti letto ospedalieri accreditati pervenendo ad un tasso non superiore al 3,7 posti letto per mille ab., comprensivi dello 0,7 posti letto per mille ab. per la riabilitazione e la lungodegenza post-acuzie;

- la deliberazione di Giunta regionale n. 221 del 23/02/2017 relativa all'approvazione del modello organizzativo e ai principi generali di funzionamento della Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.), nonché al recepimento dell'Accordo Stato – Regioni concernente il "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il Burden del cancro Anni 2014-2016" (Rep. n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);
- la deliberazione di Giunta regionale n. 129 del 26/01/2018 recante: Programma Operativo 2016-2018. Piano delle azioni avviate nel biennio 2016-2017 e delle misure da attuare nel 2018;
- la deliberazione di Giunta regionale n. 854 del 22/05/2018 avente ad oggetto: "Istituzione della Breast Unit network - Centri pugliesi di senologia: definizione dei criteri organizzativi di funzionamento e monitoraggio ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni del 18/12/2014 recante - Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia (Rep. Atti n. 185/CSR del 18/12/2014)";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 1335 del 24/07/2018 avente ad oggetto: "Istituzione della Rete regionale dei Servizi di Anatomia patologia. Approvazione del documento relativo alla definizione delle attività dei servizi e degli ulteriori requisiti minimi strutturali, organizzativi e tecnologici";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 504 del 19/03/2019 avente ad oggetto: Istituzione della Rete ospedaliera della Regione Puglia "Terapia del dolore" – Individuazione delle prestazioni e

relativo setting assistenziale. Individuazione Centri Regionali di Riferimento. Revoca della deliberazione di Giunta regionale n. 414 dell'11 marzo 2015 per la parte relativa alla rete ospedaliera;

- la deliberazione di Giunta regionale n. 675 del 9/04/2019 e ss.mm.ii. avente ad oggetto: "Approvazione Rete regionale di Radiologia e Neuroradiologia Interventistica in attuazione della deliberazione di Giunta regionale n. 1439 del 02/08/2018. Rettifica dell'allegato della D.G.R. n.1439/2018";
- la deliberazione di Giunta regionale n. 794 del 2/5/2019 avente ad oggetto: "Recepimento dell'Accordo Stato – Regioni del 21 settembre 2017 per la realizzazione della Rete Nazionale dei Tumori Rari (RNTR). (Rep. atti n. 158/CSR), Istituzione del Centro Regionale per la Ricerca e la Cura dei Tumori Rari presso l'IRCCS oncologico "Giovanni Paolo II" di Bari";
- il Regolamento regionale 22 novembre 2019, n. 23, con il quale la Regione Puglia ha approvato il "Riordino ospedaliero della Regione Puglia ai sensi del D.M. n° 70/2015 e delle Leggi di Stabilità 20162017", dopo aver acquisito il parere favorevole dal parte del Ministero della Salute.

CONSIDERATO

- Che con nota prot. n. AOO_0003059 del 01/07/2020 il Direttore Generale dell'A.Re.S.S. ha trasmesso:
  a) la deliberazione del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. n. 18 del 05/02/2020 recante: "Proposta di individuazione dei Centri Hub e Spoke chirurgici della Rete Oncologica Pugliese (ROP) e presa d'atto degli indicatori di Rete dei relativi Centri;
  b) la deliberazione del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. n. 132 del 19/06/2020 recante: "Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio";
  c) la deliberazione del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. n. 137 del 25/06/2020 recante: "Revisione identificazione Centri di Orientamento Oncologico (COrO) della Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.) e relativo regolamento;
  d) la deliberazione del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. n. 141 del 29/06/2020 recante: "Rettifica DDG 132/2020. Integrazioni e modifiche alla Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon retto".
- che con la predetta nota del 01/07/2020 il Direttore Generale dell'A.Re.S.S. ha chiesto inoltre, *"come approvato dall'UCOR, che nello stesso atto si istituisca anche il Comitato Etico Unico Oncologico e l'Alto Comitato per la ricerca Oncologica, rinviando il perfezionamento di questi ultimi due organismi a regolamentazione entro 90 giorni (…)"*

VERIFICA AI SENSI DEL D.Lgs. 196/03

Garanzie alla riservatezza

La pubblicazione dell'atto all'Albo, salve le garanzie previste dalla legge 241/90 in tema di accesso ai documenti amministrativi, avviene nel rispetto della tutela alla riservatezza dei cittadini, secondo quanto disposto dal Dlgs 196/03 in materia di protezione dei dati personali nonché dal vigente regolamento regionale n. 5/2006 per il trattamento dei dati sensibili e giudiziari.
Ai fini della pubblicità legale, l'atto destinato alla pubblicazione è redatto in modo da evitare la diffusione di dati personali identificativi non necessari ovvero il riferimento a dati sensibili, qualora tali dati fossero indispensabili per l'adozione dell'atto, essi sono trasferiti in documenti separati, esplicitamente richiamati.

COPERTURA FINANZIARIA AI SENSI DEL D.LGS. n. 118/2011 E SS.MM.II

La presente deliberazione NON COMPORTA implicazioni dirette e/o indirette, di natura economico – finanziaria e/o patrimoniale e dalla stessa non deriva alcun onere a carico del bilancio regionale.

La presente deliberazione NON COMPORTA implicazioni di natura finanziaria sul Fondo sanitario Regionale.

Il Presidente relatore, sulla base delle risultanze istruttorie come innanzi illustrate, ai sensi dell' art 4 lett. d) della LR. N. 7/97, propone alla Giunta:

1. di prendere atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S., di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente schema di provvedimento, di seguito dettagliate:
   a) n. 132 del 19/06/2020 recante: "Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio";
   b) n. 141 del 29/06/2020 recante: "Rettifica DDG 132/2020. Integrazioni e modifiche alla Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon retto".
2. di stabilire che i Direttori Generali delle AA.SS.LL. valutino la possibilità di poter ricorrere alle strutture private accreditate per l'acquisto di prestazioni, tenuto conto del proprio fabbisogno e nei limiti del fondo unico di remunerazione sia per i pazienti residenti nella regione sia per i pazienti residenti extra – regione.
3. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione "Strategie e governo dell'Offerta" alla Sezione "Risorse strumentali e tecnologiche", al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., ai Direttori Generali delle ASL, delle Aziende Ospedaliero Universitarie, degli IRCCS pubblici e privati, degli Enti Ecclesiastici.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio loro affidato e' stato espletato nel rispetto della vigente normativa regionale, nazionale e comunitaria e che il presente schema di provvedimento, predisposto dalla Sezione Strategie e Governo dell'Offerta, ai fini dell'adozione dell'atto finale da parte della Giunta Regionale, e' conforme alle risultanze istruttorie.

OGGETTO: Presa d'atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S. riferite ai PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio

IL RESPONSABILE PO.: **Antonella CAROLI** _____ CAROLI ANTONELLA 16.07.2020 10:40:18 UTC

IL DIRIGENTE DEL SERVIZIO "Strategie e Governo dell'Assistenza Ospedaliera"

Vito CARBONE _____ Firmato digitalmente da: VITO CARBONE Regione Puglia Firmato il: 16-07-2020 12:39:11 Seriale certificato: 644121 Valido dal 02-04-2020 al 02-04-2023

IL DIRIGENTE DELLA SEZIONE "Strategie e Governo dell'Offerta"

Giovanni CAMPOBASSO ___ CAMPOBASSO GIOVANNI 16.07.2020 11:00:49 UTC

IL DIRIGENTE DELLA SEZIONE "Amministrazione, Finanza e Controllo in Sanità - Sport per tutti"

Benedetto G. PACIFICO _____

Il DIRETTORE di Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti: **Vito MONTANARO** _____ Firmato digitalmente da: Vito Montanaro Organizzazione: REGIONE PUGLIA /80017210727 Data: 16/07/2020 13:20:06

Firma apposta con Aruba Firma

IL PRESIDENTE: **dott. Michele EMILIANO** _____

LA GIUNTA

- Udita la relazione e la conseguente proposta del Presidente;
- Viste le sottoscrizioni poste in calce al presente provvedimento dalla responsabile di P.O. e dai dirigenti di sezione;
- A voti unanimi espressi nei modi di legge.

DELIBERA

1. di prendere atto delle deliberazioni del Direttore Generale dell'A.Re.S.S., di cui all'Allegato, parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, di seguito dettagliate:

   c) n. 132 del 19/06/2020 recante: "Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio";

d) n. 141 del 29/06/2020 recante: "Rettifica DDG 132/2020. Integrazioni e modifiche alla Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon retto".

2. di stabilire che i Direttori Generali delle AA.SS.LL valutino la possibilità di poter ricorrere alle strutture private accreditate per l'acquisto di prestazioni, tenuto conto del proprio fabbisogno e nei limiti del fondo unico di remunerazione sia per i pazienti residenti nella regione sia per i pazienti residenti extra – regione. Le prestazioni in parola potranno essere rese sulla base delle discipline o servizi già accreditati alla data di adozione del presente schema di provvedimento nonché di quanto espressamente previsto con il Regolamento regionale n. 23/2019;

4. di notificare il presente provvedimento, a cura della Sezione "Strategie e governo dell'Offerta" alla Sezione "Risorse strumentali e tecnologiche", al Direttore Generale dell'A.Re.S.S., ai Direttori Generali delle ASL, delle Aziende Ospedaliero Universitarie, degli IRCCS pubblici e privati, degli Enti Ecclesiastici.

3.

Il Segretario della Giunta **Il Presidente della Giunta**

CAMPOBASSO
GIOVANNI
20.07.2020
14:03:02
UTC

ARESS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale Puglia

Deliberazione del Direttore Generale

N. 132 /2020

OGGETTO: Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.). Proposta di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali per Cr. Colon Retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Neoplasie mammarie e Cr. Endometrio.

L'anno 2020 il giorno 19 del mese di giugno in Bari, nella sede della Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale,

IL DIRETTORE GENERALE

VISTA la Legge n. 241/1990 recante "*Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi*" e ss.mm.ii.;

VISTO il D.Lgs. n. 502/1992 e ss.mm.ii. recante "*Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421*" e ss. mm. ii.;

VISTO il D.Lgs. n. 165/2001 recante "*Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche*" e ss.mm.ii.;

VISTA la Legge n. 190/2012 recante "*Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione*";

VISTO il D.Lgs. n. 33/2013 recante "*Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni*";

VISTA la D.D.G. A.Re.S. n. 122 del 05/12/2014 recante "*Adozione del Funzionigramma dell'Agenzia Regionale Sanitaria Puglia*";

VISTA la D.G.R. Puglia n. 1158 del 31/07/2015, recante "*Adozione del modello organizzativo denominato Modello ambidestro per l'innovazione della macchina amministrativa regionale – MAIA. Approvazione atto di alta amministrazione*";

VISTA la L.R. Puglia n. 29/2017 recante "*Istituzione dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.)*";

VISTA la D.G.R. Puglia n. 1069 del 19/06/2018, avente ad oggetto "*Attuazione dell'art. 2 del Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/08/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA - Approvazione dell'Atto Aziendale e presa d'atto del finanziamento della dotazione organica dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute ed il Sociale della Puglia (A.Re.S.S.)*;

VISTO il Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 26/07/2018 (n. registro 474): "*Legge regionale n. 29 del 24 luglio 2017, Art. 5 comma 4 - Nomina Direttore Generale dell'Agenzia Regionale strategica per la salute ed il sociale della Regione Puglia (ARESS)*";

sulla base dell'istruttoria dell'Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità-CRSS,

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Assiste con funzioni di segretario Pia Antonella Piacquadio

PREMESSO CHE

- con L.R. Puglia n. 29/2017 è stata disposta l'istituzione dell'Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale (di seguito A.Re.S.S.), quale organismo tecnico-operativo e strumentale della Regione a supporto della definizione e gestione delle politiche in materia sociale e sanitaria, dotato di personalità giuridica pubblica e di autonomia organizzativa, tecnica, amministrativa e contabile e sottoposta alla vigilanza della Giunta regionale, contestualmente procedendo all'abrogazione della L.R. Puglia n. 24/2001 ed alla soppressione dell'Agenzia Regionale Sanitaria ivi prevista (A.Re.S.);
- la stessa L.R. Puglia n. 29/2017 ha rafforzato il ruolo dell'A.Re.S.S. sia rispetto ai temi del governo clinico sia rispetto all'estensione del suo mandato, includendo anche l'area sociale. L'A.Re.S.S. pertanto, in ragione delle funzioni riconosciute e delle dotazioni strumentali per il governo assistenziale, ha assunto un ruolo strategico di indirizzo e supporto tecnico-scientifico verso l'attuazione di un piano sistemico di governo clinico regionale;
- l'A.Re.S.S. intende favorire iniziative rivolte all'incremento della cultura organizzativa nelle strutture sanitarie, in un'ottica di reale e concreta applicazione dei principi legati alla *Clinical Governance*;
- l'A.Re.S.S. si caratterizza per la sua funzione pubblica e ha compiti di analisi della domanda, valutazione della qualità dei servizi sanitari e implementazione di strumenti gestionali innovativi.

PRESO ATTO CHE

- con la Deliberazione di Giunta regionale n. 221 del 23/02/2017 veniva approvato il documento redatto dall'A.Re.S.S. contenente il modello organizzativo e i principi generali di funzionamento della Rete Oncologica Pugliese (di seguito R.O.P.) nonché il recepimento dell'Accordo Stato - Regioni concernente il "*Documento tecnico di indirizzo per ridurre il Burden del cancro Anni 2014-2016*" (Rep. n. 144/CSR del 30 ottobre 2014);
- con la D.C.S. A.Re.S.S. n. 21/2018 veniva approvata la "*Presa d'atto della nomina dei coordinatori operativi dipartimentali, dei componenti della consulta oncologica regionale, dei componenti dei gruppi di patologia interdisciplinari e dell'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica Pugliese (ROP)*" e successiva rettifica con D.C.S. n. 22/2018;

CONSIDERATO CHE

- per assolvere a queste funzioni, l'A.Re.S.S. ha rivisto la sua struttura organizzativa prevedendo competenze specifiche da dedicare ai progetti di governo clinico;
- l'A.Re.S.S. promuove un governo centralizzato e finalizzato alla progettazione, funzionamento e monitoraggio delle reti cliniche e dei PDTA, attraverso il coordinamento dell'Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità-CRSS;
- il PDTA rappresenta lo strumento elettivo per la programmazione dei servizi, per il governo della sostenibilità di sistema, per il miglioramento della qualità delle cure e per l'equità di accesso;
- il PDTAè uno degli strumenti essenziali del governo clinico necessario per definire gli standard assistenziali e verificare l'appropriatezza delle prestazioni erogate attraverso precisi indicatori che misurino l'aderenza alle linee guida. Come tale, il PDTA è finalizzato sia al controllo dei processi clinici ed organizzativi interni ad una struttura ospedaliera, sia al loro miglioramento.

ATTESO CHE

- l'Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità-CRSS dell'A.Re.S.S. si caratterizza per il costante impegno di garantire, nell'ambito della attività di supporto al processo di riorganizzazione della assistenza ospedaliera e di quella territoriale, la necessaria coerenza con le direttrici della programmazione strategica regionale secondo una logica di gestione per processi;
- la progettazione di reti cliniche e l'adozione di relativi PDTA rientra tra gli obiettivi prioritari del Programma Operativo 2016-2018 di prosecuzione del Piano di Rientro della Regione Puglia;
- la R.O.P., attraverso l'adozione condivisa di linee guida, strategie di prevenzione e percorsi diagnostico-terapeutico assistenziali tecnico-professionali obbligatori per i professionisti delle diverse strutture, garantisce l'efficacia, la sostenibilità, l'evoluzione delle procedure cliniche e dei processi organizzativo-gestionali;
- sulla base del documento tecnico di indirizzo *"Costruire la rete assistenziale regionale pugliese attraverso i PDTA"* (Deliberazione del Commissario Straordinario A.Re.S.S. n. 86 del 21/12/2017 recepita con Delibera di Giunta Regionale del 24 aprile 2018, n. 658 dal titolo *"Approvazione del documento tecnico di indirizzo per costruire la rete assistenziale pugliese attraverso i Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali PDTA"*), sono stati costituiti, in coerenza con la DGR 221/2017, cinque Gruppi Tecnici Ristretti di Progetto (di seguito GRiP) per la progettazione di cinque PDTA regionali:
  - GRiP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto (Coordinatore Dott. Vincenti);
  - GRiP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Polmone (Coordinatore Dott. Galetta);
  - GRiP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Prostata (Coordinatore Dott. Battaglia);
  - GRiP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Mammella (Coordinatore Dott. Cinieri);
  - GRiP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'Endometrio (Coordinatore Dott. Cicinelli).
- Con D.D.G. A.Re.S.S. n. 209 del 28/06/2019 era stata proposta l'adozione dei PDTA regionali per Cr. Colon Retto, Cr. Polmone, Cr. Prostata, Cr. Mammella e Cr. Endometrio;
- con D.D.G. A.Re.S.S. n. 230 del 09/07/2019 è stata proposta l'adozione del Regolamento dei Centri di Orientamento Oncologico (COrO) della Rete Oncologica Pugliese (R.O.P.) e loro istituzione;
- con D.D.G. A.Re.S.S. n. 18 del 05/02/2020 è stata adottata la "Proposta di individuazione dei Centri Hub e Spoke chirurgici della Rete Oncologica Pugliese (ROP) e presa d'atto degli indicatori di Rete dei relativi Centri."
- a seguito della epidemia da Covid-19 si è reso necessario revisionare e aggiornare i suddetti PDTA alla luce delle nuove evidenze scientifiche e delle esigenze organizzative e gestionali emerse.

RITENUTO DI:

- approvare, per le motivazioni di cui in premessa, che qui si intendono richiamate quale parte integrante e sostanziale del presente provvedimento, i seguenti documenti elaborati dai rispettivi GRiP:
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto" - (Allegato A);
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Polmone" - (Allegato B);
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

(PDTA) della Prostata" - (Allegato C);

- Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Neoplasie Mammarie" - (Allegato D);
- Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'Endometrio" - (Allegato E).

DELIBERA

1. di approvare la premessa, costituente parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di approvare le proposte di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali, come sopra meglio specificate, che diventano parti integranti e sostanziali della presente delibera (Allegati A, B, C, D, E);
3. di trasmettere la presente delibera ed i relativi allegati al Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti della Regione Puglia, che nell'ambito delle proprie prerogative può apportare le eventuali modifiche e/o integrazioni necessarie, prima di promuovere l'adozione con atto deliberativo della Giunta Regionale;
4. di demandare all'Ufficio Comunicazione e Trasparenza dell'Agenzia l'assolvimento degli obblighi di pubblicazione sul sito istituzionale dell'Agenzia previsti dall'art. 23 e 37, d. lgs. 33/2013;
5. di attestare di non versare in alcuna situazione di conflitto di interesse, anche potenziale, tale da pregiudicare l'esercizio imparziale delle funzioni e compiti attribuiti, in relazione al procedimento indicato in oggetto;
6. di attestare l'insussistenza di cause di conflitto di interesse, anche potenziale, *ex* art. 6-bis della Legge n. 241/90 e ss.mm.ii., nonché art. 1, comma 9, lett. e) della Legge n. 190/2012, e l'inesistenza delle condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35-bis del D.Lgs. n. 165/2001.

Il presente provvedimento non essendo soggetto al controllo ex L.R. 29/17 è immediatamente esecutivo ai sensi di legge.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul sito web di questa Agenzia.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente provvedimento, predisposto ai fini della adozione dell'atto finale da parte del Direttore Generale è conforme alle risultanze istruttorie.

L'estensore
dott. Domenico Ferrante

Il Direttore dell'Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità – CRSS
dott. Ettore ATTOLINI

La presente deliberazione contiene n. 5 allegati che constano di n. 384 pagine

AGENZIA REGIONALE SANITARIA A.Re.S. PUGLIA

IL SEGRETARIO
Pia Antonella Picaquadio

Il Direttore Generale
dott. Giovanni GORGONI

Il segretario
Pia Antonella Picaquadio

ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

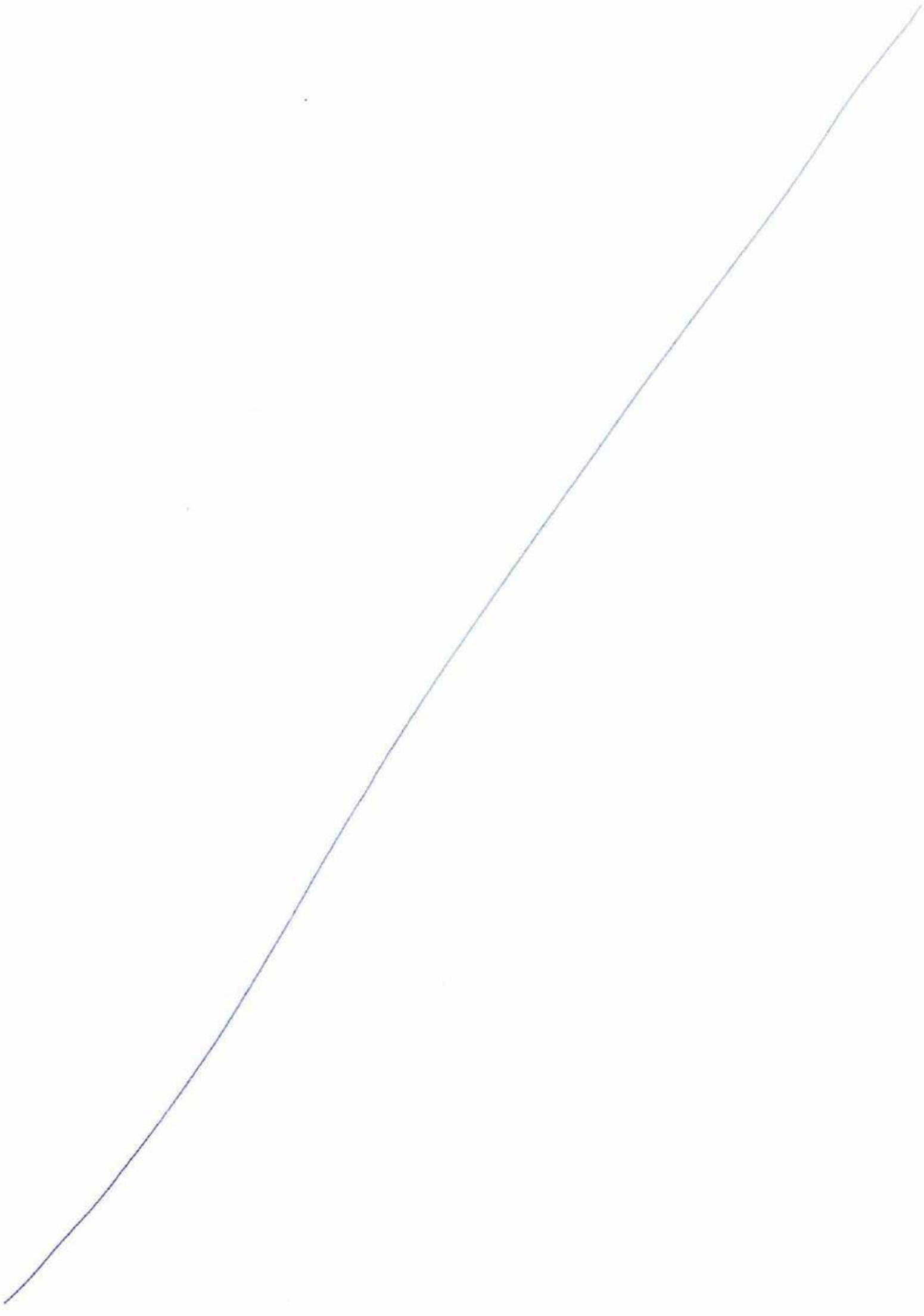
Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge Regione Puglia n. 40/2007.

Dal 23.06.2020

Bari, 23.06.2020.

Il Segretario

Pia Antonella Pisaquadio



Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto

Regione Puglia

Allegato composto da n. 116 pagine

alla deliberazione n. 132 del 2020

AGENZIA REGIONALE SANITARIA A.Re.S. PUGLIA

IL SEGRETARIO

Pia Antonella Piacquadio

Sommario

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO 5

PREMESSA 6

RIFERIMENTI 7

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALEDEL CANCRO DEL COLON – RETTO 8

SCOPI E OBIETTIVI 8

DEFINIZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO 8

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON RETTO 9

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CR COLON RETTO 14

FATTORIDI RISCHIO 14

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE 16

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ 18

MAPPE 19

NOTE ALLE MAPPE 27

1) IL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (COrO) 27

2) MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG). 27

3) ALTA PREDITTIVITA' 28

4) SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE 29

5) PANCOLONSCOPIA 30

6) INDAGINE ISTOLOGICA 31

7) FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI E COMUNICAZIONE DELLA STESSA AL PAZIENTE 34

8) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2) 34

9) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO 35

STADIAZIONE 35

CASI PARTICOLARI 37

9) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM): 38

11) ESAMI DI APPROFONDIMENTO 39

12) PRESA IN CARICO CHIRURGICA O ENDOSCOPICA 40

13) RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO 40

14) ESAMI DI RESTAGING POST RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CA. DEL RETTO 43

15) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA 44

16) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO: 44

17) INTERVENTO CHIRURGICO 45

18) VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA 47

19) INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE 47

20) TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV) 50

21) RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI 57

22) CARCINOSI PERITONEALE 62

23) CURE SIMULTANEE 62

24) CURE PALLIATIVE 64

25) FOLLOW-UP 65

INDICATORI 67

INDICATORI PER CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO 67

INDICATORI SPECIFICI PER CARCINOMA DEL RETTO 68

ALLEGATI 69

ALLEGATO 1: DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADENOMA CANCERIZZATO 69

ALLEGATO 2: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON 76

ALLEGATO 3: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL RETTO 77

ALLEGATO 4: FORMAT DA UTILIZZARE PER DISCUSSIONE CASI CLINICI NELLE RIUNIONI MULTIDISCIPLINARI E NELL'AMBULATORIO DI CURE SIMULTANEE 83

ALLEGATO 5: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD NEL SETTING CA. RETTO NEOADIUVANTE 84

ALLEGATO 6: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA 85

ALLEGATO 7: CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE OPERATORIA DEL CCR 88

ALLEGATO 8: LINEE GUIDA PER L'INTERVENTO CHIRURGICO 91

ALLEGATO 9: DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO 94

ALLEGATO 10: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD PER I CARCINOMI DEL COLON E DEL RETTO 108

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

NOME

LEONARDO VINCENTI
Coordinatore Scientifico

ETTORE ATTOLINI

MARCO BENVENUTO

ANTONELLA CARBONE

ALFREDO ZITO

ANGELA PEZZOLLA

ANNALISA SIMEONE

CRISTIANO SIMONE

DIONIGI LORUSSO

EVARISTO MAIELLO

GIUSEPPE MANCA

GIUSEPPE
SCACCIANOCE

LUCA MACARINI

LUIGI SANTOIEMMA

MICHELE PIRRELLI

MICHELE SIMONE

MICHELE TROIANO

NICOLA SILVESTRIS

PASQUALE DIFAZIO

PIETRO GATTI

ROMINA TORTORA

SILVANA LEO

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari/e al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia

Il PDTA può essere definito come "l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute a al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute" (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura.

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di *governance* delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 di istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore del colon e del retto.

Il PDTA delle neoplasie colon-rettali si pone rispetto al **programma di screening** come una naturale fase successiva, che va dal momento della diagnosi di neoplasia al trattamento chirurgico e/o medicoe a quello riabilitativo.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

RIFERIMENTI

Il presente documento fa riferimento ai seguenti documenti informativi:

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sul "Tumore del colon-retto", 2018
- https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/000/455/AIOM_4.pdf)
- https://www.sanita.puglia.it/colon-retto)
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU, curato dai componenti del TAVOLO AIOM – SIGU Tumori Ereditari
- Linee guida dell'European Society for MedicalOncology (ESMO) 2016-2017
- Linee guida della European Society of Gastrointestinal and AbdominalRadiology (ESGAR)
- American College of Radiology ACR AppropriatenessCriteria® Colorectal Cancer Screening, Revised 2018
- Clinicalindications for computedtomographiccolonography: European Society of GastrointestinalEndoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and AbdominalRadiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol (2015) 25:331–345
- Magneticresonance imaging for clinical management of rectalcancer: Updatedrecommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and AbdominalRadiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol (2018) 28:1465–1475

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALEDEL CANCRO DEL COLON – RETTO

SCOPI E OBIETTIVI

Questo PDTA si applica ai pazienti affetti da cancro del colon-retto trattati presso le strutture sanitarie della Regione Puglia.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non escludendo l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari, e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Esso individua ruoli e responsabilità dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti, dalla diagnosi ai vari processi di cura. Il principio cardine informativo è l'integrazione delle diverse procedure al fine di minimizzare gli effetti tossici e ottimizzare i risultati terapeutici con particolare attenzione alla qualità di vita globale delle pazienti.

Obiettivo del PDTA èassicurare, coerentemente con le attività della Rete Oncologica Pugliese e le migliori evidenze di letteratura disponibili, una uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura, garantendo a tutti i pazienti affetti da tumore del colon-retto una maggiore tempestività nella diagnosi, inserendoli all'interno dell'iter diagnostico più appropriato, con una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, al fine di garantire un allungamento della aspettativa di vita e contestualmente un miglioramento della qualità di vita, ottenendo in ultima istanza una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema, definendo le diverse fasi del percorso,e identificando al contempo i ruoli e le responsabilità di ciascun attore in ognuna di esse.

DEFINIZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

Il carcinoma del colon-retto è una neoplasia maligna derivante dal rivestimento mucoso del grosso intestino (colon e retto). Il termine tumore avanzato del colon-retto si riferisce alla malattia metastatica o localmente avanzata, condizioni in cui la resezione chirurgica poco probabilmente si traduce in cura definitiva.

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON RETTO

A livello nazionale sono stimate circa 51.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2018. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.

In Puglia, sulla base dei dati del Registro Tumori Puglia, si stimano circa 2.600 nuovi casi all'anno, con un tasso standardizzato di 54,1 per 100.000 abitanti nel sesso maschile e di 37,5 per 100.000 abitanti nel sesso femminile, valori inferiori alle stime nazionali: è la terza patologia oncologica in ordine di frequenza negli uomini e la seconda nelle donne.

INCIDENZA COLON RETTO

Maschi	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari (2006-2009)	415	54,3
BT (2006-2015)	123	52,2
Brindisi (2006-2012)	141	52,9
Foggia (2006-2009)	242	60,1
Lecce (2003-2010)	279	53,0
Taranto (2006-2015)	208	52,1
Regione Puglia	**1408**	**54,1**
AIRTUM (2008-2013)		60.2

Femmine	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari (2006-2009)	378	41,5
BT (2006-2015)	102	36,1
Brindisi (2006-2012)	119	35,1
Foggia (2006-2009)	202	41,0
Lecce (2003-2010)	253	36,7
Taranto (2006-2015)	166	34,3
Regione Puglia	**1220**	**37,5**
AIRTUM (2008-2013)		39.5

Il Tumore del colon retto rappresenta a livello nazionale, per entrambi i sessi, la seconda causa di morte per patologie tumorali. Osservando i dati di mortalità, i decessi per tumore del colon retto in Puglia, sono mediatamente 1020 l'anno, di cui il 53% nel sesso maschile. I tassi standardizzati di

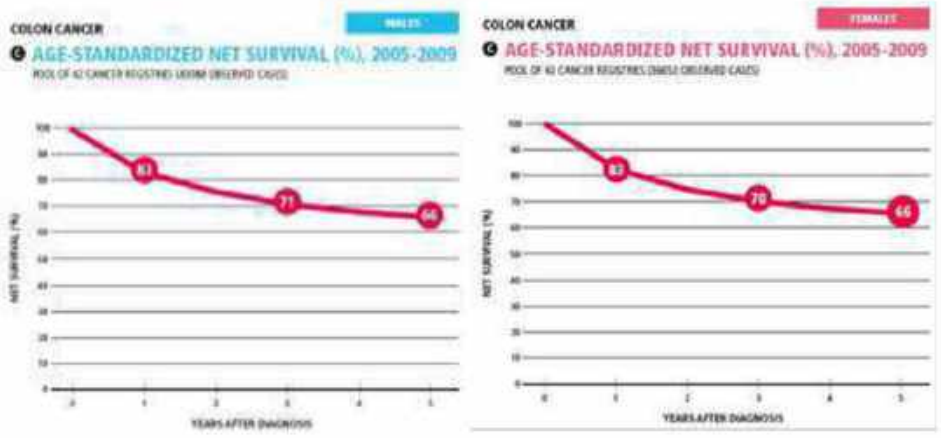
mortalità che si ritrovano a livello regionale e delle singole province sono inferiori o non significativamente diversi rispetto ai corrispondenti valori nazionali. In questo quadro è tuttavia possibile rilevare una sorta di gradiente nord-sud all'interno della nostra regione, con i i valori più elevati nel foggiano.

MORTALITA' COLON RETTO 2006-2014

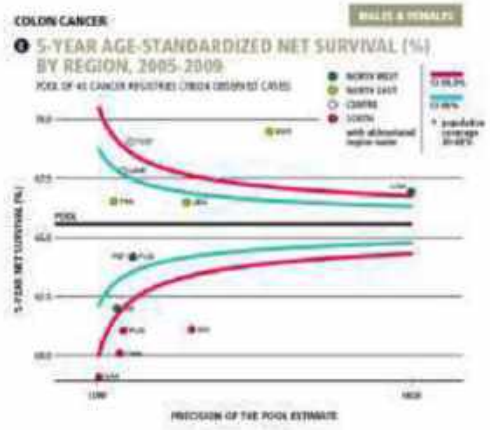
Maschi	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari	162	18,6
BT	38	15,6
Brindisi	50	17,6
Foggia	99	22,4
Lecce	115	19,2
Taranto	76	18,2
Regione Puglia	540	18,6
Italia(2006-2012)		22.9

Femmine	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari	140	12,1
BT	32	10,2
Brindisi	51	12,0
Foggia	79	13,3
Lecce	108	12,2
Taranto	67	11,9
Regione Puglia	477	12,0
Italia(2006-2012)		13.7

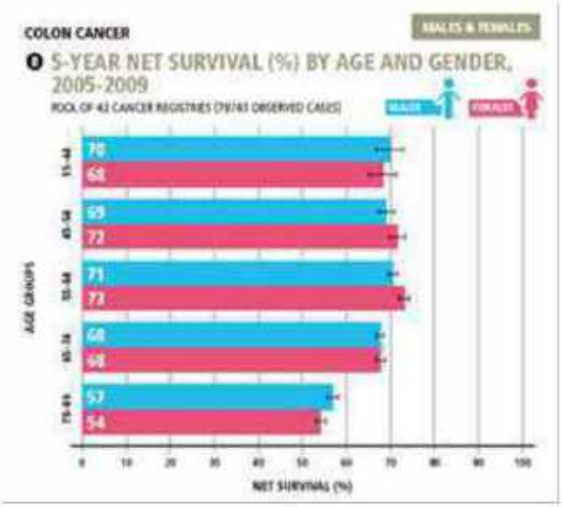
Per quanto riguarda la sopravvivenza, il rapporto 2016 AIRTUM dedicato alla tematica riporta il progresso ottenuto nel tempo, con un miglioramento di 10 punti percentuali ottenuto negli ultimi 10 anni nella sopravvivenza a 5 anni. Non vi sono differenze per genere.



Si osservano invece importanti differenze per area geografica, con il dato pugliese allineato a quello del Sud Italia (61%), di 6 punti percentuale inferiore a quello delle regioni del centro-nord.



Esistono inoltre importanti differenze nella sopravvivenza in relazione all'età dei pazienti: i pazienti anziani hanno una sopravvivenza di circa 10 punti percentuali rispetto ai pazienti più giovani.



Guardando ai dati di prevalenza, sono oltre 471.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (52% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici. Il 17% di questi si trova ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 15% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (circa 23% per ogni periodo).

La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.914 casi ogni 100.000 abitanti, doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8-10 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le Regioni del Nord e del Centro

Italia (rispettivamente 730/100.000 nel Nord Ovest, 714 nel Nord Est, 671 nel Centro) rispetto al Sud/Isole (413/100.000)

Sulla base di queste stime, è possibile calcolare che nel 2018 in Puglia risultano vive dopo aver ricevuto una diagnosi di tumore del colon retto circa 17.000 persone, di cui oltre 2.800 a circa 15 anni dalla diagnosi.

La monografia AIOM-AIRTUM riporta gli andamenti temporali dell'incidenza e della mortalità a livello nazionale stimati fino al 2018: per entrambe le misure, nei due sessi, si evidenzia una riduzione del trend nel periodo considerato.

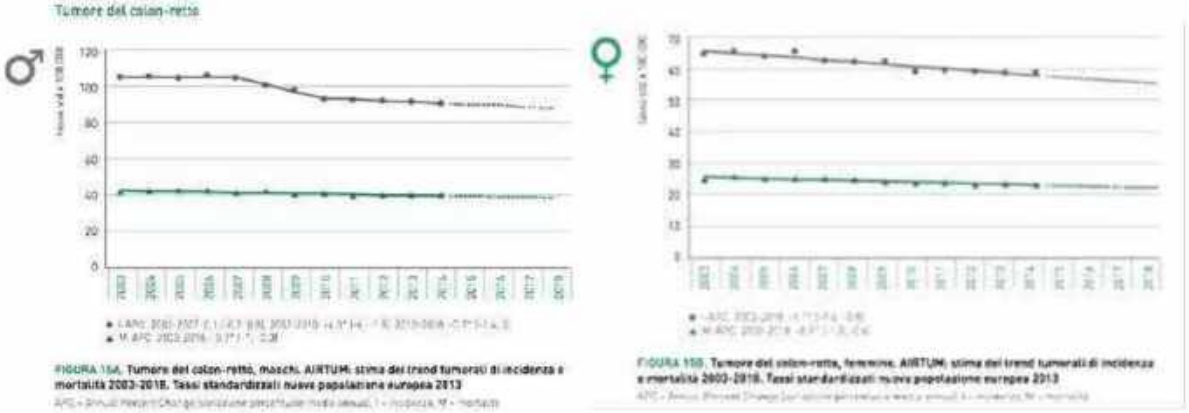


FIGURA 15A. Tumore del colon-retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

FIGURA 15B. Tumore del colon-retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

I dati dei registri tumori pugliesi suggeriscono che, a livello regionale, i tassi di incidenza del tumore del colon retto sono in crescita negli uomini dello 0,2% e nelle donne dello 0,7% annuo. Negli uomini la mortalità del tumore del colon retto è in riduzione dello 0,5% annuo dal 2006 al 2014. Nelle donne si osserva una riduzione dello 0,2% annuo per tutto il periodo.

Dalla esposizione dei dati epidemiologici si può concludere che, per quanto riguarda il tumore del colon-retto, i dati di incidenza e mortalità sono sostanzialmente in linea o inferiori rispetto ai dati nazionali. I trend temporali dell'incidenza appaiono in lieve aumento, mentre in lieve diminuzione sembra la mortalità. I dati di sopravvivenza per quanto in miglioramento a livello nazionale appaiono invece a livello regionale inferiori di circa 6 punti percentuali rispetto al centro-nord.

Il quadro conferma l'importanza dell'avvio degli screening di popolazione per la prevenzione e la diagnosi precoce della malattia.

Dal punto di vista del sistema di offerta, la rete pugliese appare in grado di gestire la domanda relativa al trattamento chirurgico del tumore del colon retto, atteso che la mobilità passiva per interventi chirurgici è pari al 7%, di 5 punti percentuale inferiore alla percentuale di ricoveri in mobilità passiva oncologica generale e in diminuzione nel tempo. Le percentuali di fuga più elevate si riscontrano in provincia di Foggia e Brindisi (14%), la più bassa a Bari (4%).

C'è tuttavia una frammentazione della rete di offerta, che conta nel 2017 ben 50 presidi ospedalieri che hanno trattato chirurgicamente il tumore del colon, 20 dei quali hanno eseguito meno di 10 interventi/anno.

Si riporta di seguito una tabella esplicativa del trend di interventi per CR del Colon Retto nelle strutture regionali.

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CR COLON RETTO

L'incidenza dei tumori del colon retto, così come desumibile dai dati del paragrafo precedente, è in aumento e la speranza di vita al momento della diagnosi per molti pazienti oncologici si allunga di pari passo con la disponibilità di trattamenti sempre più specifici, efficaci e con effetti collaterali moderati o assenti. L'analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici è fondamentale per determinare correttamente l'ammontare delle risorse economiche da destinare al sistema delle cure in campo oncologico. L'identificazione qualitativa e quantitativa di talibisogni nella situazione corrente e la loro previsione alla luce di possibili scenari di intervento sul territorio costituiscono parametri strategici ai fini di una corretta pianificazione della spesa sanitaria e del suo controllo. L'implementazione del PDTA regionale nei singoli territori consentirà di mettere a punto un modello di stima dei costi basandosi sulle rilevazioni dei consumi di risorse desumibili dalle banche dati amministrative e sulla rilevazione puntuale dei costi per singola prestazione e centro erogatore della ROP.L'analisi consentirà:

- di analizzare lo scostamento tra i costi reali sostenuti a livello aziendale e i costi riconosciuti dalle tariffe;
- di confrontare il costo di alcuni PDTA teorici, costruiti sulla base delle linee guida correnti, con il costo effettivo dei PDTA realizzati nel mondo reale, sulla base delle modalità organizzative adottate;
- di analizzare la variabilità nei costi inter ed intra aziendali;
- di valutare il grado di completezza delle informazioni contenute nelle banche dati amministrative correnti rispetto ai registri aziendali e specialistici per patologia;
- di stimare i costi sociali della patologia.

Per quanto riguarda il contesto regionale, le informazioni raccolte dai RT, combinate con i dati di natura amministrativa (BDA regionale: archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, delle Prestazioni Specialistiche, dellaFarmaceutica....), offrono la possibilità di ricostruire i Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA)dei pazienti oncologici, di valutarne appropriatezza e aderenza alle linee guida e ai protocolli e di quantificare il corrispondenteammontare di risorse richieste al sistema sanitario a livello regionale e nazionale.

FATTORIDI RISCHIO

Fattori che influiscono sull'insorgenza del tumore del colon-retto:

• Alimentazione

La ricerca ha dimostrato che una dieta ricca di grassi e proteine animali e povera di fibre (frutta e verdura) può contribuire ad accrescere il rischio di sviluppare questa malattia.

• Alterazioni genetiche ereditarie

Avere in famiglia un caso di tumore del colon retto non significa che si erediti obbligatoriamente. Per i familiari il rischio di ammalarsi è più alto soprattutto se la malattia è stata diagnosticata in un parente stretto (genitore, fratello o sorella) in una età inferiore a 45 anni, oppure in più parenti stretti della stessa famiglia. In questi casi si possono effettuare test specifici per individuare la presenza di alterazioni genetiche.

• Patologie intestinali

Gli individui con lunga storia di colite ulcerosa o di Morbo di Crohn hanno un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma del colon retto.

• Obesità, fumo e vita sedentaria

Questi fattori possono accrescere il rischio di sviluppare un tumore del colon-retto.

LIVELLI DI SORVEGLIANZA

Sulla base di queste considerazioni si configurano tre possibili "gradi" di sorveglianza.

1) **Diagnosi di sindrome di Lynch o HNPCC**: soddisfazione dei criteri di Amsterdam.

Sorveglianza: colonscopia ogni 12-24 mesi e visita ginecologica annuale per le donne, a partire dai 25 anni di età. Le altre neoplasie presenti che fanno parte dello spettro dei tumori della sindrome, vanno controllate solo se presenti nella famiglia.

2) **Parente di I grado con CCR o adenoma avanzato in età < 60 anni, oppure almeno 2 parenti di II grado con diagnosi di CCR (indipendentemente dall' età di diagnosi)**.

Sorveglianza: colonscopia all' età di 40 anni oppure 10 anni prima dell'età del parente più giovane affetto dal CCR, ripetuta ogni 5 anni

3) **Parente di I grado (genitori, fratelli, figli) con CCR diagnosticato in età > 60 anni oppure 2 parenti di II grado (nonni, zii) con diagnosi di CCR**.

Sorveglianza: colonscopia a 40 anni e ripetuta ogni 5 anni. In caso di Poliposi adenomatosa familiare, i soggetti portatori della mutazione su APC devono essere seguiti con retto-sigmoiscopie dalla pubertà e con colonscopie, quando compaiono i polipi. La colectomia profilattica deve essere programmata al termine dello sviluppo (intorno ad i 20 anni di età) se le colonscopie precedenti non hanno già posto il dubbio di trasformazione maligna di uno o più polipi. I parenti di I° dei pazienti affetti da poliposi attenuata vanno sorvegliati con colonscopie a partire dai 18 anni di età, da ripetere ogni 1-2 anni.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente mettendo in relazione professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, sia avviato velocemente all'interno di un preciso percorso di cura verso la diagnosi e terapia in maniera da ridurre il senso di disagio, solitudine e disorientamento all'interno del sistema sanitario e dei suoi servizi.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COrO) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COrO), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (specialista, mmg, altro) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COrO ed i servizi ad esso correlati.

Il COrO

I COrO sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto

• di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)

I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.

I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica Regionale, indirizzarli ai team multisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

Team Multidisciplinare

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.

In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.

Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze.

Raccomandazioni durante pandemia COVID 19

Per quanto concerne i comportamenti che gli oncologi medici devono avere in corso di pandemia da SARS 2 - COVID 19, si rimanda alle Raccomandazioni della Regione Puglia e dell'AIOM .

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Il modello di presa in carico del paziente oncologico con diagnosi di carcinoma del colon-retto all'interno della ROP e la matrice delle responsabilità, nella fase di implementazione del presente PDTA all'interno dei DIOnC, dovranno tener conto dei modelli organizzativi aziendali e interaziendali già esistenti.

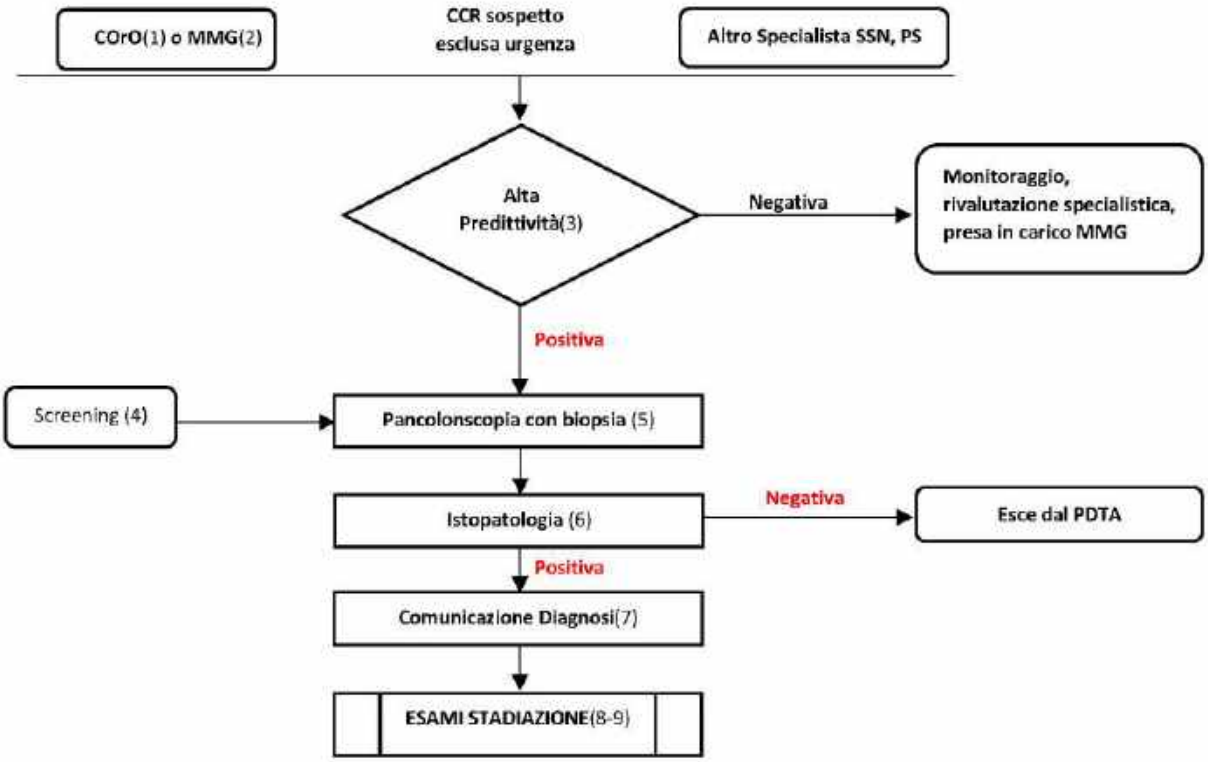
	FIGURE PROFESSIONALI											
FASI PDTA	MMG	Strutture distrettuali	infermiere case manager	oncologo	chirurgo d'organo	cardiologo	radioterapista	anatomopatologo	Radiologo Radiologo interventista	farmacista	altre figure professionali *	paziente
Prevenziones Screening	**R**	C/R										C
Diagnosi e stadiazione	I		C	**R**	C	C		**R**	**R**		C	I
Terapia medica/radioterapia (pz. non operabili)	I		C	**R**	C	C	**R**			**R**	C	I
Terapia chirurgica (pz.operabili)	I		C	C	**R**	C	C			C	C	I
Follow-up	**R**	C/R	I	**R**	C	C				C	C	I
Cure palliative	C	**R**		**R**	C	C				C	**R**	I

Legenda: R: Responsabile C:Coinvolto I:Informato

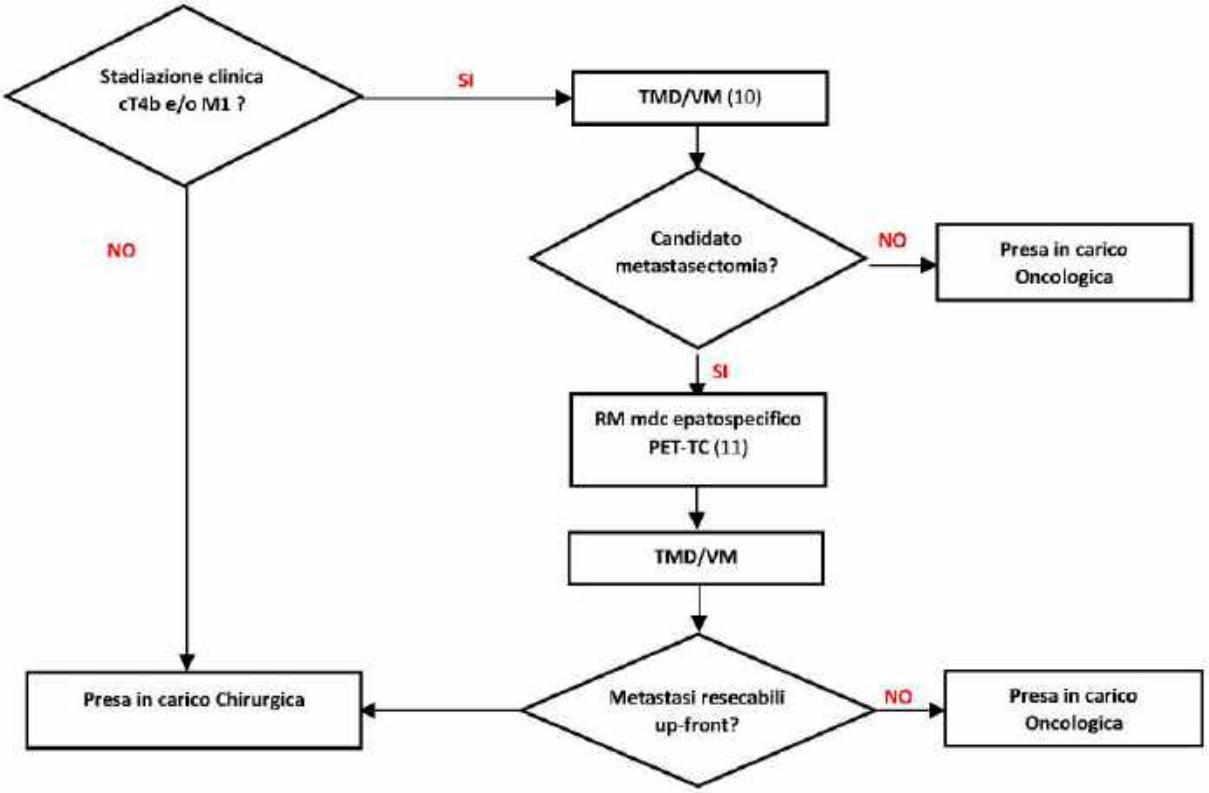
***altre figure professionali**: medico nucleare,biologo molecolare,palliativista, psicologo, rappresentante associazione pazienti

MAPPE

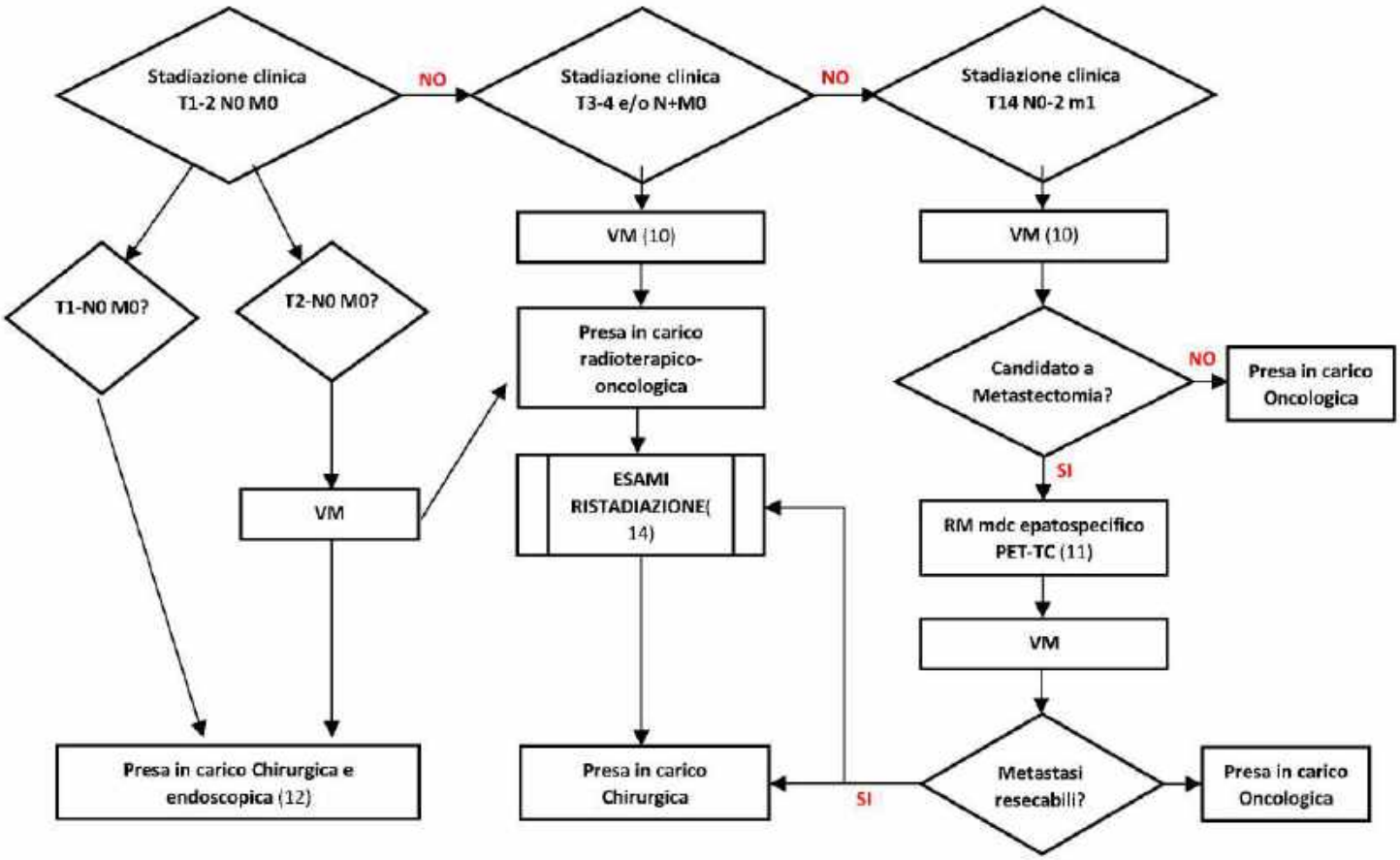
1) Mappa della fase diagnostica del CA Colon e del Retto



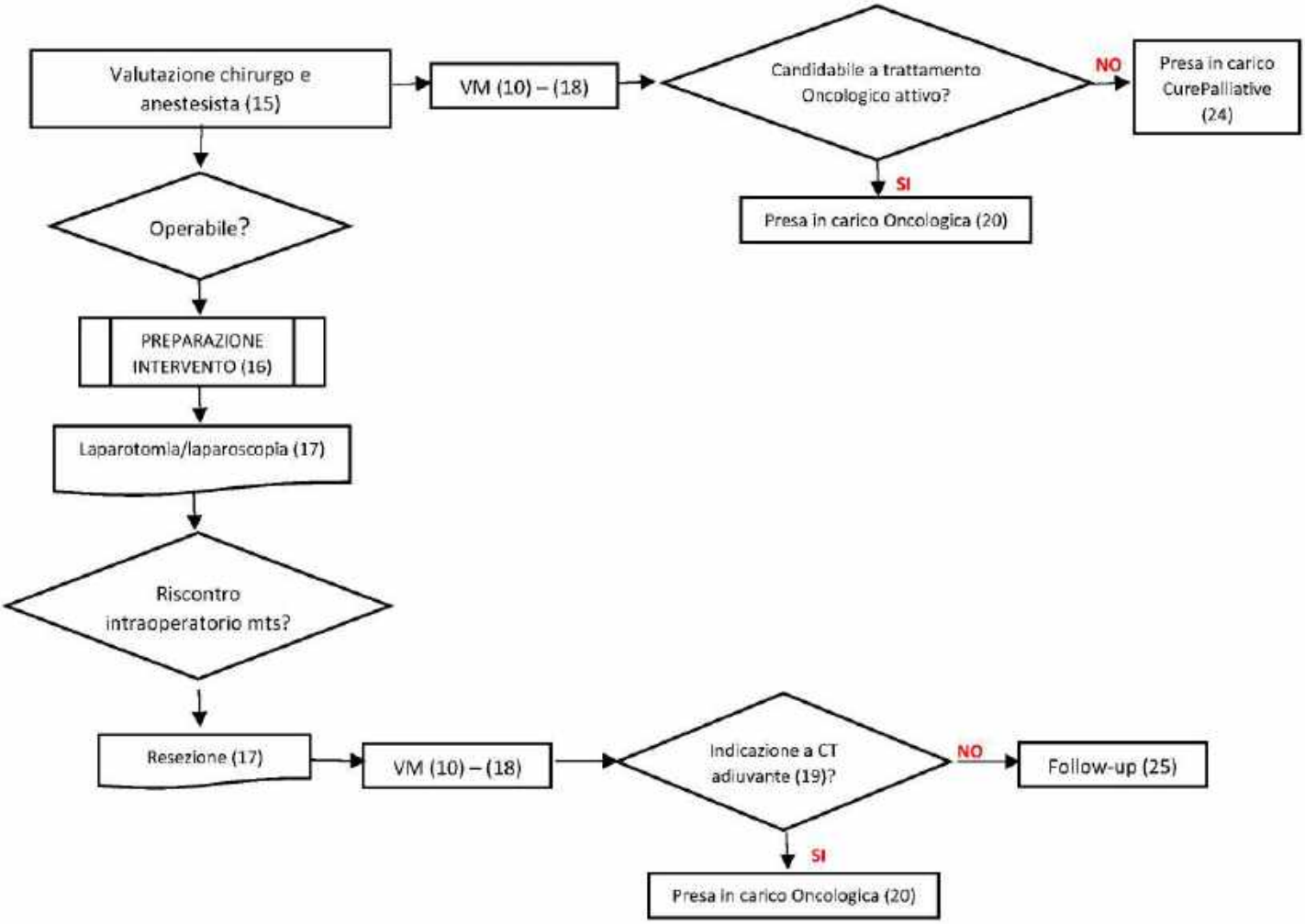
2) Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione Ca Colon Retto confermato/Trattamento



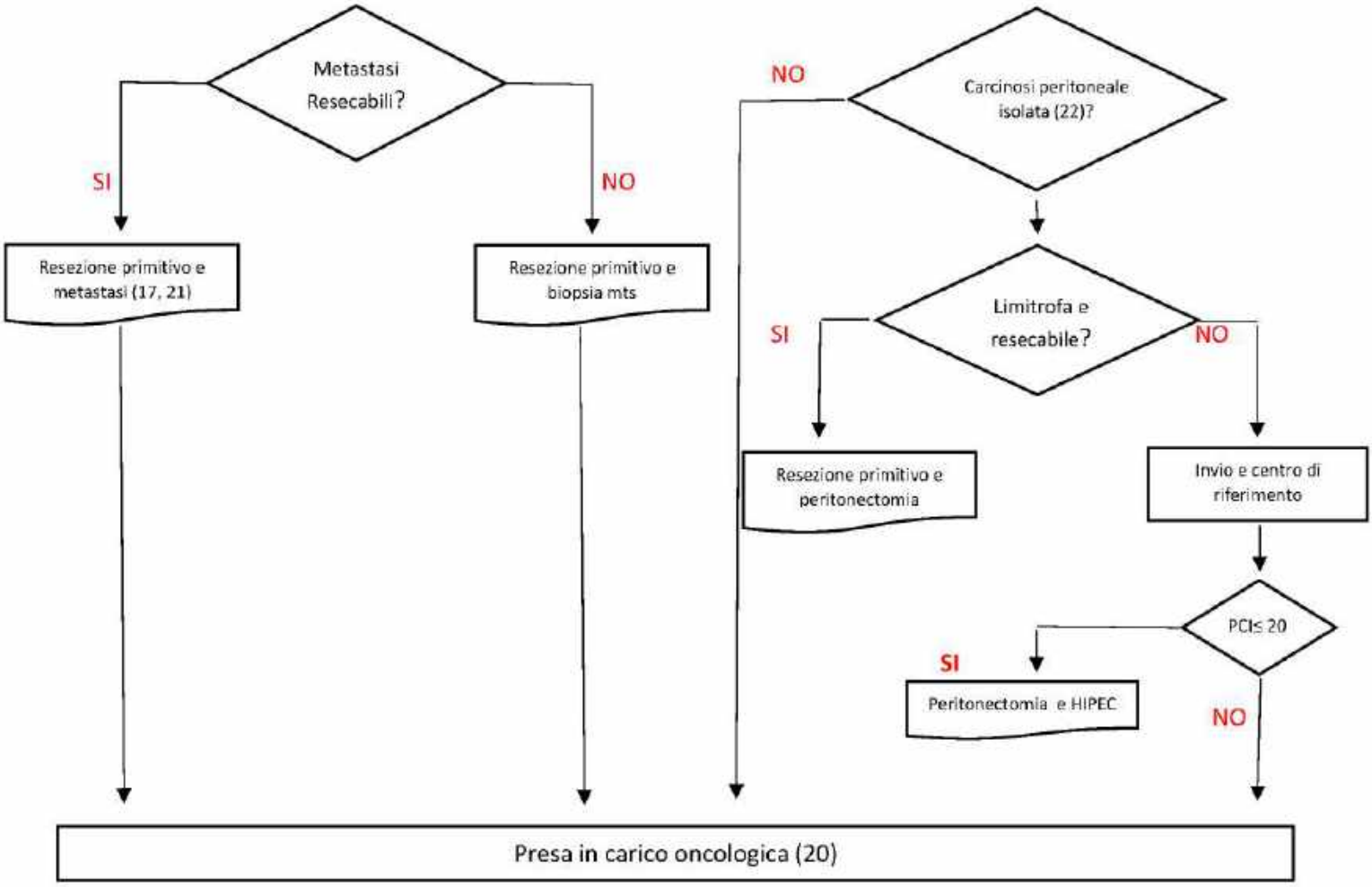
3) Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione CA RettoConfermato/Trattamento



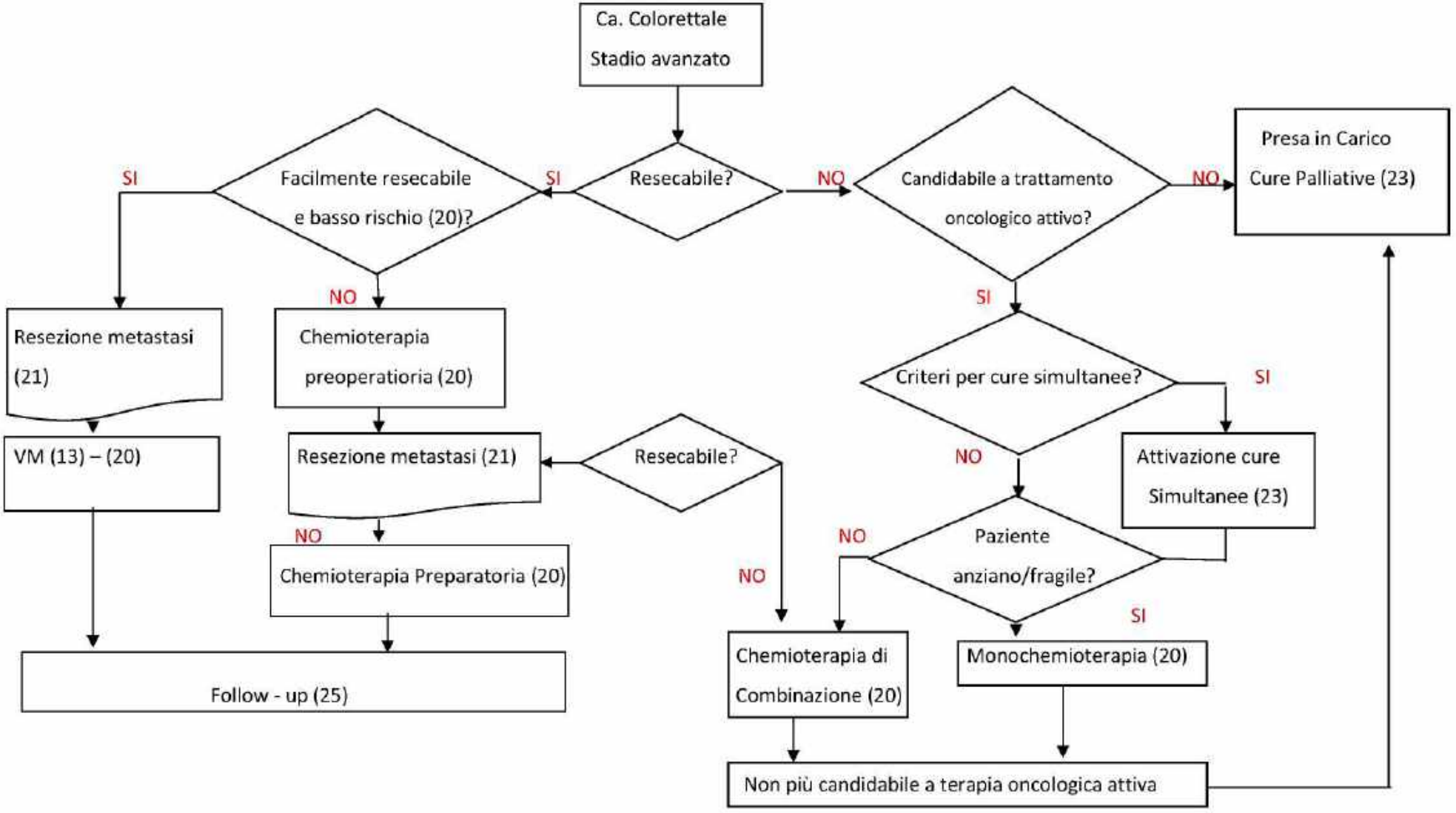
4) Mappa degli episodi clinici di chirurgia del ca. colon e ca. retto MO



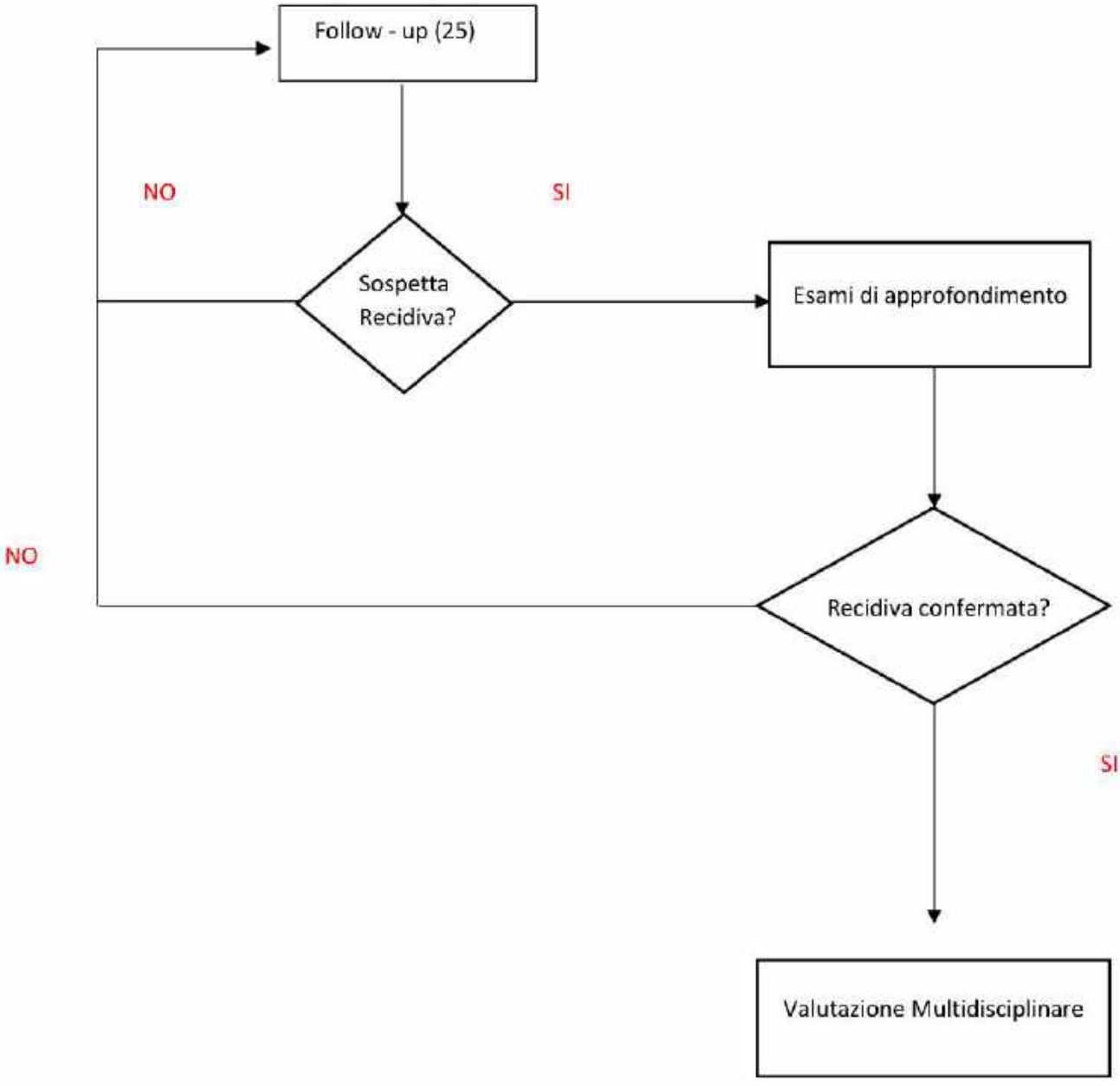
5) Mappa degli episodi clinici di riscontro intraoperatorio di metastasi del ca. del colon e del retto



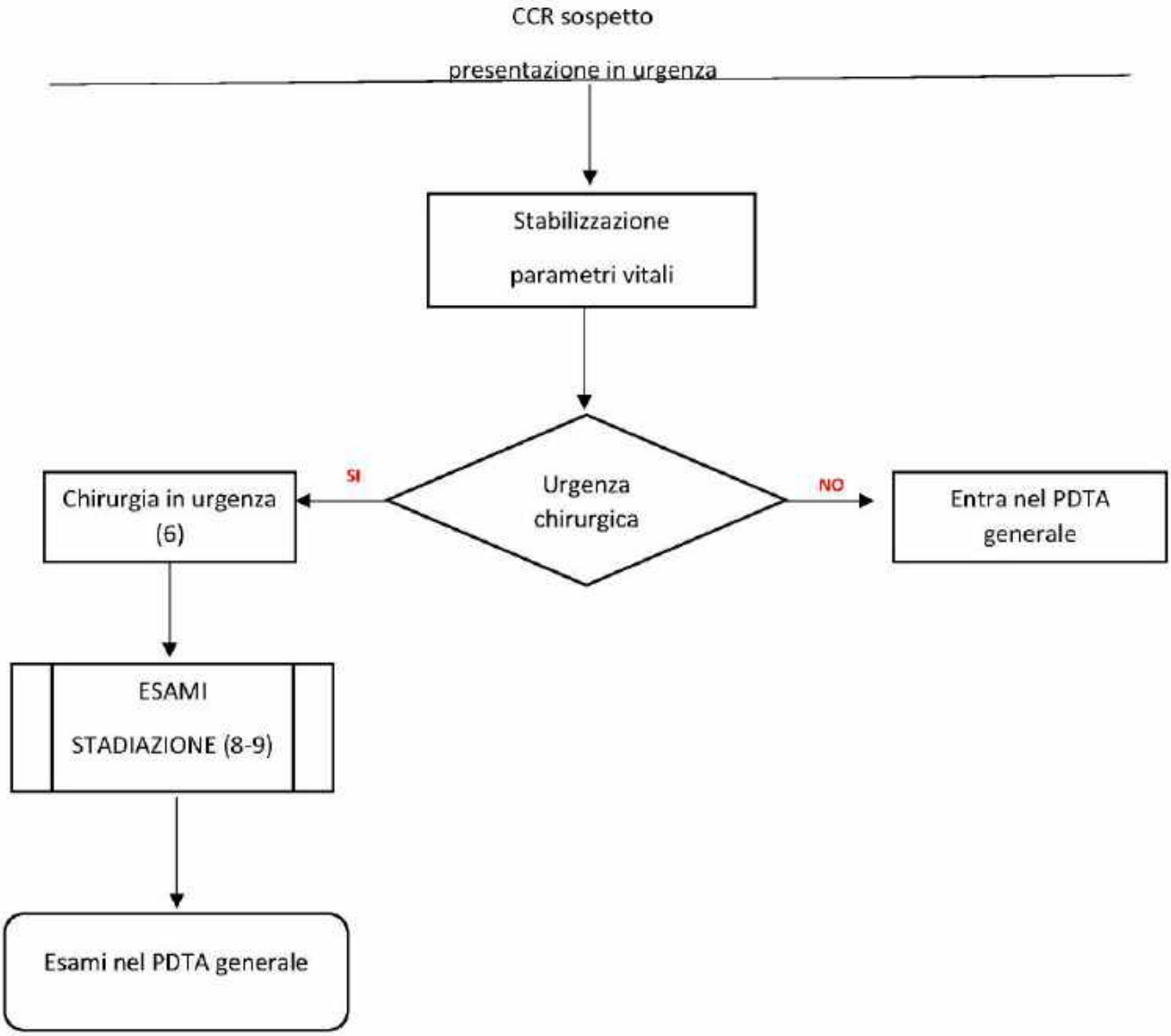
6) Mappa degli episodi clinici di trattamento oncologico medico del ca. del colon e del retto in stadio avanzato.



7) Mappa degli episodi clinici di follow – up del ca. del colon e del retto.



8) Mappa della presentazione in urgenza di Ca del Colon del Retto



NOTE ALLE MAPPE

1) IL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (COrO)

Come già precisato, il COrO rappresenta la porta di ingresso del paziente con un carcinoma del colon-retto già diagnosticato o con un sospetto di malattia all'interno della ROP.

Il MMG e/o lo specialista (territoriale o ospedaliero) che formula la prima diagnosi/sospetto diagnostico di neoplasia segnala tempestivamente il paziente all'operatore del **numero verde regionale80018503**che lo mette in contatto con il COrO di riferimento del paziente.
Per il tramite dei summenzionati professionisti giungono al COrO anche le segnalazioni provenienti dai programmi di screening oncologico.
Al COrO può afferire direttamente lo stesso paziente cui sia stata formulata una diagnosi o sospetta diagnosi di neoplasia (ad es. fuori Regione).
L'operatore del numero verde ha l'obbligo di indirizzare il paziente ai COrO dell'area dipartimentale sede di residenza del paziente, indicando quello più vicino al domicilio dell'assistito (COrO di riferimento). Sulla base delle informazioni che riceve dal COrO il paziente può decidere liberamente il Centro di riferimento a cui rivolgersi nell'ambito della sua macroarea/dipartimento di afferenza. La scelta del paziente di rivolgersi ad una struttura all'interno del proprio Dipartimento è garanzia di rispetto, per gli aspetti di competenza del COrO, della tempistica di esecuzione del PDTA.
Una volta completato l'iter delle indagini preliminari e accertata la presenza di malattia, il paziente viene indirizzato al Team Multidisciplinare (TMD) per la presa in carico e la programmazione degli esami di *staging* e gli viene assegnato il **codice di esenzione 0.48.**

2) MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG).

Raccomandazioni per il setting di cure primarie. Prevenzione e counselling

Il Medico di Medicina Generale (MMG) deve:

- informare i propri pazienti sull'utilità ed efficacia dei test di *screening*;
- esaminare con i pazienti ad aumentato rischio di cancro del colon-retto idonee modifiche delle proprie abitudini di vita: cessazione dell'abitudine tabagica, esercizio fisico regolare, dieta equilibrata con minore apporto di carni lavorate e maggiore assunzione di verdura e perdita di peso;
- promuovere l'aderenza dei pazienti a rischio alle raccomandazioni di sorveglianza periodica ricevute dal Team Multidisciplinare, evitando ritardi nella esecuzione degli esami di controllo e nella valutazione di eventuali segni/sintomi di allarme.

Diagnosi precoce

Migliorare l'accesso a servizi appropriati è cruciale per ridurre la mortalità da cancro colo-rettale e deve essere considerato prioritario.

I MMG devono essere informati sul funzionamento e sui membri del Team Multidisciplinare territorialmente competente e sulle procedure da seguire in caso di sospetto/accertato cancro del colon-retto per la presa in carico del paziente.

Il MMG:

- In presenza di sintomi suggestivi può inviare il paziente direttamente al COrO con diagnosi di sospetto o avviare le indagini strumentali e di laboratorio utili ai fini della definizione diagnostica del problema clinico

I sintomi suggestivi in presenza dei quali va posto il sospetto di tumore del colon retto sono:

- Presenza di sangue nelle o sulle feci;
- Modificazione dell'attività intestinale (stipsi o diarrea) per più di sei settimane;
- Perdita di peso;
- Nausea, vomito e dolori addominali (in caso di occlusione intestinale);
- Sensazione di svuotamento incompleto dell'intestino dopo l'evacuazione;
- senso di spossatezza (astenia) causato dalla anemia (secondaria al sanguinamento);

- in presenza di **criteri di altapredittività**(vedi oltre) per sospetto di neoplasia, invia direttamente il paziente al COrO,fornendo una relazione con quesito clinico, sintesi anamnestica e farmacologica, in modo da garantire una presa in carico da parte del Team Multidisciplinare entro due settimane (meno in caso di coesistente familiarità).

I MMG devono avere a disposizione la possibilità di una comunicazione diretta con il Team multidisciplinare (es. telefono, fax, e-mail) ed è auspicabile una implementazione di un sistema di prenotazione diretta attraverso i propri software gestionali o attraverso la piattaforma EDOTTO.

3) ALTA PREDITTIVITA'

Per soggetti ad **elevato rischio** di tumore intendiamo (almeno 1):

a. Soggetti di età ≥ 40 anni e < 60 anni con sanguinamento rettale associato ad alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) che persistono per 6 mesi.

b. Soggetti di ≥ 60 anni con sanguinamento rettale e/o alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) persistenti da almeno 6

settimane.

c. Soggetti con una massa obiettivabile, localizzata nei quadranti addominali inferiori di destra, di sospetta pertinenza del grosso intestino indipendentemente dall'età.

d. Soggetti con una massa rettale palpabile (endoluminale e non pelvica) indipendentemente dall'età.

e. Uomini con riscontro di anemia sideropenia con valori emoglobinici ≤ 11 gr/100 mL, non giustificabile (es: nota microcitemia).

f. Donne in menopausa con valori emoglobinici ≤ 10 gr/100 mL non giustificabili in altro modo

g. Soggetto di qualunque età e sesso, con riscontro di sangue occulto nelle feci positivo

h. I soggetti a elevato rischio per familiarità (diagnosi di tumore del colon o retto o di neoplasie dello spettro Lynch in un parente di I grado di età < ai 50 anni, o in due familiari consanguinei di I grado, oppure la diagnosi di polipi intestinali e/o neoplasie associate alle sindromi ereditarie poliposiche in un ramo familiare), anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un servizio di Genetica Medica per una consulenza genetica oncologica (CGO) finalizzata all'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari sottese. L'esecuzione di test genetici aggiuntivi su sangue periferico sarà valutata dopo l'esecuzione del test MSI (instabilità dei microsatelliti) sul tessuto tumorale e la CGO.

In presenza di segni/sintomi non rientranti nella categoria precedente ma per i quali non è formulabile una valida alternativa diagnostica, il MMG prescrive una visita specialistica gastroenterologica o chirurgica, riportando la classe di priorità prescrittiva, come definita dalla DGR della Regione Puglia n.479 del 18/03/2014;

4) SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

Le probabilità di guarigione aumentano in modo considerevole se la malattia è diagnosticata e, di conseguenza trattata, quando è ancora allo stadio iniziale.Loscreening per il carcinoma colorettale è importante perché:

- Il carcinoma colorettale può essere rivelato in una fase asintomatica tramite un semplice test
- Il trattamento precoce del carcinoma colorettale si traduce in risultati migliori nel contesto della diagnosi precoce

In Italia il programma di screening per il carcinoma colorettale prevede come interventi di primo livello la ricerca di sangue occulto (SOF), la Pancolonscopia o una combinazione dei due. Inoltre:

- Viene automaticamente offerto a persone di età 50—69 anni ogni 2 anni utilizzando il test del sangue occulto fecale
- Se il test del sangue occulto è anormale viene offerta una colonscopia
- Se la colonscopia non è adeguata (eventuali co-morbidità) o è incompleta può essere eseguita una colonscopia virtuale

Il programma di screening per il cancro colorettale non si propone di sostituire altri sistemi di sorveglianza per condizioni ad alto rischio di cancro colorettale, quali:

- Precedente diagnosi di cancro colorettale
- Adenomi del colon e poliposi adenomatosa
- Colite ulcerosa o malattia di Crohn

In Puglia ai sensi della DGR n. 690 del 24/04/2018 è stato approvato l'accordo con il sistema delle farmacie territoriali pugliesi per la definizione del programma di avvio dello screening del colon retto. Nel mese di giugno 2019 è previsto con il ritiro del kit presso le farmacie, a partire dalla ASL BT come capofila e a seguire con tutte le altre, l'avvio del programma di screening.

Tra le attività di screening in Puglia si utilizza il**SOF tre determinazioni** (https://www.sanita.puglia.it/colon-retto)**:** donne e uomini in età fra i 50 e i 69 anni che vengono invitati a effettuare l'esame del sangue occulto nelle feci. L'esame è completamente gratuito dopo ricezione della lettera di invito della ASL.
L'esame può altresì essere richiesto dal Medico curante o Specialista gastroenterologo e chirurgo nel caso di sospetto di neoplasia colorettale.

5) PANCOLONSCOPIA

La colonscopia è una procedura che richiede un consistente training ed esperienza ed è ad oggi l'indagine diagnostica da preferire per la **diagnosi** e la **prevenzione** del CCR. L'efficacia della colonscopia nella riduzione della mortalità da CCR è legata a fattori ben definiti. I criteri di qualità per la colonscopia e lo screening sono stati condivisi dalle principali società scientifiche internazionali.

Principali criteri ed Indicatori di qualità della pancolonscopia sono:

- Consensoinformato.
- Utilizzo di intervalli di sorveglianza post-polipectomia, post-resezione del CCR e dopo esame negativo in soggetti "average risk".
- Intervalli di sorveglianza nei pazienti affetti da Malattie infiammatorie croniche intestinali (InflammatoryBowelDisease).
- Utilizzodellasedazione.
- Documentazione della qualità della preparazione (esempio Boston scale), dopo lavaggi ed aspirazione.

- Raggiungimento del cieco con documentazione fotografica (almeno nel 90% delle colonscopie).
- "Adenoma detection rate" documentabile mediante apposito registro (25% dei maschi 15% delle femmine, soggetti "average risk" > 50 anni).
- Documentazione tempo di uscita dal cieco (nei soggetti con colon normale > 6 minuti).
- Resezione endoscopica di tutti i polipi < 2 cm (sessili o peduncolati); la eventuale non resecabilita' endoscopica va documentata con fotografia; nel caso di non resecabiltà endoscopica il paziente potrà essere inviato ad un centro di endoscopia di III livello o direttamente ad una chirurgia.
- Tatuaggio della lesione per facilitare la localizzazione durante la chirurgia (lesioni non aggredibili endoscopicamente, es. polipi > 2 cm).
- Campionamento bioptico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non resecabili endoscopicamente per consentire profiling molecolaIncidenza di perforazione < 1 su 500 nelle colonscopie con polipectomia, <1 su 1000 nelle colonscopie diagnostiche o terapeutiche.
- Terapia non chirurgica del sanguinamento post-polipectomia superiore al 90% degli episodi di sanguinamento.

Colonscopia virtuale

In alternativa alla pancolonscopia per lo **screening** si può impiegare la colonscopia virtuale. La colonscopia virtuale è stata recentemente proposta dall'American College of Radiology (ACR) come metodica radiologica più appropriata nello screening del cancro colo-rettale, in alternativa al clisma doppio contrasto.

Le società scientifiche ESGE (European Society of GastrointestinalEndoscopy) e ESGAR (European Gastrointestinale and AbdominalRadiology) raccomandano la colonscopia virtuale con le seguenti indicazioni:

1. quando l'esecuzione di una colonscopia è controindicata o non è possibile;
2. la sua esecuzione può essere effettuata preferibilmente nella stessa giornata o al massimo il giorno successivo a una colonscopia incompleta mentre deve essere posticipata quando è stata effettuata una resezione endoscopica;
3. la polipectomia endoscopica è indicata se almeno un polipo >6 mm è identificato alla colonscopia virtuale;
4. l'esecuzione di una colonscopia virtuale non è raccomandata come primo test di screening nella popolazione e nell'individuo con storia familiare di tumore del colon in un parente di primo grado.

6) INDAGINE ISTOLOGICA

5.A Esame istologico da polipectomia endoscopica completa (Allegato 1)

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 14 giorni lavorativi dalla accettazione del campione

in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa e/o per la necessità di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

a) **Polipo adenomatoso** del grosso intestino.

L'esame istologico deve riportare:

- forma
- tipo di impianto
- aspettoarchitetturale
- grado di displasia
- margine di exeresi
- dimensioni

b) **Adenocarcinoma in adenoma**

Lesioni adenomatose in cui, in corrispondenza di un focolaio di displasia di alto grado, si verifica l'infiltrazione della tonaca sottomucosa con il superamento della muscolarismucosae, rappresenta la forma iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale (pT1 sec. TNM).

L'esame istologico deve riportare (in aggiunta a quanto sopra):

- **grado istologico di malignità** della componente adenocarcinoma tosa
- **embolizzazione neoplastica** su base linfatica o venosa.

Budding tumorale

- **status del margine di exeresi endoscopica**

La presenza di almeno uno dei parametri sfavorevoli sopra elencati denomina l'adenoma cancerizzato come ad alto rischio di diffusione neoplastica.

Quando possibile risulta utile effettuare una microstadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata:

Rapporto percentuale fra tessuto adenomatoso e tessuto carcinomatoso

- ☐ Livello di infiltrazione del peduncolo secondo i **criteri di Haggit**
- ☐ Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo i **criteri di Kikuchi**:

c) Lesioni polipoidi serrate

spettro di lesioni polipoidi (prevalentemente sessili) morfologicamente accomunate dal profilo serrato delle strutture ghiandolari. Il polipo iperplastico (= polipo non-neoplastico) è caratterizzato da un profilo ghiandolare serrato ristretto alla porzione superiore della struttura ghiandolare. L'adenoma serrato (= polipo neoplastico) è caratterizzato da estensione del profilo ghiandolare serrato a tutta la struttura ghiandolare, con espansione del compartimento proliferativo. La categoria degli adenomi serrati include diverse varianti morfologiche (adenoma/polipo serrato sessile, adenoma serrato tradizionale).

5.B Esame istologico da biopsia del tumore primitivo sospetto

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 5 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretative e/o per la necessità di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

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

In rari casi può rendersi necessario un approccio chirurgico, se possibile in laparoscopia.

Il materiale ottenuto con tale prelievo, sarà processato per definire la **diagnosi istologica** che definirà istotipo e, grading se prelievo in colonscopia, e diagnosi completa nel caso di materiale proveniente da intervento chirurgico.

Nel caso di ambiguità di diagnosi di istotipo si raccomanda l'approfondimento immunofenotipico. Si raccomanda un numero adeguato di biopsie (almeno 6 per consentire eventuali analisi molecolari).

5.C Esame istologico da lesioni secondarie sospette

In caso di primitivo a rischio di sanguinamento, di neoplasia primitiva sconosciuta, o di sospetta recidiva di pregressa neoplasia colo rettale, il materiale sarà ottenuto da agobiopsia percutanea eco-guidata o TC-guidata di lesioni a distanza.

In presenza di nota o sospetta malattia localmente avanzata (T4b) o metastatica (M+), saranno eseguite in aggiunta, le **indagini molecolari** necessarie per la scelta del trattamento in quanto costituiscono test predittivi di risposta ai farmaci a bersaglio molecolare, e forniscono importanti informazioni prognostiche utili nella pianificazione della strategia terapeutica per ciascun paziente.

In tutti i casi di malattia avanzata sarà pertanto eseguita l'analisi mutazionale dei geni ***RAS*** (*KRAS* e *NRAS,* esoni 2,3 e 4*)* e ***BRAF,*** mediante sequenziamento diretto o altra indagine biomolecolare per sequenziamento. E'auspicabile pertanto, che la quantità di materiale bioptico consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive.

7) FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI E COMUNICAZIONE DELLA STESSA AL PAZIENTE

L'esecuzione delle indagini strumentali e delle procedure su elencate consente al medico che ha in carico il paziente di formulare la diagnosi.

È diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del presente PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia maligna dovrebbe essere effettuata da chi ha in carico il paziente (gastroenterologo o chirurgo o MMG o COrO).

Il medesimo referente costituisce il punto d'accesso per il paziente alla Rete Oncologica ed al PDTA per il CR del C e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

8) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2)

a. anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico (Consulenza Genetico Oncologica, CGO) in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi adenomatosa familiare (FAP), "poliposi attenuata" (AFAP), MUTYH-poliposi associata (MAP) o di poliposi amartromatose (PJS, JPS, CD).
- sospetto CR ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

b. Esame Obiettivo

c. Colonscopia + tatuaggio; se non effettuabile in maniera completa fino al cieco per lesione stenosante o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia.

d. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto. Per i soggetti con nota allergia al mezzo di contrasto nonostante premedicazione verrà sostituita da TC torace senza mezzo di contrasto e RM addome con mezzo di contrasto (con eventuale premedicazione);

e. biochimica clinica comprensiva di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.

9) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO (Allegato 3)

a. Anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico (Consulenza Genetico Oncologica, CGO) in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi adenomatosa familiare (FAP), "poliposi attenuata" (AFAP), MUTYH-poliposi associata (MAP) o di poliposi amartromatose (PJS, JPS, CD).
- sospetto CR ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

b. Esame obiettivo ed esplorazione rettale

c. RM addome inferiore e pelvi con mdc: costituisce l'esame di elezione per la stadiazione locale del tumore rettale (estensione T ed N, interessamento della fascia mesorettale, coinvolgimento degli sfinteri e dei linfonodi loco-regionali (Esame mandatorio)

d. ecografia endorettale, a giudizio clinico nei tumori in stadio iniziale o se RM non eseguibile. (Esame opzionale)

e. Colonscopia, se non effettuabile in maniera completa fino al cieco per lesione stenosante o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia; **tatuaggio** nelle lesioni del retto medio-alto

f. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto. Per i soggetti con nota allergia al mezzo di contrasto nonostante premedicazione verrà sostituita da TC torace senza mezzo di contrasto e RM addome con mezzo di contrasto (con eventuale premedicazione);

g. biochimica clinica: comprensivi di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.

STADIAZIONE

Il carcinoma del colon-retto è stadiato secondo il sistema di classificazione TNM (7°edizione):

TX	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
NX	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Presenza di metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N2	Presenza di metastasi in 4 o più linfonodi regionali
MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere definita
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nelle neoformazioni del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l'approccio terapeutico.

Si deve ricercare la presenza di metastasi preoperatoriamente. Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC. Le metastasi polmonari vanno escluse con una RX Torace o preferenzialmente con una TC Torace.

L'impiego di metodiche diverse e costose quali RM e PET va riservato a casi particolari come nei pazienti candidabili a resezione chirurgica di secondarismi epatici o polmonari.

1- Stadiazione loco-regionale

Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica per la stadiazione locale per le successive scelte terapeutiche.

Negli stadi iniziali (cT1-2), la metodica di prima scelta nella differenziazione T1 vs T2 è l'ecografia trans rettale.

Negli stadi localmente avanzati la RM della pelvi è l'esame di prima scelta nella stadiazione locale.

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

- *T3 a,b o T3 iniziale* (≤5 mm infiltrazione extraparietale)
- *T3 c,d*(>5 mm infiltrazione extraparietale)
- *infiltrazione della fascia perirettale*(MRF) se la distanza tra neoplasia e MRF è ≤1 mm. La distanza tra neoplasia e MRF compresa tra 1-2 mm è sospetta.

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

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

Nei tumori del retto basso, la RM fornisce i rapporti con l'apparato sfinteriale e riconosce l'infiltrazione dello sfintere anale interno, del piano intersfinteriale, dello sfintere anale esterno e dei muscoli elevatori dell'ano.La RM individua con elevata accuratezza diagnostica fattori prognostici importanti: l'infiltrazione macroscopica perivascolare (EMVI), i depositi tumorali nel mesoretto e la componente mucinosa.

2-Stadiazione del parametro N

Tutte le metodiche d'imaging non sono accurate nel definire lo stadio N.Nella stadiazione delle neoplasie del retto mediante RM, nella definizione dello stadio N, è raccomandato l'uso combinato del criterio dimensionale e dei criteri morfologici (morfologia rotondeggiante, contorni irregolari, intensità di segnale disomogenea). In particolare, il criterio dimensionale, asse corto ≥ 9 mm, è

considerato valido per definire maligno un linfonodo; è necessaria l'associazione di ≥ 2 criteri morfologici per linfonodi con asse corto compreso tra 5 e 8 mm e di tre criteri morfologici per i linfonodi con asse corto < 5 mm. I linfonodi con mucina nel contesto sono da considerare patologici.

Non esiste evidenza di criteri alternativi per i linfonodi extra-mesorettali; è, pertanto, raccomandato l'uso degli stessi criteri per la definizione dei linfonodi laterali. La RM deve inoltre fornire il numero e la localizzazione (mesorettali o extra-mesorettali) dei linfonodi sospetti ed i criteri di infiltrazione della fascia mesorettale utilizzati per il tumore sono applicati anche per i linfonodi patologici.

3-Stadiazione a distanza

Per la stadiazione a distanza, è raccomandato l'esame TC del torace e dell'addome nella valutazione delle metastasi epatiche e polmonari. La RM del fegato è indicata nel caso di lesione dubbia alla TC. La RM con mezzo di contrasto epatospecifico è l'esame raccomandato nella stadiazione prima della chirurgia resettiva epatica.

La PET/TC non è raccomandata come esame di routine nella stadiazione delle neoplasie rettali.

4-Dopo stadiazione

Il paziente sarà valutato dal Gruppo multidisciplinare entro una settimana ed in seguito a decisione collegiale sarà inviato dallo specialista di riferimento.

Il tempo tra la valutazione iniziale ed inizio del trattamento non deve superare 2 settimane

CASI PARTICOLARI

Pazienti affetti da Poliposi ereditarie o con sospetto di Sindrome di Lynch e FAP: Il paziente dovrà essere inviato al genetista al fine di eseguire test genetico, i familiari dovranno altresì essere coinvolti nello screening.

Tabella 2. Criteri di sospetto clinico per SPE-CCR	
Tumore	- Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, , adenocarcinoma mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - Cancro del colon destro - MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR) (nei casi in cui il patologo esegua il test per screening della sindrome di Lynch o l'oncologo lo chieda come test predittivo di risposta a terapia. In caso di mutazione di BRAF V600 la s.di Lynch è esclusa- vedi test interpretabili).
Paziente	- Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente
Famiglia	- Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) - Sindrome già nota in famiglia

9) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM):

L'incontro multidisciplinare è il momento fondamentale per condividerele decisioni relative al trattamento e alla cura personalizzata del paziente e garantire una adeguata tempistica e integrazione degli interventi dei vari operatori. I membri del team partecipano agli incontri multidisciplinari settimanali finalizzati a definire una pianificazione condivisa del percorso diagnostico e terapeutico, per almeno il 90% dei nuovi pazienti presi in carico. Per il primo anno di attivazione della ROP si prevede la valutazione di almeno il 70% dei nuovi casi, per il secondo dell'80%, per arrivare a regime il terzo anno

Il *meeting* è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare della diagnosi e dello stadio di malattia, della tempistica dei trattamenti e rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, su terapie oncologiche sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di *follow-up*, in rapporto alle linee guida precondivise, in particolare per la neoplasia del retto localmente avanzata e la neoplasia del colon e del retto in fase metastatica.

La valutazione della strategia iniziale, della operabilità del paziente e della programmazione post-chirurgica dovranno essere preventivamente espresse, con parere scritto e tracciabile, dal team multidisciplinare.

Il *team* può inoltre fornire secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

Il case manager, viene individuato preferenzialmente in un infermiere esperto con competenze nella pratica clinico-assistenziale a cui fa riferimento il PDTA e con conoscenze sull'organizzazione deiservizi.

Nelle strutture in cui sia attivo questo modello, il case manager, su indicazione del referente, si occuperà della presa in carico del paziente con diagnosi di neoplasia del colon-retto che accede al

percorso diventandone il riferimento, facilitando la partecipazione al percorso di cura, coordinando l'assistenza durante l'intero percorso e nel follow-up, nel rispetto della sua volontà e dei suoibisogni.

Gli incontri multidisciplinari prevedono l'utilizzo di un formato (vedi allegato **4**) attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il *data base* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi. Lo stesso *data base* potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente anche per le misurazioni degli indicatori proposti. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

Il team multidisciplinare per la presa in carico e la gestione del paziente con **carcinoma del colon-retto** è composto da:

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Chirurgo d'organo (esperto in chirurgia colo-rettale)	Genetista
Endoscopista / Gastroenterologo	Medico di Medicina Generale
Radioterapista	Palliativista
Anatomopatologo	Psicologo (psico-oncologo)
Radiologo / Radiologo interventista	Rappresentante associazione pazienti
Infermiere Case Manager	Chirurgo epatobiliare
	Nutrizionista
	Farmacista

11) ESAMI DI APPROFONDIMENTO

- RM epatica com mdc epatospecifico: non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare; può essere utile per l'identificazione di secondarietà epatiche occulte in pazienti con metastasi epatiche potenzialmente resecabili da candidare a chirurgia.

- PET-TC con FDG (fluorodesossiglucosio): non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare. Può essere utile in casi selezionati:

- valutazione di lesioni dubbie e/o presenza di metastasi occulte in pazienti con malattia secondaria potenzialmente resecabile da candidare a chirurgia.
- ricerca di sedi di recidiva occulta in paziente con persistente aumento del CEA e non chiara

evidenza di malattia alla TC torace-addome completo con mezzo di contrasto.

Eventuali altri utilizzi di tale tecnologia vanno motivati e applicati preferibilmente nell'ambito di studi clinici.

12) PRESA IN CARICO CHIRURGICA O ENDOSCOPICA

Nelle neoplasie del retto con stadiazione clinica cT1 (RM e/o ecografia endorettale) può essere considerato una resezione endoscopica. L'esito istologico di tale resezione va poi discusso in sede multidisciplinare, considerando l'atto oncologicamente curativo nel caso di lesione peduncolata con margine indenne mentre, per le lesioni sessili, 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. (v. allegato 9)

13) RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

La valutazione multidisciplinare deve avvenire massimo entro 10 giorni dall'esame istologico per consentire in tempi rapidi la presa in carico da parte dell'oncologo medico e del radioterapista.

L'obiettivo è di ridurre il tasso di recidiva locale, downstaging tumorale, aumento della % di resecabilità nelle neoplasie avanzate, preservazione dello sfintere nelle neoplasie del retto basso.

La radio-chemioterapia neoadiuvante è indicata nel carcinoma del retto extraperitoneale.

Può essere effettuata secondo due modalità:

1. ***Long course***: 25-28 frazioni (45-50.4 Gy) associata a chemioterapia con fluoropirimidine (allegato 5). Possibile, ma non mandatoria, una sovradose a livello della malattia clinicamente apprezzabile (gross tumor volume – GTV) fino a 55.4 Gy.

La chemioterapia di associazione viene effettuata durante tutta la radioterapia con:

- capecitabina 825 mg/m2 os BID

Nel caso in cui vi siano difficoltà di assunzione della terapia per os oppure tossicità specifiche può essere sostituita, previo posizionamento di accesso venoso (PICC o port-a-cath), da:

- 5-fluorouracile 225 mg/m2/die ic protratta.

La chirurgia è prevista tra le 6 e le 8 settimane successive, fino ad un massimo di 10-12 settimane.

Indicazioni: neoplasie cT3c/d-T4 N0 o qualsiasi T-cN+. Solo in casi selezionati e dopo valutazione collegiale può essere proposta a pazienti con neoplasia cT2N0 del retto basso (candidati a resezione addomino-perineale) nel tentativo di una preservazione dello sfintere;

2. ***Short course***: 5 frazioni totali (25 Gy) seguiti da chirurgia entro 1-2 settimane dalla fine della radioterapia. Non associato a chemioterapia concomitante.

Indicazioni:

- se vi sono controindicazioni assolute alla chemioterapia o neoplasie rettali medio alte, cT3 senza coinvolgimento fascia mesorettale [estensione oltre la muscolare propria alla RMN inferiore a 5 mm (cT3a e cT3b)].
- nei T3/T4 e M+
- Questa modalità di trattamento non ottiene "downsizing" del tumore e l'unico obiettivo è la riduzione delle recidive locali (equivalente in tal senso alla long-course ma con tempi totali di trattamento più brevi, minore tossicità acuta e minori costi). La radioterapia short course seguita da chirurgia ritardata (4-8 settimane) può essere un'alternativa terapeutica nei pazienti in cui è necessario un downstaging è risultino unfit per chemio radioterapia long course.

Possono essere inoltre valutate, previa discussione collegiale, le seguenti indicazioni:

Radioterapia nella malattia inoperabile per estensione locoregionale (T4).

Trattamento combinato "*long course*" radiochemioterapico (schema medesimo alla neoadiuvante). Le dosi richieste per il controllo della malattia possono essere anche superiori ai 54 Gy, se tecnicamente possibili. Al termine i pazienti devono sempre essere rivalutati per un eventuale approccio chirurgico. Nella eventualità di un intervento chirurgico non radicale (margini di exeresi

positivi) valutare la possibilità di una radioterapia intraoperatoria o un sovradosaggio su volumi limitati.

Nei T3/T4 e/o N2 e/o M1, dopo discussione collegiale, si può prendere in considerazione la chemio-radioterapia loungcourse o la radioterapia short course da sola, come parte integrante della terapia neoadiuvante totale.

Radioterapia nella malattia iniziale (stadio I) dopo sola escissionelocale:

Pazienti con lesioni pT1 o pT2 con alto rischio di recidiva dopo escissione locale (interessamento dei margini, G3, sm3, invasione linfovascolare o perineurale) e che rifiutano la radicalizzazione chirurgica o per i quali è controindicato un intervento valutare trattamento radiante "*long course*" associato a chemioterapia (schema medesimo alla neoadiuvante).

Volumi di irradiazione

L'individuazione dei volumi di trattamento e degli organi a rischio viene effettuata con immagini TAC, acquisite nella posizione di trattamento.

Tale volume include:

- L' intero mesoretto che comprende il tumore primitivo e le stazioni linfonodali mesorettali;
- Le stazioni linfonodali iliache interne e presacrali;
- Le stazioni linfonodali iliache esterne devono essere incluse solo in caso di infiltrazione degli organi pelvici anteriori; queste stazioni possono essere incluse anche in caso di coinvolgimento della linea dentata.
- Le stazioni linfonodali inguinali possono essere incluse in presenza di infiltrazione del canale anale sotto la linea dentata e/o in caso di infiltrazione del terzo inferiore della vagina;
- Le fosse ischiorettali vanno incluse solo se infiltrate o se i muscoli elevatori e sfinteri interni ed esterni sono coinvolti.
- Il canale anale se possibile va escluso nel caso di tumori medio alti. Nella eventualità che il tumore giunga alla giunzione anorettale 1 cm di canale anale va incluso. Se il tumore infiltra il canale anale e/o lo sfintere ed è prevista una resezione addomino-perineale il complesso sfinteriale va incluso nel volume di irradiazione;
- Nel trattamento post-chirurgico con resezione addomino-perineale secondo Miles il volume di irradiazione deve comprendere il perineo.

Organi a rischio.

- Vengono considerati organi a rischio: l'intestino tenue, la vescica, gli organi genitali e le teste femorali. Di questi è auspicabilevengariportata la dose ricevuta.

Posizionamento del paziente (Set up).

- Posizione prona. Nella eventualità che questa possa risultare scomoda e pertanto poco riproducibile preferire la posizione supina.
- Vescicadistesa;

Raccomandabile l'utilizzo di sistemi che ottengono una dislocazione dell'intestino tenue (Belly Board).

Tecnica radioterapica.

- L'unità di trattamento consigliata è un acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia pari o superiore a 6MV.
- La tecnica di irradiazione standard è la conformazionale 3D a 3 o 4 campi con eventuali modificatori di fascio. I fasci devonoesseresagomati con collimatorimultilamellari.
- L'irradiazione ad intensità modulata (IMRT) è una opzione, specie se con la tecnica conformazionale non si è in grado di ottenere una ottimale distribuzione della dose a livello degli organi sani limitrofi.
- Il piano terapeutico deve riportare la dose al "Planning target volume" (PTV) secondo le norme ICRU e la dose assorbita dagli organi a rischio.

Dosi di irradiazione.

Radioterapia preoperatoria:

Long corse: 45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy. Short corse: 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy die *Radioterapia esclusiva (malattia inoperabile);*

45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy. Possibile sovradosaggio su volumi ridotti.

14) ESAMI DI RESTAGING POST RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CA. DEL RETTO

Dopo radio-chemioterapia neoadiuvante per carcinoma del retto il paziente deve essere ristadiato prima della programmazione dell'intervento chirurgico con (secondo giudizio clinico) con:

A. RM addome pelvi con e senza mezzo di contrasto dopo 6-8 settimane dalla fine della RT-CHT

B. Ecografia endorettale, se indicata

C. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto (se la precedente TC di stadiazione è antecedente a 90 giorni).

D. CEA

Tali esami vanno prescritti da parte del radioterapista/oncologo al termine del trattamento neoadiuvante e devono essere effettuati non prima di 6 settimane dalla conclusione del trattamento.

Sarà compito invece del chirurgo che prenderà in carico il paziente per l'intervento programmare una rettoscopia, ove indicata.

15) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA

La valutazione chirurgica iniziale comprende:

- Verificacorrettaindicazioneall'intervento,
- Anamnesiaccurata
- Visita ed esameobiettivo
- Richiesta di indagini preoperatorie di routine
- Richiesta di esami specialistici (visita cardiologica etc.)
- Valutazione del rischio operatorio e anestesiologico
- Informazione del paziente sulla procedura che si intende eseguire

Il chirurgo e l'anestesista rivalutano insieme il paziente con l'esito degli esami di routine previsti (allegato 6). Qualora si rendano necessari ulteriori accertamenti, questi saranno prescritti e il paziente sarà rivalutato successivamente prima dell'intervento chirurgico. Il consenso informato al paziente sarà proposto al momento della decisione del tipo di intervento, spiegando al paziente rischi e benefici, ed eventuali opzioni alternative di cura (ove presenti).

16) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO:

- **Preparazione intestinale:**
  - Chirurgia laparotomica del colon sia destro che sinistro: nessuna preparazione.
  - Chirurgia laparoscopica/laparotomica del colon: può essere giustificata la preparazione quando potrebbe rendersi necessaria una colonscopia intraoperatoria per definire la sede del tumore.
  - Chirurgia del retto con o senza ileostomia: non vi sono dati certi a favore o contro la

preparazione intestinale meccanica.

Tipo di preparazione: la somministrazione va eseguita in dosi adeguate in tempi adeguati (es. 4 litri in 48 ore). Una preparazione troppo veloce si associa a distensione addominale ed edema intestinale, controproducente soprattutto se l'intervento è eseguito per via laparoscopica.

La preparazione non va eseguita in caso di neoplasie stenosanti. In questo caso utilizzare clisteri e perette evacuative associata a una dieta povera di scorie ma ipercalorica.

La preparazione intestinale può essere eseguita a domicilio senza necessità di ricovero. Tuttavia per pazienti anziani, cardio o nefropatici per i quali è possibile che la preparazione intestinale possa comportare squilibri idroelettrolitici, è giustificato eseguire la preparazione intestinale in ospedale ricoverando il paziente il giorno prima dell'intervento.

Profilassi antibiotica: la chirurgia colorettale appartiene alla categoria di rischio per infezioni degli interventi "contaminato" (rischo infettivo del 6,4-15,2%). Scopo dell'antibiotico profilassi è ridurre l'incidenza di infezione del sito chirurgico, gli schemi proposti sono:

- Cefoxitin 2 g e.v. ogni 12 h;
- Cefotetan 2 g e.v. ogni 6 h;
- Cefazolin 2 g e.v. (3 g se peso >120 kg) ogni 4 ore associato a metronidazolo 500 mg e.v. ogni 6 ore.

- **Profilassi tromboembolica:** i pazienti sottoposti a chirurgia colorettale per neoplasia maligna rientrano in un rischio moderato di TVP è pertanto indicata una profilassi tromboembolica del tipo:

- eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche (es. enoxaparina 4000 UI 1 fls.c X1/die 6000 UI in caso di peso>90Kg) da iniziarsi 12 ore prima dell'intervento o dopo la procedura e da proseguire per 4 settimane
- profilassi meccanica con calze elastiche o gambali a compressione intermittente.
- Mobilizzazioneprecoce.

- **Tatuaggio stomia** (se prevista)

- **Check-list** (allegato 7) per accertarsi che tutte le procedure preoperatorie siano state correttamente eseguite.

17) INTERVENTO CHIRURGICO

Deve essere eseguito entro due settimane dal termine della stadiazione per i tumori del colon o del retto non pretrattati; nei casi di tumore del retto pretrattati, dopo 6/8 settimane dal termine del trattamento RT-CHT.

Sarà eseguito rispettando i criteri esposti nell'allegato 8

Post-operatorio

La gestione pre e post operatoria del paziente che deve essere sottoposto a chirurgia colorettale segue le linee guida ERAS. (Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations Gustafsson, U.O. et al. Clinical Nutrition, Volume 31, Issue 6, 783 - 800

1. Il paziente deve ridurre al minimo se non evitare introduzione di alcool e fumo nei giorni precedenti l'intervento
2. Il paziente può alimentarsi fino a 6 h prima dell'intervento e bere fino a 2 h prima
3. Il paziente sarà sottoposto a trattamento con eparina a basso peso molecolare dal giorno prima fino a 28 giorni dopo l'intervento, verranno posizionate calze elastiche prima dell'ingresso in sala operatoria
4. Nelle ore precedenti l'intervento il paziente sarà sottoposto ad antibioticoterapia
5. Il trattamento chirurgico sarà approcciato per via laparoscopica salvo casi particolari
6. Il Sondino naso gastrico non sarà mantenuto dopo l'intervento chirurgico salvo casi particolari
7. Drenaggi addominali non saranno utilizzati routinariamente nei casi di tumore colico, sarà posizionato nei tumori del retto basso
8. Il Catetere vescicale sarà mantenuto 1-2 giorni dopo l'intervento chirurgico
9. Il paziente potrà iniziare a bere a 6 ore dal risveglio; potrà alimentarsi in I giornata post operatoria in base alle indicazioni del chirurgo.
10. Il paziente dovrà mobilizzarsi a partire da 6 h dopo l'intervento chirurgico

Modifiche delle seguenti indicazioni possono essere apportate dal chirurgo in base al quadro clinico del singolo paziente.

Valutazione anatomopatologica sul pezzo operatorio

I tempi medi di refertazione sono di circa 15 giorni. Il referto anatomo-patologico comprende, oltre alla diagnosi, i dettagli diagnostici macroscopici e microscopici previsti dalla check-list redatta secondo le Linee Guida Nazionali ed i protocolli raccomandati dalla Rete Oncologica per la diagnostica anatomopatologica del carcinoma colorettale.

Modalità operative per la gestione stomia

L'infermiere enterostomista si occupa:

- del disegno preoperatorio, qualora prevista ileostomia o colostomia;

- igiene e apparecchiatura della stomia;

- trattamento e gestione delle alterazioni della cute peristomale.

Prima della dimissione l'enterostomista istruisce il paziente e/o i familiari che lo assisteranno sulle procedure di gestione della stomia. Alla Dimissione il paziente viene inviato all'ambulatorio di riferimento dove vengono prescritte le forniture protesiche e valutati gli eventuali problemi insorti nella cura della stomia.

All'atto della dimissione viene compilata e consegnata al paziente perché la recapiti al MMG la lettera di dimissione, dove sono riportati i principali dati clinici e gli esami diagnostici effettuati. E' riportato, altresì, integralmente l'atto operatorio e la data per la successiva visita oncologica, chirurgica di controllo, medicazione e rimozione dei punti di sutura.

Esame istologico della resezione chirurgica (Allegato 9)

Il campione chirurgico deve pervenire entro 48-72 ore e l'esame istologico dovrà essere refertato entro 15 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa che necessitino di ricampionamento e/o di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

18) VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA

La valutazione postoperatoria per indicazione alla chemioterapia adiuvante deve essere accompagnata da una congiunta valutazione radioterapica nel caso di neoplasie rettali non radiochemiotrattate ma in cui l'esame istologico evidenziasse malattia al di sotto della riflessione peritoneale. Tale valutazione andrebbe eseguita entro le 4-6 settimane dalla chirurgia per consentire l'inizio del trattamento entro 6-8 settimane.

19) INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile

somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

Neoplasia del colon (stadio I, II, III)

- **stadio I** e **stadio II senza fattori prognostici sfavorevoli**: non indicata, solo follow-up;

- **stadio II con almeno un fattore prognostico sfavorevole** (T4, grading G3, invasione linfo-vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, presentazione con occlusione/perforazione): può essere indicata una terapia adiuvante previa discussione con il paziente in merito alla entità clinica del beneficio.

Nei pazienti con carcinoma del colon retto in stadio II la determinazione della MSI potrebbe essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno la terapia adiuvante, vista la prognosi estremamente favorevole di questi pazienti. In presenza di alta instabilità microsatellitare non è consigliabile trattamento con fluoropirimidine.

- **stadio III**: indicata, al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia.

Va intrapresa entro 4-8 settimane , dopo la chirurgia (solo nel caso di ritardato recupero da chirurgia fino ad un massimo di 10 settimane), per una durata complessiva di 3-6 mesi*, secondo i seguenti schemi (Allegato 10):

- **CAPOX**, oxaliplatino ev 130 mg/m2 giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m2 bid per 14 giorni, ogni 21 giorni, per 4-8 cicli*;
- **FOLFOX4** oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, acido folinico 200 mg/m2 giorno 1 e 2 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m2 giorno 1 e giorno 2 e 5FU 600 mg/m2 in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 6-12 cicli*;
- **mFOLFOX6**, oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m2 giorno 1 e 5FU 2400 mg/m2 in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 6-12 cicli*;
- **Capecitabina** in monoterapia, 2000-2500 mg/m2 bid per 14 giorni ogni 21, nei pazienti anziani o negli stadi II ad alto rischio in cui non si ritenga indicata una terapia di associazione.

*: In pazienti in stadio III a basso rischio (pT3,pN1,M0) può essere presa in considerazione, dopo discussione con il paziente e valutazione di rischi/benefici, anche un trattamento della durata di tre mesi

In considerazione della pari efficacia, della minore incidenza di neutropenia febbrile, della maggiore convenienza (minor numero di accessi in DH e assenza di necessità di posizionare un catetere venoso centrale), e dei dati provenienti dallo studio IDEA lo schema di scelta per la terapia di combinazione potrebbe essere rappresentato da CAPOX.
Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo. Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.

Neoplasia del retto:

- I pazienti operati dopo radiochemioterapia neoadiuvante, a prescindere dallo stadio iniziale, vengono rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il proseguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica. Qualora fosse indicata una terapia adiuvante, (ypT3-T4 o pN+ o ypT0-2, pN0 inizialmente cT3-T4 o cN+), essa andrà proseguita per 6 mesi complessivi considerando anche la terapia pre-operatoria.

Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.

Possono essere candidati a radio-chemioterapia post-operatoria pazienti che non hanno ricevuto terapia neoadiuvante ma la cui neoplasia risultasse nel retto extraperitoneale all'atto chirurgico e all'esame istologico:

con stadio patologico di malattia pT3-4 N0 M0 o pT1-4 pN1-2 M0, e in pazienti

che non abbiano ricevuto una adeguata escissione del mesoretto,

con margini circonferenziali coinvolti o "close" (<1 mm),

con perforazione nell'area tumorale,

con valutazione di un numero limitato di linfonodi negativi (<12)

In tal caso, l'indicazione alla chemioterapia ripete quella per il colon, fatto salvo che durante il ciclo di radioterapia (solitamente somministrato a metà trattamento chemioterapico) si passi a monoterapia con fluoropirimidine.

La radioterapia postoperatoria viene somministrata secondo la sola modalità "*long course*" associata a chemioterapia concomitante (con fluoropirimidine).

Rispetto alla radioterapia preoperatoria la postoperatoria è gravata da una maggiore tossicità acuta e tardiva pertanto andrebbe valutata l'opportunità di utilizzare una tecnica IMRT.

20) TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV)

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato diidropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

MALATTIA METASTATICA RESECABILE

La resezione chirurgica delle metastasi epatiche può essere curativa in casi selezionati in cui è prevedibile una resezione R0..

In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio

- **malattia non resecabile radicalmente in prima battuta**: l'obiettivo del trattamento sistemico è quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza, ed in taluni casi di ottenere una resezione secondaria delle metastasi.

La scelta del trattamento avviene quindi in base a:

a. caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbilità);

b. caratteristiche della malattia (primitivo in sede sintomatico vs asintomatico, malattia aggressiva malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);

c. analisi mutazionali. Queste ultime, oltre a caratterizzare la neoplasia dal punto di vista biologico, sono fondamentali nella scelta dei farmaci biologici da associare alla chemioterapia (anticorpi monoclonali anti-EGFR, nei pazienti *RAS* wild-type e *BRAF* wild-type, ed anti-VEGF), anche nell'ambito di protocolli sperimentali.

Il trattamento del tumore primitivo in sede va valutato in base alla presenza di sintomi e alle caratteristiche degli stessi (sanguinamento vs ostruzione):

a. inizio immediato della chemioterapia (primitivo asintomatico)

b. resezione chirurgica (sanguinamento o ostruzione)

c. colostomiaderivativa (ostruzione)

d. posizionamento di stent metallico autoespandibile (SEMS, ostruzione).

Due metanalisi hanno dimostrato come il posizionamento di SEMS sia associato ad una minore mortalita' a 30 giorni, tempo di degenza e permanenza in terapia intensiva e minore intervallo per l'inizio della chemioterapia rispetto alla chirurgia. La scelta sul tipo di palliazione dei sintomi legati al primitivo va discussa in ambito multidisciplinare anche in relazione al tipo di trattamento previsto (in particolare utilizzo di farmaci antiangiogenetici

Nel caso di presenza di iperbilirubinemia associta a dilatazione delle vie biliari, la scelta tra drenaggio percutaneo o trattamento perendoscopico mediante stenting va discusso collegialmente e valutata in base alle possibilità di eseguire chemioterapia dopo decompressione della via biliare e alla aspettativa di vita.

MALATTIA METASTATICA NON RESECABILE

La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbilità), dall'associazione di queste con irinotecano od oxaliplatino, oppure dall'insieme di tutti e tre i citotossici.

- Per il quadro di malattia, le modalità di somministrazione dei trattamenti ed una più facile gestione in caso di supporto endovenoso domiciliare, viene proposto, ai pazienti con malattia avanzata, il posizionamento di un accesso venoso centrale tipo port-a-cath.
- Anche nella malattia metastatica non resecabile la scelta del trattamento avviene in base alle caratteristiche del paziente,della malattia e delle analisi mutazionali.
- Da diversi studi retrospettivi e da metanalisi degli stessi ,tuttavia, è emerso come sia importante correlare la scelta del trattamento anche in base alla sede del tumore :colon destro o sinistro.La terapia con anti EGFR-I in associazione a doppietta presenta scarsa efficacia in termini di OS a livello del colon dx,al contrario di quanto accade nel colon sinistro,Pertanto nel paziente con tumore del colon destro RAS wt il trattamento di prima linea può prevedere l'impiego di bevacizumab in associazione a dopppietta.
- Studi in corso sui 4 sottotipi molecolari (CMS) permetteranno in futuro di guidare la scelta dell'oncologo per personalizzare sempre di più la terapia,correlando sottotipo di CMS, trattamento biologico e sopravvivenza; i tumori con CMS2 e CMS 4 (presenti nel 50% dei tumori a destra) se trattati con anti EGFR hanno migliore PFS e sopravvivenza
- *Holch et al.The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer:a meta-analysis of first-line clinical trials EJC 2017*

- *Lenz HJ et al Impact of Consensus Molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer:result from CALGB/SWOG 80405(Alliance) JCO 2019*
- *Stintzing S et al Consensus molecular subgroups(CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE 3. Annals of Oncology 2019*

Gli **schemi di scelta della prima linea**prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base a giudizio clinico e profilo mutazionale (Allegato 10):

a. FOLFOX4 oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, acido folinico 200 mg/m2 giorno 1 e 25fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m2 giorno 1 e giorno 2 e 5FU 600 mg/m2 in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 12 cicli

a. **mFOLFOX6** (oxaliplatinoev 85 mg/m2 giorno 1, acido levofolinico e 5FU bolo ev 400 mg/m2 giorno 1, 5FU 2400 mg/m2 in ic per 46 ore) in associazione a **bevacizumab**5 mg/kg, in assenza di controindicazioni all'anti-VEGF, ogni 14 giorni;

a. **XELOX** (oxaliplatinoev 130 mg/m2 giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m2 bid per 14 giorni) in associazione a **bevacizumab**7.5 mg/kg,ogni 21 giorni;

a. **FOLFIRI** (irinotecan 180 mg/m2, acido levofolinico e 5FU bolo 400 mg/m2, 5FU 2400 mg/m2 ic 46 ore) in associazione a **bevacizumab**

5 mg/kg, ogni 14 giorni;

b. **FOLFIRI** in associazione a **cetuximab**(400 mg/m2 giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m2 giorno 8 del primo ciclo e dosi successive, oppure 500 mg/m2 ogni 14 gg), ogni 14 giorni;

c. **mFOLFOX6** in associazione a **cetuximab**(giorno 1, 8), ogni 14 giorni;

b. **mFOLFOX6** in associazione a **panitumumab**(6 mg/kg giorno 1), ogni 14 giorni;

c. **FOLFOXIRI** (oxaliplatino, irinotecan, 5FU ic 46 ore) eventualmente in associazione a **bevacizumab**, ogni 14 giorni;

d. **Capecitabina** 2000-2500 mg/m2 bid per 14 giorni, in particolare nei pazienti anziani o "fragili" alla VGM (vedi oltre), se possibile in associazione a **bevacizumab** 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni.

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

Dopo 4-6 cicli di trattamento (8-12 settimane) saranno ripetuti ematochimica completa con marcatori di malattia ed una rivalutazione strumentale con la medesima metodica utilizzata al

basale (preferibilmente una TC T/A con mdc) in base alla quale si deciderà il proseguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza.

La chemioterapia di combinazione dovrebbe essere somministrata per un massimo di 6 mesi.

Oltre i 6 mesi, a seconda dei casi e prevalentemente nei pazienti trattati con chemioterapia di combinazione, il trattamento può essere proseguito con una terapia "depotenziata" di **mantenimento**, generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale con la sola fluoropirimidina (combinazioni con bevacizumab). Nel caso di trattamento in combinazione con anti-EGFR il ruolo del mantenimento non è ancora ben stabilito, ma la chemioterapia può comunque essere sospesa nel caso di maltolleranza oggettiva e soggettiva mantenendo l'anticorpo fino a progressione (come da scheda tecnica).

Nel caso di progressione di malattia durante la terapia di mantenimento, sulla base della risposta precedentemente ottenuta, della sua durata ed in assenza di controindicazioni andrebbe attuata una **reinduzione**con il regime di combinazione che aveva precedentemente ottenuto un beneficio. **Il fallimento della strategia terapeutica di prima linea è costituito dalla progressione durante il regime di combinazione oppure dall'impossibilità di reindurre a causa di tossicità persistenti** (eg: neuropatia da oxaliplatino)

Dopo la progressione alla prima linea di terapia sistemica, se le condizioni cliniche lo consentono, il trattamento d'elezione è rappresentato dalla somministrazione di una doppietta di chemioterapia in associazione eventualmente ad un anticorpo monoclonale in base a:

-- comorbilità e profilo di tossicità;

-- trattamento sistemico somministrato in prima linea e risposta allo stesso;

-- istologia e profilo mutazionale di *RAS* e *BRAF*.

Il trattamento d'elezione a progressione può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (fluoropirimidine +/- irinotecan od oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito) eventualmente in associazione ad un anticorpo monoclonale. In II linea i pazienti potranno infatti ricevere un anticorpo anti-VEGF (bevacizumab o aflibercept) sino a progressione o tossicità intollerabile, indipendentemente dall'aver già ricevuto o meno bevacizumab in prima linea. Inoltre, se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di prima linea e se privi di mutazione di *RAS*, potranno ricevere in II e III linea di trattamento un anticorpo anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), sino a progressione o tossicità intollerabile.

In terza linea od oltre si sono resi disponibili **regorafenib o Trifluridina/Tipiracil (TAS 102)** che in studi clinici di fase III hanno dimostrato significativi miglioramenti della sopravvivenza rispetto al braccio placebo.Qualora possibile, va valutato ed incoraggiato in questo setting l'arruolamento nell'ambito di studi clinici.

Durante la prima o le successive linee di trattamento o nel corso della terapia di mantenimento, il **follow-up** clinico e radiologico è previsto ogni 2-3 mesi, al fine di poter iniziare precocemente una nuova linea di trattamento in caso di progressione di malattia.

Approcci loco-regionali palliativi

Nella malattia avanzata, disponiamo attualmente di diversi trattamenti loco-regionali con intento palliativo. **In casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare del singolo caso,** essi possono essere eseguiti in associazione o successivamente ai trattamenti standardizzati.

Pazienti con malattia epatica non operabile/resecabile possono essere candidati a trattamenti locoregionali qualora presentino i seguenti criteri:

-- resistenza alle terapie sistemiche standard

-- malattia prevalente epatica (> 80% del carico tumorale localizzato al fegato)

-- percentuale stimata di coinvolgimento epatico non superiore al 50%.

Essi comprendono:

-- termoablazione percutanea eco-guidata (radiofrequenza o microonde): pazienti che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni;

-- chemioembolizzazione(DEBIRI):l'infusioneintra-arteriosadiirinotecan,eseguitainregimediricoverodiDH,puòessereutilizzatacon successo in casi selezionati di pazienti pluritrattati e con metastasi limitate al fegato. Ad un mese circa dalla procedura sarà eseguita una rivalutazione radiologica e, in caso di risposta o stabilità di malattia, il trattamento potrà essere ripetuto;

--

radioterapiastereotassica:dipossibileutilizzonellamalattiaoligometastaticaepatica,polmonareelinfonodale,permettediindirizzare in una o poche frazioni una dose elevata di radiazioni ionizzanti direttamente su un definito volume tumorale;

-- radioterapia convenzionale: ha un ruolo prevalentemente nel controllo della sintomatologia correlata alle localizzazioni metastatiche ossee, polmonari, pelviche ocerebrali.

-- radio-chemioembolizzazione (SIRT): possibile utilizzo nella malattia esclusivamente localizzata a livello epatico e dopo fallimento di iniziali linee terapeutiche.

Protocolli sperimentali

Protocolli sperimentali clinici, nazionali ed internazionali approvati dal comitato di bioetica, che utilizzino nuovi farmaci chemioterapici/biologici o che valutino nuove strategie di trattamento, possono essere proposti sulla base dello stadio di malattia, delle caratteristiche biologiche della malattia e delle condizioni del paziente.

Pazienti anziani o "fragili"

Pazienti anziani o con comorbilità che ne condizionano pesantemente le capacità motorie e l'autonomia, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. In questi casi è possibile scegliere un trattamento monochemioterapico, generalmente una fluoropirimidina, o decidere di astenersi dal trattamento chemioterapico e cercare di impostare il miglior trattamento palliativo possibile. In tal senso, per i pazienti di età superiore ai 70 anni, alla prima visita in oncologia, viene proposta una **Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM),** attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alla comorbidità associata.

Nella pratica clinica il ruolo di scale abbreviate quale il **G(*eriatric*)8 è quello di screening dei pazienti meritevoli o meno di una VGM completa**

Bellera CA et al.Screening older cancer patients:first evaluation of the G8 Geriatric screening tool. Amm Oncol 2012

Soubeyran P et al Screening for vulnerability in older cancer patients:the ONCODAGE prospective multicenter cohort study PLoS 2014

G8 Strumento di Screening			
	Domande	**Possibili risposte**	**Punteggio**
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	**0**: grave riduzione **1**: moderata riduzione **2**: normale assunzione	.....
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	**0**: riduzione >3kg **1**: sconosciuta **2**: riduzione fra 1 e 3 kg **3**: non perdita di peso	.....
C	Movimento	**0**: letto o poltrona **1**: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire **2**: esce	.....
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	**0**: demenza o depressione severa **1**: demenza o depressione moderata/lieve **2**: non problemi psicologici	.....
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m^2)	**0**: BMI <19 **1**: BMI 19 - 21 **2**: BMI 21 - 23 **3**: BMI >23	.....
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	**0**: si **1**: no	.....
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	**0**: non buono **0,5**: ignoto **1**: buono **2**: ottimo	.....
	Età	**0**: >85 **1**: 80-85 **2**: <80	.....
	Punteggio totale (0-17)		.....

Note: Questo strumento di screening comprende 7 elementi di Mini Nutritional Assessment e l'età del paziente.
Punteggio: score >14 pz non a rischio ; score ≤14 pz a rischio

21) RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI

La resezione chirurgica delle metastasi va discussa in ambito multidisciplinare.

Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata un'indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 preceduta o meno da chemioradioterapia(in caso di ripresa da ca. del retto).

La metastasectomia R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo nei pazienti con CCR metastatico.

Metastasi epatiche

- **Metastasisincrone**:

Il paziente viene inviato al Team multidisciplinare.

- **Metastasimetacrone:**

Nei casi in cui si ritiene utile la biopsia del nodulo epatico, questa deve essere eseguita entro 7 gg. Il trattamento è deciso dal Team Multidisciplinare.

Pazienti con malattia limitata e resecabile

La situazione più frequente è rappresentata da metastasi epatiche sincrone. Gli aspetti da considerare in questi casi sono i criteri di resecabilità delle metastasi epatiche e il timing di resezione per tumore primitivo e metastasi.

Criteri di resecabilità

La malattia metastatica epatica è definita resecabile quando vi sono le seguenti condizioni.

1. Possibilità di ottenere un margine di resezione negativo.

2. Almeno due segmenti contigui con intatto afflusso portale e arterioso, deflusso venoso e drenaggio biliare.

3. Volume epatico residuo adeguato a mantenere una normale funzionalità. Il volume epatico residuo per ridurre al minimo il rischio di insufficienza epatica postoperatoria cambia in base alle condizioni di partenza. Per pazienti con normale parenchima e funzione epatica è sufficiente un volume di fegato residuo >20%; almeno il 30% in caso di danno epatico da chemioterapia (durata oltre 12 settimane); il 40% nei pazienti con fibrosi o cirrosi. In caso di epatectomie maggiori con fegato residuo inadeguato è utile l'embolizzazione portale che determina una ipertrofia

compensatoria del fegato controlaterale che andrà misurata dopo un mese con una rivalutazione del volume residuo.

4. Malattia extraepatica limitata e resecabile.

5. Progressione limitata dopo chemioterapia preoperatoria.

6. Condizioni generali del paziente che consentano un intervento di chirurgia maggiore.

Una volta definita la resecabilità delle metastasi, ogni volta possibile sarà preferibile una tecnica parenchymal-sparing. Confrontata con le epatectomie maggiori le resezioni parenchymal-sparing sono associate a una frequenza più bassa di complicanze e a un rischio più basso di insufficienza epatica. In caso di metastasi bilobari è efficace anche un trattamento combinato (resezione-ablazione). Questa strategia può evitare una resezione in due tempi che ha rischi più alti e fa risparmiare parenchima epatico. In base a queste considerazioni le tecniche parenchymal-sparing dovrebbero essere considerate quelle di primo approccio chirurgico a meno che l'anatomia o l'estensione della malattia non precluda questa tecnica.

Timing di resezione per tumore primitivo e metastasi

L'approccio tradizionale prevede la rimozione del tumore primario colorettale seguito da chemioterapia sistemica e successivamente la resezione della malattia metastatica. Questo ordine è ovviamente obbligato in caso di tumore primario sintomatico. In caso di tumore primario asintomatico e metastasi epatiche resecabili oltre all'approccio tradizionale vi sono altre due opzioni:

1. Chemioterapia neoadiuvante-Resezione delle metastasi epatiche-Resezione del tumore primario-Chemioterapia adiuvante.

2. Resezione simultanea del tumore primario e delle metastasi-Chemioterapia sistemica.

Non vi sono dati che dimostrano un chiaro vantaggio di una strategia sull'altra sia in termini di complicanze sia di sopravvivenza a 5 anni, per cui il Team Multidisciplinare dovrà tener conto di fattori relativi al singolo paziente (numero delle metastasi, necessità di una epatectomia maggiore, tumore primario del retto mediobasso).

Pazienti con malattia limitata non resecabile

Nel caso di tumore primario sintomatico l'ordine di trattamento può essere il seguente:

Resezione del tumore primario-Chemioterapia sistemica(2 mesi)-Rivalutazione delle metastasi per eventuale downstaging.

Nel caso di tumore primario asintomatico si deve iniziare con la chemioterapia con l'obiettivo di rendere la malattia resecabile. Ciò rende necessaria una rivalutazione periodica per decidere tra prosecuzione della chemioterapia (malattia che rimane non resecabile) e opzione chirurgica (downstaging che rende la malattia resecabile) (resezione delle metastasi epatiche-resezione del tumore primario).

In considerazione dell'efficacia delle moderne combinazioni chemioterapiche l'opzione chirurgica deve essere valutata in tutti i pazienti in cui la chemioterapia abbia ottenuto una riduzione di malattia che ne consenta l'exeresi. Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

Pazienti con malattia diffusa non resecabile, sintomatici.

Le linee-guida attuali limitano la resezione del tumore primario, prima della chemioterapia, ai pazienti sintomatici (dolore, emorragia, subocclusione) con finalità palliativa.

Pazienti con malattia diffusa non resecabile asintomatici

In questi casi l'approccio è di tipo medico con chemioterapia sistemica. Non è richiesta la resezione del tumore primario perchè più del 90% dei pazienti non presenterà complicanze durante la chemioterapia. Alcuni studi dimostrano un'aumentata sopravvivenza dopo resezione del tumore primario ma si tratta di studi con bias e inconclusivi per cui, in attesa di trials clinici randomizzati, è raccomandato, in accordo con le linee-guida, un approccio non operatorio.

Metastasi polmonari

La resezione chirurgica delle metastasi polmonari può rappresentare una ragionevole opzione con intento curativo, sia se costituiscono l'unica sede di secondarietà sia in casi altamente selezionati se concomitano altre sedi di metastasi, (purchè anche esse siano resecabili/trattabili con intento curativo), nell'ottica di un approccio multidisciplinare e previa discussione collegiale.

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo metastasectomia varia dal 25 al 40% in una piccola casistica. I risultati del Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari mostra che fra 653 pazienti trattati con chirurgia radicale la sopravvivenza globale è stata del 37% a 5 anni e del 22% a 10 anni con una sopravvivenza media di 41 mesi. In un'analisi multivariata l'intervallo libero da malattia (> o < di 36 mesi) ed il numero di metastasi (singolo verso multiplo) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti.

Indicazioni

In merito alla resecabilità si definisce quanto segue:

metastasi singola: resecabile purchè non imponga una pneumonectomia

Metastasi multiple (<10):

- unilaterali: resecabili purchè non impongano una pneumonectomia
- bilaterali: resecabili se fattibili resezioni atipiche o una lobectomia con risparmio di parenchima
- **linfonodi mediastinici positivi**: non costituiscono una controindicazione assoluta ma va valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.

In merito al timing della chirurgia si definisce quanto segue:

Metastasi polmonari sincrone:

il primo approccio dovrebbe essere chemioterapico, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile può essere presa in considerazione un approccio chirurgico

Metastasi polmonarimetacrone:

1) singola: chirurgia, seguita da:-solo controlli se ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo, - CT postoperatoria con FOLFOX/XELOX se non ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo
2) multiple: chemioterapia di combinazione secondo pratica clinica, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile à chirurgia

Tecnica operatoria

- TIPOLOGIA DI RESEZIONE:

Nella chirurgia delle metastasi, l'obiettivo della resezione è l'asportazione di tutto il carico di malattia presente pur prediligendo la preservazione della maggior quantità di parenchima polmonare per rendere possibile un'ulteriore resezione in futuro, in caso di recidiva locale.

È inoltre ormai consolidata l'associazione della resezione parenchimale alla linfoadenectomia sistematica in quanto la presenza di un coinvolgimento linfonodale è attestato come fattore prognostico negativo e poiché sia la TAC che la PET presentano ancora una bassa sensibilità nella rilevazione di malattia mediastinica, la stadiazione chirurgica rimane necessaria.

Per le forme periferiche la resezione a cuneo o atipica è la procedura di scelta mentre i tumori più grandi o localizzati centralmente possono richiedere il ricorso a resezioni anatomiche come le segmentectomie (da prediligere se fattibili) o le lobectomie. Il ricorso a resezioni più estese come

la bilobectomia e soprattutto la pneumonectomia deve essere considerato in casi eccezionali, quando risultano non praticabili tecniche di broncoplastica/angioplastica. Resezioni estese comprendenti parete toracica, diaframma, pericardio, atrio o vena cava possono essere eseguite in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare.

In alcuni casi, l'uso del laser fornisce la possibilità eseguire l'escissione di molteplici lesioni metastatiche anche centrali garantendo un maggior risparmio di parenchima polmonare rispetto alle tecniche tradizionali.

- VIE DI ACCESSO

VATS (Videoassistedthoracoscopic surgery): l'accesso miniinvasivo quando praticabile è preferibile per la riduzione del dolore post- operatorio e il migliore effetto estetico. Trova massima indicazione nei casi di lesioni periferiche permettendo oltre alla resezione polmonare anche l'esecuzione della linfoadenectomia sistematica. Tuttavia, alcuni autori criticano l'utilizzo della VATS nelle resezioni polmonari per patologia metastatica a causa dell'assenza della palpazione diretta del parenchima polmonare con conseguente impossibilità di localizzazione di tutte le lesioni metastatiche esistenti non evidenziate alle indagini preoperatorie a causa delle ridotte dimensioni.

Tuttavia, il miglioramento delle prestazioni radiologiche ha permesso un aumento della detenzione di lesioni metastatiche. Inoltre, può essere d'aiuto alla resezione toracoscopica il posizionamento pre-operatorio di markers di repere (fili guida, microspirali, marcatura con blu di metilene).

TORACOTOMIA: è l'accesso preferito da molti chirurghi per la possibilità di palpare accuratamente tutto il parenchima polmonare nei casi di noduli misconosciuti. Può essere monolaterale o bilaterale sequenziale per il trattamento delle lesioni bilaterali, nel qual caso cercando di eseguire approcci sparing-muscle per la riduzione della limitazione funzionale post-operatoria.

Paziente inoperabile

Nel paziente non candidabile a resezione per patologie concomitanti o inoperabilità tecnica ma nodulo singolo di dimensioni limitate può essere discussa collegialmente l'indicazione a trattamenti locoregionali (radioterapia stereotassica o termoablazione), che vanno comunque inquadrati come strategie di tipo palliativo non essendo disponibili dati di efficacia a lungo termine. Esame istologico del campione chirurgico di metastasectomia (allegato)

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 20 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa che necessitino di ricampionamento e/o di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche LKK

22) CARCINOSI PERITONEALE

Nel caso di riscontro intraoperatorio di carcinosi peritoneale isolata solo limitrofa al sito del primitivo è raccomandabile la resezione e la peritonectomia delle aree coinvolte dalla carcinosi secondo i dettami comuni per poi prevedere un second look dopo CT ad 1 anno.

In caso di carcinosi non limitrofa è raccomandabile solo una chirurgia palliativa o l'astensione chirurgica e l'invio del paziente a centri di terzo livello che, nel caso PCI index ≤20, possano candidare il paziente a trattamento multimodale di chemioterapia sistemica seguita da peritonectomia. Nel caso invece di carcinosi peritoneale con PCI index >20 il paziente sarà inviato a chemioterapia sistemica con rivalutazione chirurgica nel caso di risposta radiologica con down-grading del PCI a valori ≤20. I pazienti con tali condizioni possono essere candidabili a studi clinici.

23) CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita (AIOM documento di consenso, 2013).

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia. Dalla letteratura si evince che l'approccio palliativo precoce comporta benefici in tutti i parametri relativi alla qualità della vita, quali l'ansia, la depressione, il dolore e i sintomi, e migliora la sopravvivenza

La modalità organizzativa delle cure simultanee mira a garantire la presa in carico globale del paziente e della famiglia attraverso l'integrazione delle due équipe, quella oncologica e quella palliativa (di cui fa parte anche il medico di medicina generale), capace di garantire la continuità dell'assistenza, dall'ospedale al territorio.

I malati da avviare ad un programma di cure simultanee, per ciascun tipo di tumore, rispondono ai seguenti **criteri**:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di sintomi complessi
    - Dolore
    - Occlusioneintestinale
    - Denutrizione

- Distress psicologico

-- Necessità di ricevere cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un *ambulatorio di cure simultanee* presso l'U.O. di Oncologia, ove è in carico il paziente. Le figure professionali necessarie per il team di cure simultanee sono:

-- medico palliativista componente della rete di cure palliative,

-- l'oncologo medico che ha in cura il malato,

-- lo psicologo,

-- l'infermiere (che funge da case manager),

-- il nutrizionista,

-- il fisiatra.

Questi valutano i bisogni del paziente e condividono gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, attraverso le scale prognostiche disponibili.

Gli incontri prevedono l'utilizzo di un formato (vedi tabella 4) attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il *data base* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via valutati congiuntamente. Lo stesso*database*potràcostituirel'elementodiverificadelnumerodipazientipropostiperlecuresimultanee

Alla valutazione possono concorrere altri professionisti in base ai bisogni del malato. Auspicato il coinvolgimento del MMG. La continuità delle cure presso il domicilio viene garantito dalla rete di cure palliative e dal MMG.

I benefici attesi con l'applicazione del modello delle cure simultanee sono a vantaggio sia dei malati, attraverso un miglior controllo dei sintomi e una maggiore soddisfazione per le cure ricevute, che del sistema, attraverso una maggiore appropriatezza delle cure e dell'utilizzo delle risorse.

Alla visita sarà rilasciata documentazione per il MMG/nucleo di cure palliative domiciliari.

24) CURE PALLIATIVE

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti con carcinoma del colon retto in fase avanzata-terminale di malattia si raccomanda l'attivazione di un programma di **cure palliative esclusivo** con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono:

-- Terapeutico: esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte delmalato.

-- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky< 50.

-- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo medico. Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

Entrambe le decisioni vanno condivise all'interno del gruppo multidisciplinare.

I MMG, attraverso l'attivazione di specifiche modalità assistenziali (ADP; ADI; ADO) prendono in carico il paziente per la gestione domiciliare di un percorso di cure palliative con la collaborazione di figure specialistiche diverse, la cui disponibilità deve essere garantita anche al di fuori delle risorse professionali distrettuali.

Qualora il CEA fosse elevato alla diagnosi sarà ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo.

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi clinico-radiologici.

I MMG devono:

- ricevere una documentazione adeguata sulle scelte diagnostico-terapeutiche del Team Multidisciplinare e delle motivazioni che le hanno sostenute;
- essere dettagliatamente informati, anche con il supporto di schede dedicate, sulle terapie effettuate in corso di trattamenti chemio/immunoterapici, con particolare riferimento alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali/eventi avversi specifici e, in particolare, alle possibili interazioni farmacologiche che possano amplificare la tossicità delle terapie o, al contrario, ridurne l'efficacia;
- essere integrati nel programma di follow-up a breve e lungo termine, nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali del paziente e dei suoi familiari;
- poter accedere, in merito al programma di follow up clinico-strumentale, ad un canale dedicato di prenotazione per garantire la tempistica fissata dal programma stesso;
- poter comunicare, in ogni fase del percorso terapeutico, attraverso canali codificati e dedicati, con tutte le componenti del Team Multidisciplinare per la gestione di eventuali problematiche insorte (es. contatti e disponibilità di personale addestrato alla gestione ed alla prevenzione di problemi correlati a colostomia).

25) FOLLOW-UP

Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia ed il 95% entro i 5 anni, pertanto i controlli dovranno essere serrati: 4-6 mesi per i primi tre anni; 6 mesi nei due anni successivi.

Il protocollo di follow up prevede:

- Visita specialistica oncologica ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni sei mesi per i due anni successivi
- Visita specialistica chirurgica ogni 3 mesi per il carcinoma del retto, solo su indicazione clinica per il tumore del colon.
- CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successici
- Colonscopia: nei casi di colon indenne la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito a 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, qualora età e comorbidità non lo controindichino

- Tc Torace addome con mdc: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'età e del rischio
- Ecografia Addome e Rx Torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici;
- RM Pelvica: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.

Qualora il CEA fosse elevato alla diagnosi sarà ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo.

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi clinico-radiologici.

I MMG devono:

- ricevere una documentazione adeguata sulle scelte diagnostico-terapeutiche del Team Multidisciplinare e delle motivazioni che le hanno sostenute;
- essere dettagliatamente informati, anche con il supporto di schede dedicate, sulle terapie effettuate in corso di trattamenti chemio/immunoterapici, con particolare riferimento alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali/eventi avversi specifici e, in particolare, alle possibili interazioni farmacologiche che possano amplificare la tossicità delle terapie o, al contrario, ridurne l'efficacia;
- essere integrati nel programma di follow-up a breve e lungo termine, nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali del paziente e dei suoi familiari;
- poter accedere, in merito al programma di follow up clinico-strumentale, ad un canale dedicato di prenotazione per garantire la tempistica fissata dal programma stesso;
- poter comunicare, in ogni fase del percorso terapeutico, attraverso canali codificati e dedicati, con tutte le componenti del Team Multidisciplinare per la gestione di eventuali problematiche insorte (es. contatti e disponibilità di personale addestrato alla gestione ed alla prevenzione di problemi correlati a colostomia).

INDICATORI

INDICATORI PER CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1.Report di Adenoma Detection Rate (ADR) per centro	Diagnosi	ACG/ASGE	25 % m 15 % f Età media di rischio> 50 anni	Indicatore di qualità della colonscopia
2.% di pazienti con CEA pre-intervento	Stadiazione	Lineeguida AIOM 2018	>90% deipz	Marcatore di malattia
3. % di pazienti sottoposti a TC torace/addome nel mese precedente l'intervento	Stadiazione	Lineeguida AIOM 2018	>90% deipz	Adeguatezzadellastadiazione
4.Tempo da referto positivo di biopsia a intervento <30giorni	Intervento chirurgico	Letteratura	>90% deipz	Appropriatezza tempo intervento
5.Numero di linfonodi valutati>12*	Stadiazione/ intervento	Lineeguida AIOM 2018	>80% deipz	Adeguatezzalinfoadenectomia e Istopatologia
6. % pazienti che hanno avuto un ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Trattamento	Pareredegliesperti	<10%	Qualitàdell'intervento
7. % pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dal primo intervento	Trattamento	Pareredegliesperti	<10%	Qualità del primo intervento
8. % mortalità entro trenta giorni dall'intervento	Trattamento	AGENAS	<= 3% (elezione) <= 10% (urgenza)	Qualità del primo intervento
9. Durata media degenzadopo l'intervento	Trattamento	Pareredegliesperti	<= 12 giorni	Qualità del primo intervento
10.Tempo da intervento a inizio chemioterapia adiuvante < 8 settimane°	Trattamento	LG AIOM 2018	> 90%	Appropriatezzainiziotrattamento
11.% di pz metastatici con stato mutazionale di RAS	Diagnosi/terapia	LG AIOM 2018	> 80%	Appropriatezzadelladiagnosimolecolare

12. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
13.% pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso*	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
14.% di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso*	Trattamento	Letteraturadocumentoregionale	Audit regionale 2013 < 10% deipazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita
15.Pz presi in carico dal GMD (calcolato rispetto al numero complessivo di pz con diagnosi di CCR)	Diagnosi	Linee Guida AIOM 2018	>90%	Qualità

INDICATORI SPECIFICI PER CARCINOMA DEL RETTO

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % di pz con carcinoma localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) che hanno ricevuto terapia neoadiuvante	Trattamento	Lineeguida AIOM 2018	>90%	Appropriatezzaterapeutica
2.Tempo tra centratura e inizio radioterapia neoadiuvante<20 giorni	Trattamento	Pareredegliesperti	>90%	L'indicatoreconsente di determinarequantipziniziano la terapia in un intervallo di tempo non adeguato

ALLEGATI

ALLEGATO 1: DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADENOMA CANCERIZZATO

Questo documento si riferisce ai criteri di diagnosi istologica delle lesioni precancerose colo-rettali (escluse le lesioni precancerose in sindromi genetiche).

Il carcinoma colo-rettale (CCR) "sporadico" origina da lesioni displastiche rilevate (nella maggioranza dei casi), o piane.

Il polipo è una lesione rilevata sul piano mucoso. Il profilo (macroscopico) del polipo rispetto alla sua base di impianto distingue i polipi in:

a) peduncolati; b) sessili.

Le lesioni polipoidi sono istologicamente/biologicamente categorizzate in: a) neoplastiche, b) non-neoplastiche.

La definizione di "adenoma" si fonda sulla natura etimologicamente "neoplastica" della popolazione ghiandolare. Esistono lesioni adenomatose polipoidi (sessili o peduncolate) e piane. Gli adenomi sono, per definizione, polipi neoplastici.

Gli adenomi sono il target dei progetti di prevenzione secondaria del CCR. Le lesioni adenomatose rilevate (polipi) sono il target elettivo (non il solo) dell'esame endoscopico.

I criteri diagnostici sotto elencati si riferiscono all'esame istologico di lesioni adenomatose completamente escisse. La resezione *piecemeal*delle lesioni adenomatose (polipoidi o piane) compromette/limita la valutazione della maggioranza delle variabili istologiche sotto elencate e, in ogni caso, non consente di valutare la completezza dell'escissione.

Adenoma convenzionale

Gli adenomi convenzionali del grosso intestino sono lesioni mucose (piatte o polipoidi), costituite da ghiandole displastiche/neoplastiche. L'esame istologico fornisce elementi utili e necessari al follow-up e al trattamento dei pazienti (dimensioni, architettura della lesione, grado di displasia, condizioni del margine di exeresi).

La polipectomia endoscopica è la procedura chirurgica che più di frequente asporta lesioni endoluminali colo-rettali ed è una procedura che mette in relazione due professionisti ad alto grado di integrazione: l'endoscopista, che dell'atto diagnostico rappresenta l'occhio macroscopico, ed il patologo, che ne è invece l'occhio microscopico.

- Pertanto il campione endoscopico deve pervenire al patologo, oltre che accompagnato dai normali riferimenti anagrafici e delle rilevanti notizie anamnestiche, **necessariamente** integrato di:Sede del polipo
- Dimensioni

- Caratteristiche dell'impianto (peduncolato, semipeduncolato, sessile)
- Tipo di asportazione (en bloc, piecemeal, escissione mucosale, dissezione sottomucosa)
- Eventuali lesioni mucosali associate (altre lesioni polipoidi non resecabili, patologie di aspetto infiammatorio ...)

L'esame istologico delle lesioni polipoidi del colon-retto deve accertare:

- il tipo istologico del polipo (adenomatoso, serrato, amartomatoso, infiammatorio...)
- se di tipo adenomatoso:
  - caratteristiche dell'impianto (peduncolato, privo di peduncolo, base di impianto retratta)
  - aspetto architetturale: Tubulare: presenza di tubuli superiore all'80%, Villoso: presenza di villi superiore all'80%, Tubulo-villoso: presenza di entrambe le componenti inferiori all'80% o con una componente villosa di almeno il 20%
  - grado della displasia:

☐ Displasia di basso grado(comprende la displasia lieve e moderata; è assimilabile alla neoplasia mucosa di basso grado della classificazione di Vienna). Lesione adenomatosa con architettura monotona, prevalentemente costituita da tubuli poco ramificati, con nuclei sigariformi, raramente nucleolati. La displasia coinvolge gli epiteli di superficie.

☐ Displasia di alto grado ([sinonimi: displasia grave o severa] assimilabile alla neoplasia intra-mucosa di alto grado della classificazione di Vienna, che comprende le categorie 4.1: adenoma con displasia di alto grado; 4.2: carcinoma non-invasivo, *in situ*; 4.3: sospetto per carcinoma invasivo (i.e infiltrante la lamina propria); 4.4: carcinoma intra-mucoso [pTis sec TNM]). Lesione adenomatosa con alterazioni di alto grado della architettura ghiandolare e della citologia dei colociti. Il pattern architetturale è complesso (ramificazioni, dilatazioni, ghiandola-in-ghiandola (i.e. aspetti cribriformi), proliferazione intra-ghiandolare (*papillarytufting*), aree solide con ghiandole strettamente addossate (*back to back*). I nuclei non sono polarizzati, sempre di dimensioni aumentate, arrotondati (perdita delcontornosigariforme) e nucleolati, con cromatina irregolare, numerose mitosi atipiche e frequenti corpi apoptotici. Il numero di *globetcells*e la muciparità sono pressoché significativamente diminuite (pattern atipici e retro-nucleari). La displasia coinvolge gli epiteli di superficie. Per la diagnosi di displasia di alto grado sono richieste 1-2 ghiandole con le caratteristiche cito-morfologiche e architetturali descritte. Utile l'esame seriato dei campioni istologici.

  - status del margine di resezione endoscopica. I margini di exeresi della lesione adenomatosa sono valutabili **esclusivamente** nei casi di resezione "one piece" della lesione adenomatosa/polipoide). La valutazione del margine di exeresi è particolarmente importante nelle lesioni displastiche di alto grado. Possono costituire elementi di limitazione interpretativa le alterazioni elettro-meccaniche (secondarie alla procedura di exeresi) e/o la retrazione della base di impianto

- l'eventuale cancerizzazione e, in questo caso:
  - graduare il rischio (alto, basso) di malattia residua

Le lesioni adenomatose piane (*flat adenoma*) possono essere refertate secondo WHO 2010:

- ☐ neoplasia intra-epiteliale di basso-grado (adenoma con displasia di basso grado);
- ☐ neoplasia intra-epiteliale di alto-grado (adenoma con displasia di alto grado);
- ☐ carcinoma intra-mucoso (limitato alla lamina propria)

Adenocarcinoma in adenoma

Il cosiddetto adenoma cancerizzato consiste nell'inequivocabile superamento della muscolarismucosae con infiltrazione neoplastica della sottomucosa. La cancerizzazione deve essere differenziata dalla cosiddetta pseudoinvasione che non conferisce carattere di malignità alla lesione adenomatosa e consiste in un passivo prolasso di ghiandole adenomatose nella sottomucosa per meri fenomeni meccanici.

Caratteri distintivi della pseudoinvasione:

- le ghiandole del focolaio di pseudoinvasione mostrano la medesima morfologia di quelle residenti nella sovrastante mucosa
- le ghiandole del focolaio di pseudoinvasione si 'trascinano' il normale stroma della lamina propria durante il prolasso in sottomucosa
- emorragia nello stroma e macrofagi conteneti pigmenti eminici spesso testimoniano il meccanismo traumatico di torsione che sta alla base dello scivolamento passivo delle ghiandole nella sottomucosa

Caratteri distintivi della cancerizzazione vera:

- gli aspetti morfologici del focolaio di infiltrazione differiscono in maniera brusca e marcata da quelli delle ghiandole del comparto superficiale
- lo stroma mostra modificazioni in senso desmoplastico
- si può osservare dispersione di singole cellule neoplastiche nello stroma

Non sempre la distinzione è agevole ed un contributo a chiarire i casi dubbi può essere fornito dal ricorso a sezioni seriate e a immunocolorazione della muscolarismucosae con anticorpi muscolo specifici.

L'adenoma cancerizzato costituisce la fase iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale (TNM-pT1) ed ha potenziale metastatico variabile tra 8%-37%.

La strategia terapeutica a valle della diagnosi di adenocarcinoma in adenoma si fonda sui seguenti parametri morfologici sotto elencati:

- **Grado di malignità della componente adenocarcinomatosa** a) Basso-grado (G1-G2); b) Alto-grado (G3-G4).

- **Embolizzazione neoplastica linfatica/venosa** assente/presente

- **Budding tumorale** cellule tumorali isolate/disperse (piccoli clusters con meno di 5 cellule) in corrispondenza del fronte di avanzamento della neoplasia: a) Assente (< 5 focolai valutati a 20X); b) basso-grado (< 9 focolai a 20x); c) alto-grado (≥10 focolai a 20x).

- **Status del margine di exeresi endoscopica** a) non-infiltrato b) infiltrato (epiteli neoplastici a ≤ 1 mm dal margine; compresi entro la banda di termocoagulazione o a ≤ 1 mm dalla banda).

Si assume che sia definito a **alto rischio di progressione** un adenocarcinoma-in-adenoma caratterizzato da almeno uno dei parametri "sfavorevoli" sopra elencati.

Micro-stadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata Livello di infiltrazione del peduncolo secondo Haggitt:

- Livello 1 (infiltrazione della sottomucosa limitata alla testa del polipo);

- Livello 2 (infiltrazione del collo del polipo);

- Livello 3 (infiltrazione dell'intero peduncolo);

- Livello 4 (infiltrazione del peduncolo fino alla sottomucosa che costituisce la base di impianto)

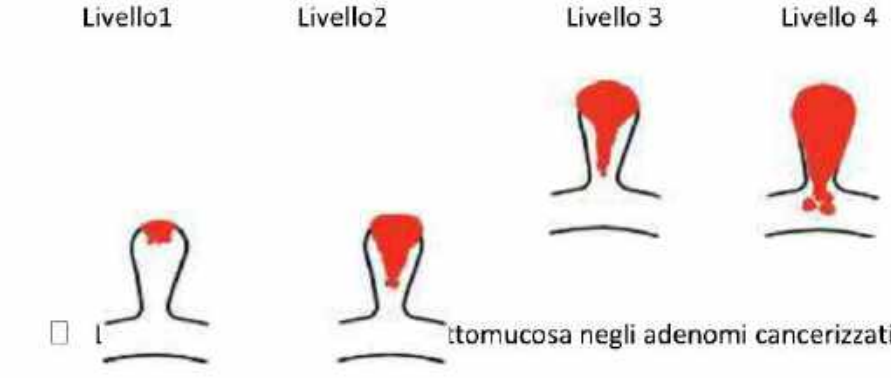
Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo Kikuchi:

- Sm1 (infiltrazione del terzo più superficiale della sottomucosa)

- Sm2 (infiltrazione del terzo medio della sottomucosa)

- Sm3 (infiltrazione del terzo più profondo della sottomucosa)

- Livello di infiltrazione del peduncolo secondo Haggitt:



- Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo Kikuchi :

Sm1 Sm2 Sm3

Lesioni polipoidi serrate

La definizione di lesioni polipoidi serrate comprende uno spettro di lesioni polipoidi (prevalentemente sessili) morfologicamente accomunate dal profilo serrato delle

strutture ghiandolari. Il polipo iperplastico (= polipo non-neoplastico) è caratterizzato da un profilo ghiandolare serrato ristretto alla porzione superiore della struttura ghiandolare. L'adenoma serrato (= polipo neoplastico) è caratterizzato da estensione del profilo ghiandolare serrato a tutta la struttura ghiandolare, con espansione del compartimento proliferativo. La categoria degli adenomi serrati include diverse varianti morfologiche (adenoma/polipo serrato sessile, adenoma serrato tradizionale).

Polipo iperplastico (il polipo iperplastico è una lesione polipoide non-neoplastica)

Il polipo iperplastico è costituto da cripte allungate e profilo serrato limitato al ⅓ superiore dello spessore mucoso. La popolazione epiteliale non differisce da quella normale (il grado di mucosecrezione degli epiteli è variabile, ma sempre evidente). Varianti morfologiche: i) micro- vescicolare; ii) ricco in *gobletcells*; iii) povero di mucine (le specifiche concernenti le varianti non sono strategiche).

La maggioranza dei polipi iperplastici è di dimensioni ≤ 5 mm. I polipi iperplastici prevalgono nel segmento sigmoido-rettale e possono essere multipli.

Adenoma/polipo serrato sessile

Prevale nel colon destro. Il profilo serrato delle ghiandole si estende dalla superficie alla base. È caratterizzato da configurazione ghiandolare a "T-rovesciata" o a "L-rovesciata", con ramificazione e dilatazione delle cripte. Le mitosi si estendono per tutta la lunghezza della ghiandola (possibile l'uso di

K67 per evidenziare la topografia dell'attività proliferativa, che è spesso asimmetrica nei due versanti del profilo ghiandolare). La presenza di displasia architetturale ne giustifica la classificazione tra i polipi neoplastici (= lesione precancerosa).

Adenoma serrato tradizionale

Prevalente localizzazione nel colon distale. Ha struttura villosa complessa, con diffuso profilo ghiandolare serrato. A differenza dell'adenoma/polipo serrato sessile, l'adenoma serrato tradizionale è caratterizzato da displasia citologica di tipo "tradizionale" (basso-grado o alto-grado (confronta descrizione della displasia nell'adenoma convenzionale).

Refertazione adenomi convenzionali

Sede e numero	
Dimensioni del polipo	
Aspettomacroscopico	
Aspettomicroscopico (architetturale)	
Grado di dysplasia	
Valutazione dei margini in polipi > a cm. 0,5 di diametro	Segnalare i motivi che impediscono la valutazione del margine (dimensioni< 0,5 cm., orientamento non corretto, frammentazione del campione, ...)

Refertazione adenoma cancerizzato

		LEGENDA
Grado istologico di malignità	@	Basso grado (G1/G2)/Alto grado (G3/G4)
Invasionevascolare/linfatica	@	Assente / Presente
Budding tumorale	@	Assente / Basso grado / Alto grado
Margine di exeresi (profondo/laterale)	@	cm o micron
Rapportoadenoma/carcinoma	@	%adenoma *versus* %adenocarcinoma

Livello di infiltrazione del peduncolo	@	Criteri diHaggitt
Livello di infiltrazione della sottomucosa	@	Criteri diKikuchi
RISCHIO DI PROGRESSIONE NEOPLASTICA	@	Basso *versus* Alto rischio di progressione

ALLEGATO 2: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON

* neoadiuvante: valutazione risposta alla chemioterapia, precedente a resezione di metastasi

ESAME	SCREENING	STADIAZIONE	DOPO CT NEOADIUVANTE *	DURANTE CT	FOLLOW-UP
Sangueocculto fecale	SI	-	-	-	-
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Clismaopaco	-	In paz. selezionati	-	-	-
TC tor + add completo mdc	-	SI	SI	SI	SI (secondo tempi previsti)
CEA	-	SI	SI	SI	SI
Ecografiaepatica	-	In paz. selezionati	-	-	SI (secondo tempi previsti)
RM con mdc epatospecifico	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. selezionati

ALLEGATO 3: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL RETTO

ESAME	SCREENING	STADIAZIONE	DOPO CT/RT NEO-ADIUVANTE	DURANTE CT	FOLLOW-UP
Sangue occulto fecale	SI	-	-	-	-
RM pelvi*	-	SI	SI	-	-
Ecografia endorettale	-	SI	se indicata	SI	Si
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Clisma opaco	-	casi selezionati	-	-	-
TC tor + add complete mdc	-	SI	SI	SI	SI (secondo tempi previsti)
CEA	-	SI	SI	SI	Si
Ecografia epatica	-	In paz. selezionati	-	-	SI (secondo tempi previsti)
RM con mdc epatospecifico	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. Selezionati

Tecnica d'esame della Colonscopia virtuale

Un giorno prima dell'esame si esegue una pulizia intestinale con lassativi e una marcatura dei residui fecali con 250 ml di soluzione al 2,1% di bario

La distensione intestinale viene effettuata con pompe di insufflazione automatiche di CO2 o in loro assenza con aria atmosferica e pompe manuali. La distensione intestinale viene valutata sullo scannogramma di centraggio

L'esame deve essere eseguito con apparecchiatura multi-detettore (≥ 16 strati) con una collimazione di 1,5 mm, intervallo di ricostruzione di 1 mm, 120 KVp e una corrente fissa di 50-75 mAs o modulata di 30-300 mA del tubo.

Sono eseguite due scansioni una con il paziente in decubito supino e l'altra con il paziente in decubito prono.

La refertazione dell'esame deve descrivere i reperti riscontrati secondo il sistema di classificazione **C-RADS** elaborata dal Working Group on Virtual Colonoscopy che prevede:

C0: studio non adeguato/necessario confronto con esame precedente. Una preparazione insufficiente può non consentire la visualizzazione di lesioni ≥ 1 cm a causa della presenza di residui fecali. Una inadeguata insufflazione causa il collasso di uno o più segmenti intestinali che non possono essere valutati

C1: colon normale o lesioni benigne. Si consiglia un controllo di routine (ogni 5-10 anni). Non sono evidenti anormalità del colon e polipi ≥ 6 mm. Possono visualizzarsi patologie benigne come il lipoma, il diverticolo invertito e il diverticolo.

C2: polipo di dimensioni intermedie o reperti indeterminati. Si consiglia a secondo dei fattori di rischio individuali controllo con colonscopia virtuale a 3 anni o colonscopia. Le dimensioni dei polipi rilevati varia da 6 a 9 mm, di numero < 3.

C3: polipo o probabile adenoma avanzato. Si consiglia colonscopia. I reperti sono rappresentati da un polipo di dimensioni ≥ 10 mm o da 3 polipi di diametro da 6 a 9 mm.

C4: massa colica, probabilmente maligna. Si consiglia valutazione chirurgica. I reperti sono rappresentati da una lesione che altera il lume intestinale o mostra una invasione extra-colica.

Requisiti per l'acquisizione della RM

Apparecchiatura

La RM deve essere eseguita preferibilmente con apparecchiatura da 1,5 tesla o 3 tesla con bobina di superficie esterna. Sono considerate valide le apparecchiature non al di sotto di 1 tesla.

Preparazione del paziente

La pulizia intestinale, il moderato riempimento del retto con clistere di mezzo di contrasto, gel o acqua e l'uso di spasmolitici rappresentano dei presidi utili ma non raccomandati di routine

Sequenze e piani si scansione

Il protocollo base deve includere almeno sequenze 2D T2-pesate ad alta risoluzione, senza soppressione del tessuto adiposo, nei tre piani dello spazio e almeno una sequenza DWI-pesata (con valori massimi del b-value ≥ 800). L'utilizzo di sequenze 3D T2-pesate ad alta risoluzione èauspicabile ma non raccomandato di routine

La valutazione delle sequenze DWI-pesate comprese le mappe ADC deve essere valutato principalmente in modo qualitativo

Misurazioni quantitative dell'ADC non sono richieste di routine

L'imaging in DWI è raccomandato per la ristadiazione dopo trattamento (yT-stage)

Le sequenze T1-pesate (senza e con mezzo di contrasto) e le sequenze contrastografiche dinamiche non sono raccomandate di routine

Lo spessore di strato deve essere ≤a 3 mm

Il campo di vista (Field of-view / FOV) per la valutazione del T deve comprendere la parete pelvica con la fascia mesorettale mentre per la valutazione del parametro N deve essere più ampio per la valutazione delle principali stazioni linfonodali pelviche e deve andare dalle creste iliache al di sotto dell'ischio

I piani di scansione coronale e assiale devono essere rispettivamente paralleli e perpendicolari all'asse del tumore

Nei tumori distali le scansioni coronali devono essere parallele al canale anale e devono includere le relazioni tra il canale anale e il tumore

Avvertenze per la refertazione

<u>Richiami anatomici</u>

Il retto viene diviso anatomicamente in tre segmenti (superiore, medio ed inferiore) ed in una parte intraperitoneale ed una extraperitoneale. I tre segmenti sono in genere considerati di uguale lunghezza (4-5 cm) e sono approssimativamente separati da 3 pliche interne o valvole di Houston: la superiore e l'inferiore a sinistra ed una mediana a destra; quest'ultima, anche nota come plica di Kouhlraush, è la più costante e corrisponde alla riflessione anteriore peritoneale. Radiologicamente, la riflessione peritoneale è riconoscibile all'esame RM, in un piano sagittale, come sottile linea ipointensa che dalla cupola vescicale si estende posteriormente al di sopra delle vescicole seminali nell'uomo e all'angolo utero-cervicale nella donna sino a raggiungere la parete anteriore del retto a circa 9-11 cm dalla rima ano-cutanea e circa 7-8 cm dall'orifizio anale interno. La parete posteriore del retto è tutta extraperitoneale non esistendo, posteriormente, alcun rivestimento peritoneale. Il

retto superiore è intraperitoneale nelle sue pareti laterali ed anteriore. Il retto medio è prevalentemente extraperitoneale, ma può essere parzialmente intraperitoneale nella sua parete anteriore se la riflessione del Douglas è bassa, mentre, il retto inferiore è tutto extraperitoneale.

Stadiazione

Nella refertazione della stadiazione bisogna considerare alcune condizioni particolari:

La presenza di strie nel tessuto adiposo mesorettalesono un segno equivoco che può indicare sia uno stadio T2 che uno T3

La fascia mesorettale è considerata "coinvolta" se la distanza tra la fascia e il tumore è ≤ 1 mm

Quando il tumore mostra delle strie nella fascia mesorettale, la fascia deve essere considerata coinvolta

Un tumore che interessa la fascia mesorettale deve essere considerato un tumore T3 e non un T4

Un'invasione al di sopra del livello della riflessione peritoneale (sul versante anteriore) deve essere considerato a rischio per una invasione peritoneale piuttosto che per quella della fascia mesorettale

Un tumore che invade il pavimento pelvico o le strutture muscolari pelviche deve essere considerato un tumore T4

Un tumore che si sviluppa nei muscoli dello sfintere anale interno deve essere considerato un tumore T3 e non un T4

Ristadiazione dopo terapia neoadiuvante

La rivalutazione in RM dovrebbe essere eseguita fra 6 e 8 settimane dal termine del trattamento preoperatorio.

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

- la riduzione dimensionale della neoplasia (la riduzione volumetrica dell'80% ha un alto valore predittivo positivo di downstaging);
- la riduzione dell'intensità di segnale indica la sostituzione del tessuto neoplastico da fibrosi;
- la non riconoscibilità di residuo, con normale bi-stratificazione della parete rettale, indica la risposta completa;
- l'aumento dell'intensità di segnale del residuo, che diventa da moderatamente iperintenso all'esame pre-terapia a marcatamente iperintenso nella ristadiazione, con intensità di

segnale maggiore al tessuto adiposo del grasso perirettale, indica la presenza di laghi di muco non presenti nello staging radiologico iniziale;

- l'assenza di modificazione della moderata iperintensità di segnale del residuo indica la persistenza di malattia;
- le sequenze in diffusione aiutano a differenziare la fibrosi-infiammazione dal residuo neoplastico ed hanno elevata specificità nell' evidenziare il residuo neoplastico come tessuto iperintenso ad elevata cellularità e quindi, a definire lo stadio T;
- la ricomparsa di un piano di clivaggio di tessuto adiposo tra il tumore e la fascia mesorettale è espressione della sparizione del coinvolgimento della fascia;
- la presenza di strie tumorali nella fascia mesorettale è un segno equivoco che può o meno indicare un persistente coinvolgimento della fascia.

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

Il criterio dimensionale >5 mm è un criterio consigliato nella ristadiazione come soglia per considerare linfonodi residui come linfonodi neoplastici.

*** Requisiti di qualità di RM pelvica per stadiazione di pazienti affetti da carcinoma del retto**

Requisiti di base:

- Macchina ad alto campo 1-1,5 Tesla

- Adeguata preparazione intestinale del paziente (clistere evacuativo).

- Insufflazione di aria in ampolla prima dell'inizio dell'esame.

- Acquisizione di sequenze multiplanari ponderate in T2 senza e con saturazione del grasso, T1 in condizioni di base e dopo infusione e.v. di mdc paramagnetico ed in diffusione.

- Zona utile per le immagini ("Field of view", FOV) checomprenda le aliiliache e 3 cm dopo la sinfisipubica.

<u>Formato standard di refertazione</u>:

Valutazione del tumore primitivo -T

Tessuto solido rettale:

Organi/ Strutture limitrofe coinvolti:

Spessore massimo sul piano assiale (mm):

Estensione craniocaudale (mm):

Distanza di T da giunzione retto-anale (mm):

Margine circonferenziale (mm):

Massima estensione extramurale (mm):

Gettoni tumorali:

Distanza dagli elevatori (mm):

Valutazione dei linfonodi- N

Numero e dimensioni dei linfonodi nel mesoretto di destra e di sinistra; Numero e dimensioni dei linfonodi in sede inguinale o otturatoria.

Valutazione delle metastasi-M

Conclusioni radiologiche: cT…. N…. M….

ALLEGATO 4: FORMAT DA UTILIZZARE PER DISCUSSIONE CASI CLINICI NELLE RIUNIONI MULTIDISCIPLINARI E NELL'AMBULATORIO DI CURE SIMULTANEE

#	DATA	NOME	COGNOME	DATA DI NASCITA	SINTESI CLINICA	MEDICO REFERENTE	DECISIONI
1							
2							
3							
4							

ALLEGATO 5: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD NEL SETTING CA. RETTO NEOADIUVANTE

	TRATTAMENTO PRE-OPERATORIO	
Ca retto loc. avanzato (cT3N0 o qualsiasi T e N+)	**CAPECITABINA** 825 mg/mq bid per tutta la durata della RT (6 settimane circa)	**RT** concomitante 45-50.4 Gy in 25/28 frazioni
	5-fluorouracile 225 mg/m2/die ic protratta per tutta la durata della RT (6 settimane circa)	
	A seguire chirurgia dopo 6-8 settimane	

ALLEGATO 6: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA

1. **Definizioni**

1.1. Con la dizione "valutazione anestesiologica" si intende il processo di approfondimento clinico e di previsione organizzativa che precede l'atto anestesiologico per procedure diagnostiche e/o terapeutiche.

Diversa è la valutazione del rischio, per la quale va bilanciato lo stato basale del paziente con l'entità della procedura programmata e il tipo di anestesia necessaria.

1.1. La valutazione anestesiologica è un atto medico, compiuto da specialisti e comprenderla pianificazione di eventuali indagini diagnostiche e/o provvedimenti terapeutici, la definizione della condotta anestesiologica, la previsione di eventuale terapia antalgica e la programmazione della gestione perioperatoria. Parte integrante della valutazione anestesiologica è un'adeguata informazione del paziente con l'acquisizione del relativo consenso.

1.1. La valutazione anestesiologica coordina e conclude un più articolato processo di "valutazione multidisciplinare".

Valutazione clinica basale

1.1. La scelta e la condotta dell'atto anestesiologico sono di esclusiva competenza del medico anestesista, che decide la tecnica di anestesia e la preparazione alla procedura, in funzione della propria valutazione e della procedura programmata.

1.1. Sulla base dei dati clinici raccolti, il medico anestesista può ritenere controindicata l'anestesia, o decidere di posticipare la procedura diagnostico-terapeutica. In tal caso deve informare il medico richiedente e il paziente, oltre a riportare in cartella clinica le motivazioni.

1.1. Un'accurata valutazione anestesiologica è raccomandata prima di ogni procedura diagnostico-terapeutica per la cui esecuzione è richiesta una prestazione anestesiologica.

1.1. Sulla base della consultazione della documentazione clinica, delle indagini eseguite, dell'esame obiettivo e sulla raccolta dell'anamnesi, si devono considerare le opzioni possibili riguardo alla premedicazione, alla tecnica di anestesia e alla eventuale terapia antalgica, alla necessità di monitoraggio clinico-strumentale particolare durante la procedura e all'opportunità di assistenza specialistica al termine della procedura. L'indagine anamnestica e l'esame obiettivo devono essere mirati ad evidenziare patologie e trattamenti farmacologici in atto o pregressi che possano interferire con l'anestesia, con particolare riguardo alla risposta soggettiva e dei familiari ai farmaci dell'anestesia. L'esame obiettivo deve anche ricercare eventuali anomalie che potrebbero ostacolare le manovre anestesiologiche.

1.1. La richiesta di valutazione anestesiologica per procedura in elezione deve essere avanzata dal medico richiedente in tempi tali da consentire al medico anestesista un approfondito esame e l'espletamento di ulteriori indagini diagnostiche, visite specialistiche o particolari modalità di preparazione del paziente.

1.1. Si auspica lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano l'effettuazione dell'intera valutazione multidisciplinare in regime ambulatoriale (procedure di prericovero), ad una distanza di tempo dall'intervento congrua per l'esecuzione di eventuali indagini integrative, al fine di ridurre i tempi di degenza e ottimizzare la programmazione delle procedure elettive.

I dati anamnestici e clinici, raccolti nel corso della visita, devono essere registrati con data e firma del medico.Laraccolta dell'anamnesiel'esameclinicodiminoriedinabilidevonoessereeseguitiinpresenzadeigenitoriodeltutore.Ladecisionedieseguireesamidi laboratorio, indagini strumentali o visite specialistiche supplementari prima di procedure diagnostico-terapeutiche richiedenti l'intervento di un medico anestesista deve essere presa dal medico anestesista stesso caso per caso.

Esami e altre indagini preliminari a procedure diagnostico-terapeutiche per la valutazione del rischio

1.10. Elettrocardiogramma (ECG) - La letteratura non è in grado di dimostrare alcuna associazione tra l'esecuzione dell'ECG e prevalenza di complicanze anestesiologiche (evidenza: inconcludente).

1.1. Valutazione cardiologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita cardiologica a test non-invasivi o invasivi. La letteratura non riporta l'effetto di ciascuna di queste indagini sull'esito per il paziente (evidenza: insufficiente); non è in grado di determinare se la combinazione di alcuna delle indagini non-invasive o invasive sia efficace nel ridurre complicanze anestesiologiche o richieste perioperatorie di strutture o servizi supplementari non pianificati (evidenza: inconcludente).

1.1. Radiografia del torace - La letteratura non riporta univoca relazione tra l'esecuzione di radiografia del torace prima di una procedura diagnostico-terapeutica e l'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.1. Valutazione pneumologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita pneumologica a test non-invasivi o invasivi, passivi o da sforzo, quali polsoossimetria, spirometria statica e dinamica, emogasanalisi arteriosa. La letteratura non è in grado di determinare se esista alcun effetto di tale valutazione sull'esito per il paziente (evidenza:inconcludente).

1.2. Esami ematochimici - La letteratura non è adeguata per stabilire una relazione tra l'esecuzione di esami ematochimici e l'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.1. Test di gravidanza - In letteratura non è determinata alcuna relazione tra l'esecuzione del test di gravidanza e l'esito, sia per quanto concerne il feto, sia per quanto concerne la madre (evidenza: insufficiente).

Pertanto si raccomanda che la scelta degli esami di laboratorio e di altre indagini da effettuare al fine della valutazione del rischio in pazienti da sottoporre a procedura diagnostico-terapeutica in elezione sia rapportata, in ciascun caso, alle condizioni cliniche del paziente, al tipo di procedura e alla realtà locale. Tale scelta spetta esclusivamente al medico anestesista, basandosi sulla valutazione clinica del paziente.

Informazione e consenso del paziente

Il consenso informato all'anestesia dovrebbe primariamente essere un documento che evidenzi l'informazione e la partecipazione del paziente al processo decisionale all'interno del rapporto medico-paziente (14). Una procedura corretta deve assicurare:

- una valida comunicazione tra medico e paziente;
- il riconoscimento del diritto del paziente ad accettare o rifiutare le opzioni diagnostico-terapeutiche propostegli;
- il diritto del medico ad avere la conferma, con valore legale, che il paziente abbia compreso i potenziali rischi e benefici legati alla procedura cui verrà sottoposto e il ruolo del medico anestesista.

Suggerimenti per la valutazione anestesiologica del paziente adulto

Anamnesi

Esame obiettivo

Conclusioni La valutazione anestesiologica si conclude con il giudizio di fattibilità della procedura, l'assegnazione del paziente ad una classe di rischio operatorio, quale la classificazione dell'ASA, i suggerimenti per la preparazione alla procedura proposta, la predisposizione di un programma sangue, la previsione di ricovero in area intensiva, il suggerimento del tipo di anestesia più idoneo per lo specifico paziente e procedura e la programmazione dei tempi di esecuzione della procedura stessa, oltre alla previsione di terapia antalgica al termine della procedura.

La Classificazione ASA

La classificazione ASA nasce nel 1941 con il solo scopo di descrivere le condizioni preoperatorie del paziente al fine di confrontare tra loro popolazioni, farmaci e tecniche anestesiologiche. Nel 1961, Dripps et al proposero l'attuale suddivisione in 5 classi adottata dall'American Society of Anesthesiology nel 1962. Essi sostituirono le classi 5 e 6 con la lettera E di "emergenza". La descrizione delle prime 4 classi divenne: normalhealth, mild, severe, and incapacitingsystemicdisease (buona salute, modesta, seria o grave malattia sistemica). Lo scopo degli autori in questa riedizione, che peraltro non riportava alcun esempio clinico, era sempre solo quello di tentare di migliorare la comunicazione e la possibilità di confrontare i risultati della ricerca. Fu chiaramente affermato che questa classificazione non rappresentava una stima né del rischio anestesiologico né del rischio operatorio in generale.

In realtà studi successivi dimostrarono esattamente il contrario e l'affermazione per cui "più malato è il paziente e maggiori probabilità ha di morire" è oggi documentata. Questa correlazione, tra l'altro, è maggiore per il rischio operatorio globale rispetto al solo rischio anestesiologico. Infatti la classificazione ASA non tiene conto dei rischi connessi con l'ipertermia maligna, l'intubazione difficile o impossibile della trachea non prevedibile, un'emorragia incontrollabile. Uno dei pochi meccanismi di morte connessa all'anestesia, e correlata allo stato fisico, sembra essere il sovradosaggio di farmaci.

In attesa di sistemi in grado di fornire con maggiore precisione il rischio di morte, di complicanze e di incremento della degenza postoperatoria, ecc., la classificazione ASA resta, pur coi suoi limiti, un sistema che con una semplice croce su un numero ci dà un utile indice predittivo del rischio operatorio globale.

ALLEGATO 7: CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE OPERATORIA DEL CCR

La seguente checklist dev'essere aggiunta alla checklist WHO per la sicurezza dei pazienti nell'immediato pre-operatorio, peri-operatorio e post-operatorio. Questa checklist può essere usata per aumentare l'affidabilità delle linee guida sul cancro del colon-retto; migliorare la documentazione pre-, peri- e post-operatoria e per facilitare le discussioni durante i congressi.

Parametri	**Colon**	**Retto**
Valutazionepreoperatoria		
Intervallo fra diagnosi e intervento (gg)		
Esame istologico ufficiale che identifica la presenza di carcinoma invasivo	Si ☐No☐	Si☐ No☐
E' stato riportato il rischio operatorio (ASA score)	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
Sono state riportate comorbidità e precedenti interventi chirurgici	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
E' stata riportata familiarità/ereditarietà neoplastica	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata eseguita una valutazione completa del colon	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata valutata la posizione del tumore (dal MA o sede del colon)	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
E' stata tatuata la lesione (se laparoscopia)	Si☐ No ☐	Si☐ No☐

È stata valutata/documentata lo stato della continenza fecale e della funzione intestinale	-	Si☐ No☐
È stata valutata/documentata la funzionalità sessuale	-	Si☐ No☐
È stata eseguita la stadiazione clinica per il tumore primitivo	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata eseguita la stadiazione per metastasi a distanza	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stato dosato il CEA pre-operatorio o peri-operatorio	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Per tumori >T2 e/o N+, il caso è stato discusso da un team multidisciplinare	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Se prevista una stomia, il sito è stato marcato prima dell'intervento	-	Si☐ No☐
Valutazione intra-operatoria		
È stata eseguita un'esplorazione completa dell'addome	Si☐ No☐	Si☐ No☐
È stata eseguita una TME o resezione tumore-specifica con linfoadenectomia totale *en bloc*	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Il margine di resezione distale e il suo rapporto con il tumore è stato considerato prioritario per la resezione rettale		Si☐ No☐
Gli organi adiacenti coinvolti sono stati asportati *en bloc*	Si☐ No☐	Si☐ No☐
È stata valutata l'integrità dei nervi pelvici		Si☐ No☐
È stata valutata la radicalità della resezione (R0-1-2)	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Il tipo di ricostruzione era noto prima dell'intervento (anastomosi manuale Vs meccanica)	Si☐ No☐	Si☐ No☐

È noto il sito dell'anastomosi	Si□ No□	Si□ No□
È stata valutata l'integrità dell'anastomosi	-	Si□ No□
Valutazione post-operatoria		
Il paziente constomiaè stato preso in carico da uno stomatoterapista	-	Si□ No□
Sono state riportate le complicanze intra e postoperatorie	Si□ No□	Si□ No□
Il paziente ha avuto un colloquio con una dietista	-	Si□ No□

ALLEGATO 8: LINEE GUIDA PER L'INTERVENTO CHIRURGICO

Trattamento chirurgico radicale del colon

a) emicolectomia destra: con legatura all'origine delle arterie ileocolica, colica destra, se presente, e ramo discendente della colica media; può essere estesa al trasverso con legatura dei vasi colici medi;

b) resezione del trasverso o trasversectomia: con legatura della colica media. E' preferibile, però, per motivi legati a una sicura vascolarizzazione dei monconi da anastomizzare, eseguire un'emicolectomia destra allargata;

c) emicolectomia sinistra (elettivamente VLS): con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine o dopo l'emergenza dell'arteria colica di sinistra e della vena mesenterica;

d) sigmoidectomia (elettivamente VLS) con legatura dei vasi sigmoidei all'origine o dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'emergenza della colica di sinistra.

In caso di tumore con metastasi non resecabili potrà essere effettuata una resezione colica segmentaria

Trattamento chirurgico radicale del retto

In base alla distanza del tumore dalla rima anale si valutano le opzioni terapeutiche:

e) resezione anteriore del retto (elettivamente VLS): con asportazione totale del mesoretto (TEM), se il tumore è del retto medio o basso), o almeno fino a 5 cm dal margine distale del tumore, se il tumore è nel retto prossimale o alto, mantenendo integra la capsula mesorettale, con il risparmio anatomico delle strutture nervose (nervesparing) e salvataggio degli sfinteri (sphinctersavingprocedures). Il margine distale di sicurezza è indicato in 2 cm, ma si tende a considerare utile anche un margine di solo un cm;

f) Amputazione addomino-perineale del retto sec. Miles con confezionamento di colostomia definitiva: quando la neoplasia è a ridosso degli sfinteri o addirittura li infiltra. In questa evenienza, l'infermiere enterostomista dovrà, preventivamente, segnare il sito della colostomia e il paziente andrà adeguatamente preparato e informato;

g) Escissione locale (TEM): in pazienti opportunamente selezionati, con lesioni del retto medio e inferiore, con stadiazione T1 (il paziente è indirizzato presso centri specializzati, in Rete). Dopo trattamento neoadiuvante, il numero di linfonodi reperibili all'atto operatorio può essere inferiore alle attese e, pertanto, non definito, per una corretta stadiazione.

Trattamento chirurgico palliativo ha la finalità di alleviare i sintomi derivanti dalla presenza della

massa tumorale, nei casi in cui il tumore stesso sia troppo diffuso e non asportabile completamente.

1. Tecnicaoperatoria:

L'estensione dell'escissione colica dovrebbe corrispondere al sito di drenaggio linfo-vascolare della neoplasia Livello di evidenza: Classe II, Grado B

Il fattore determinante per un'adeguata resezione intestinale per cancro è rimuovere il vaso arterioso principale che nutre la sede di malattia e tutto il drenaggio linfatico corrispondente. Non è stato dimostrato che estendere la resezione porti ad una sopravvivenza maggiore. Le neoplasie localizzate in zone di confine dovrebbero essere resecate insieme ai tessuti linfatici limitrofi per contenere tutte le possibili direzioni di espansione della malattia.

La lunghezza della porzione resecata è comunemente correlata alla vascolarizzazione del segmento stesso. Legare l'arteria primaria all'origine assicura l'asportazione dei linfonodi apicali, che può comportare una prognosi più accurata per il paziente. Un lavoro comparativo ha mostrato che i pazienti che presentavano i linfonodi apicali coinvolti dalla malattia avevano una mortalità superiore di 2.5 volte rispetto ai pazienti con linfonodi apicali negativi. Legare l'arteria all'origine, che si traduce in una linfoadenectomia più ampia, non comporta un aumento della sopravvivenza.

2. Cancro del colon sincrono:

Neoplasie sincrone del colon possono essere trattate con due resezioni distinte o con una colectomia subtotale Livello di evidenza: Classe II, Grado B

L'incidenza degli adenocarcinomi sincroni del colon è del 2-9%. Se resecare le due lesioni separatamente o se compiere una colectomia subtotale è una decisione che si basa sul sito delle neoplasie e sulle caratteristiche del paziente. Sembra non esserci alcuna differenza tra i due approcci per quanto riguarda il tasso di complicanze e l'outcome oncologico. È stato visto che le resezioni intestinali sincrone possono essere eseguite con lo stesso tasso di deiscenze anastomotiche e di mortalità dei pazienti che vanno incontro ad una singola resezione intestinale.

3. Infiltrazione di organilimitrofi:

Le neoplasie del colon che invadono strutture adiacenti dovrebbero essere asportate *en bloc*

Livello di evidenza: Classe II, Grado A

Il 15% dei pazienti con cancro del colon avranno una lesione che invade organi adiacenti. All'intervento chirurgico è spesso impossibile distinguere il tessuto tumorale da aderenze infiammatorie. Poiché è stato dimostrato che in queste aderenze risiedono cellule tumorali in almeno il 40% dei casi, è necessario un'escissione *en bloc* per ottenere una resezione con margini liberi da malattia. In una serie di 121 pazienti con coinvolgimento multi organo, la sopravvivenza a 5 anni era simile per le resezioni *en bloc* nonostante le aderenze fossero infiammatorie o maligne. La sopravvivenza però diminuiva del 17% se il chirurgo inavvertitamente divideva un'aderenza maligna.

4. Ruolo della ovariectomia:

La ovariectomia bilaterale è consigliata quando una o entrambe le ovaie sono enormemente ingrossate o coinvolte dall'estensione del cancro colico. Tuttavia l'ovariectomia profilattica non è raccomandata.

Livello di evidenza: Classe II, Grado B

L'incidenza di metastasi sincrone all'ovaio nel cancro del colon è del 2-8%. Le ovaie dovrebbero sempre essere valutate durante l'intervento chirurgico. Se le ovaie sono enormemente ingrossate o coinvolte dalla diffusione del tumore, dovrebbero essere rimosse *en bloc*, ugualmente agli altri organi. Tuttavia non vi è nessun vantaggio in termini di sopravvivenza associato alla ovariectomia profilattica nelle pazienti con cancro del colon poiché il rischio di malattia microscopica occulta sembra essere molto basso. Se un solo ovaio è coinvolto, è comunque consigliata l'ovariectomia bilaterale perché vi è il rischio che anche l'ovaio controlaterale presenti metastasi. La possibilità di eseguire un'ovariectomia bilaterale dovrebbe essere accuratamente discussa con la paziente prima dell'intervento.

5. Ruolo della laparoscopia:

La laparoscopia è di scelta nel caso di tumori del colon sinistro, mentre per i tumori del retto, la suddetta metodica va eseguita solo nei centri di riferimento

La resezione laparoscopica può essere eseguita con gli stessi outcomes oncologici della tecnica open (Livello di evidenza: Classe I, Grado B)

Sebbene molti trials clinici randomizzati hanno stabilito la sicurezza e la fattibilità della colectomia laparoscopia nel cancro del colon con tassi di recidiva equivalenti alla chirurgia open, un tale grado di evidenza non esiste ancora per il cancro del retto. Solo il trial CLASSICC ha riportato dati a lungo termine in pazienti con cancro del retto randomizzati per l'approccio laparoscopico. Un più alto tasso di coinvolgimento del margine radiale è stato riportato nel gruppo di pazienti operati con tecnica laparoscopica rispetto ai pazienti operati con tecnica open, anche se ciò non era statisticamente significativo e non si traduceva in una differenza di recidiva a 5 anni tra i due gruppi.

I chirurghi che pianificano un intervento laparoscopico per il trattamento del cancro del retto dovrebbero aver acquisito sufficiente esperienza prima di offrire questo approccio ai pazienti. Pertanto

ALLEGATO 9: DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO

L'esame istologico del campione operatorio per cancro colo-rettale necessita di un accurato protocollo di refertazione in quanto di vitale importanza per diversi ma egualmente importanti motivi:

- confermare la diagnosi
- fornire i criteri prognostici
- creare le basi, anche biomolecolari, per pianificare la terapia del paziente
- offrire strumenti di valutazione della qualità della endoscopia, radiologia, chirurgia, oncologia, dei programmi di screening
- valutare la qualità del servizio di Anatomia Patologica
- collazionare dati per registro tumori e studi epidemiologici

La comunicazione delle informazioni patologiche, sia al team multidisciplinare che al paziente, è essenziale per impostare una gestione clinica di buona qualità. Per questi motivi il patologo deve fornire un referto che sia allo stesso tempo accurato, completo, comprensibile, tempestivo. L'uso di referti modello, che facilitano il raggiungimento di questi obiettivi, è fortemente raccomandato, possibilmente integrato da testi liberi che conferiscano ulteriori notizie specifiche del caso in osservazione.

Nel PDTA la diagnosi anatomo-patologica è un parametro di valutazione della qualità del processo e del rischio clinico, con implicazioni che prescindono dal profilo professionale dei singoli operatori coinvolti nelle attività cliniche e organizzative.

La diagnosi anatomo-patologica (e le procedure connesse) sono parte essenziale di tutti progetti di ricerca clinica.

1. Invio del campione a cura del personale del quartiere operatorio

1.1 L'esame istologico del campione chirurgico (endoscopico o operatorio) deve essere accompagnato da un foglio-richiesta di esame istologico che riporti necessariamente le seguenti notizie:

- tipo istologico di tumore, se conosciuto
- eventuale storia clinica di Malattia Infiammatoria Cronica Idiopatica (MICI) o di familiarità per cancro colo-rettale
- stadiazione preoperatoria
- se, e quale, terapia neo-adiuvante è stata somministrata
- tipo di chirurgia praticata:
    - polipectomia endoscopica
    - resezione mucosa endoscopica
    - dissezione sottomucosa endoscopica
    - escissione trans-anale microchirurgica
    - emi-colectomia destra
    - colectomia segmentaria del colon trasverso

- colectomia segmentaria sinistra alta
- emi-colectomia sinistra classica
- colectomia segmentaria sinistra bassa (sigmoidectomia)
- resezione anteriore di sigma-retto (retto alto, medio, basso)
- resezione anteriore di sigma-retto secondo Hartmann
- resezione addomino-perineale secondo Miles
- colectomia totale/subtotale

1.2 Invio del campione

Le condizioni ottimali di invio del campione operatorio sono l'invio a fresco entro 60' di ischemia fredda oppure sottovuoto/in atmosfera modificata. Tuttavia queste condizioni non sono facilmente applicabili a tutte le realtà aziendali del panorama regionale pertanto l'invio in liquido fissativo rappresenta l'alternativa possibile che garantisce salvaguardia delle caratteristiche chimico-fisiche ed antigeniche del campione.

Per favorire la fissazione è consigliabile che il campione sia aperto dal chirurgo lungo la parete anteriore del viscere, prossimalmente e distalmente al tumore, sino a circa 2 cm. dallo stesso, lasciando integra, non aperta, l'area interessata dal tumore, favorendo così la fissazione ma preservando il tumore dagli artefatti che la fissazione eserciterebbe su una lesione già sezionata.

Qualsiasi peculiarità comunicata in richiesta come rilievo intraoperatorio (perforazione, aderenze ad altre strutture, lesioni sincrone incidentali ...) dovrà essere opportunamente segnalata con reperti riconoscibili e dei quali fare menzione nel foglio-richiesta di esame istologico.

Il quantitativo di formalina deve essere da 5 a 10 volte in volume rispetto al campione. La permanenza consigliata del campione in formalina è di 24-48 h. Una permanenza superiore alle 72 ore è fortemente sconsigliabile in quanto potrebbe inficiare alcune immunoreattività tessutali e tale evenienza deve, comunque, essere segnalata in referto.

2. L'esame istologico nel laboratorio di Anatomia Patologica

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) del campione operatorio chirurgico 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 perivisceral.

2.1 Valutazione macroscopica del campione e selezione dei prelievi

Il patologo valuta la congruenza tra tipologia di intervento come riportato in richiesta (emi-colectomia, segmentectomia, escissione addomino-perineale, ...) e campione pervenuto, riportando come non conformità le eventuali incongruenze.

La valutazione macroscopica deve riportare con precisione la collocazione del tumore nel viscere valutando posizione e distanze da margini di resezione, da reperti anatomici identificabili (valvola ileo-cecale, giunzione retto-sigmoidea, riflessione peritoneale tra retto intra ed extraperitoneale). Rilevare la presenza di reperti

allocati dal chirurgo e valutare la corrispondenza con quanto riportato in richiesta. Eventuali perforazioni devono essere rilevate se in corrispondenza del tumore o in altra sede a distanza dalla neoplasia.

Per le resezioni anteriori del retto e le escissioni addomino-perineali deve essere valutato il meso-retto e la sua integrità:

- Meso-retto completo-integro (superficie-omogenea con fascia completamente integra)
- Meso-retto quasi completo (il connettivo del meso-retto è abbondante e non espone la tonaca muscolare ma mostra interruzione della continuità con anfrattuosità)
- Meso-retto incompleto (larghi difetti della continuità del connettivo meso-rettale con esposizione della tonaca muscolare)

Per le escissioni addomino-perineali deve essere annotato il tipo di piano di escissione rispetto ai muscoli elevatori dell'ano:

- Extra-elevatori (campione a barilotto con identificabili i muscoli inseriti sul meso-retto)
- sfinterico (campione con strozzatura a clessidra posta all'altezza della linea pettinata).

2.1.1 Valutazione del tumore

Tipo macroscopico di tumore:

- vegetante (polipoide o sessile)
- ulcerato
- a placca
- a anello/manicotto
- stenosante
- tipo linite plastica

Diametro maggiore della neoplasia.

Valutazione macroscopica dell'infiltrazione parietale.

Ulcerazione.

Perforazione.

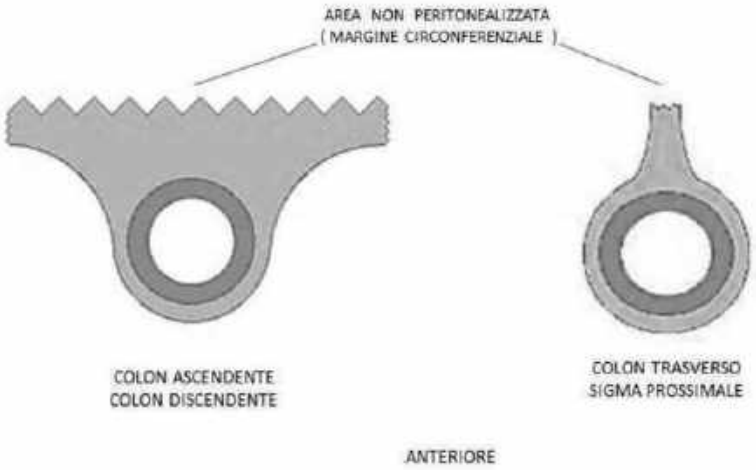
Distanze dal margine di resezione più vicino e da reperti anatomici.

2.1.2Margini da inchiostrare

Nei segmenti intestinali non rivestiti o incompletamente rivestiti da peritoneo è necessario inchiostrare i margini non peritonealizzati in vicinanza del tumore (*Margine Circonferenziale* (**MC**) nel caso del retto extra-peritoneale, *e Margine Non Peritonealizzato*(**MNP**) nel caso del colon ascendente e del discendente che sono

parzialmente non peritonealizzati). Nel cieco il rivestimento peritoneale può essere soggetto a variazioni individuali e dovrà essere inchiostrato solo la superficie non peritonealizzata.

2.1.3Campionatura minima:



- 4 campioni del tumore che dimostrino, separatamente o complessivamente:
  - il massimo approfondimento tumorale
  - il rapporto con la superficie peritoneale
  - il rapporto con MNP/MC
  - la continuità della neoplasia con la parete viscerale sana
  - ogni peculiarità neoplastica emergente dall'ispezione macroscopica
  - è opzionale ma consigliabile l'allestimento di un campione da destinare alle valutazioni biomolecolari (individuato in un contesto privo di macroscopicamente evidenti fenomeni di ulcerazione e necrosi)
- 1 campione relativo a ciascuno dei margini di resezione longitudinali, prossimale e distale
- 1 campione di parete apparentemente sana a distanza dalla neoplasia
- campioni di tutti i linfonodi (e depositi tumorali) identificabili
- campioni di ogni altra anomalia macroscopica
- un campione dell'appendice nelle emi-colectomie destre.

Nei tumori rettali sottoposti a terapia neo-adiuvante, nei casi in cui non è riconoscibile macroscopicamente tumore residuo devono essere campionati almeno 5 blocchi della area tumorale così come individuate dall'ispezione macroscopica e dalle informazioni cliniche. In caso di assenza di tumore residuo in osservazione microscopica l'intera sede tumorale dovrà essere ridotta per escludere definitivamente residuo tumorale.

L'identificazione dei linfonodi deve cominciare dal cosiddetto linfonodo apicale, quello prossimo alla legatura dei grossi vasi che andrà incluso individualmente con la specifica di 'linfonodo apicale'.

Il numero dei linfonodi regionali isolati dal campione operatorio ha rilevanza clinico/prognostica. È ritenuto soddisfacente l'esame istologico di almeno 12 linfonodi. Lo standard (mediano) di 12 linfonodi è raccomandato come indice di qualità della equipe chirurgo-patologo. Il numero dei linfonodi è comunque variabile in funzione di molte variabili e, pertanto, non è un obiettivo necessariamente e doverosamente raggiungibile nel singolo caso, per il quale il basso numero di linfonodi può essere legato a variabilità individuale o essere espressione di una bassa risposta immunocompetente all'assetto anticorpale della neoplasia. Allo stesso tempo è raccomandabile che la ricerca dei linfonodi non debba arrestarsi non appena raggiunto il numero minimo dei 12 linfonodi standard.

3. Refertazione

3.1 Il tipo istologico

Il referto deve riportare il il tipo istologico: adenocarcinoma NOS, carcinoma mucinoso (+ 50% di aree mucinose), a cellule castoniformi (+ 50% di aree castoniformi) e le altre forme più rare secondo le definizioni WHO

3.2Grado di differenziazione

Il grado di differenziazione (bene – moderatamente – scarsamente differenziato/indifferenziato) deve essere valutato solo negli adenocarcinomi NOS in quanto gli altri istotipi riconoscono caratteri prognostici propri non legati ai parametri classici della differenziazione. Il grado è valutato come capacità di differenziazione architetturale (formazione di tubuli/pseudoghiandole). Prevale la differenziazione peggiore sulle altre ma deve avere caratteri di rappresentatività (almeno il10% dell'area tumorale). Non devono essere considerati gli aspetti al fronte di avanzamento, che tendono sempre ad essere meno ben differenziati, anche per i fenomeni del budding tumorale

3.3Stadiazione TNM

La stadiazione del tumore dovrà adeguarsi al TNM VIII edizione come di seguito riportato ed ai suoi successivi aggiornamenti. Questa stadiazione si applica a tutti gli Adenocarcinomi, ai Carcinomi neuroendocrini, ai Carcinomi squamosi. Non si applica ai Carcinomi dell'appendice, ai Carcinomi anali, ai Tumori neuroendocrini ben differenziati. I tumori che mostrano una differenziazione neuroendocrina pura o meno del 30% di differenziazione adenocarcinomatosa devono essere considerati Tumori neuroendocrini puri. Tumori in cui ciascuna differenziazione (adeno e neuroendocrina) siano rappresentate per più del 30% devono essere classificati come Carcinomi misti adeno-neuroedocrini (MANEC).

Tumore Primitivo (pT)

- ☐ **TX:** il tumore primitivo non è valutabile
- ☐ **T0:** non evidenza di tumore primitivo

- **Tis:** carcinoma in situ, carcinoma intra-mucoso (coinvolgimento della lamina propria senza estensione attraverso la muscularismucosae)
- **T1:** il tumore invade la sottomucosa (attraverso la muscularis mucosa ma non nella muscolare propria)
- **T2:** il tumore invade la muscolare propria
- **T3:** il tumore invade il connettivo peri-colorettale attraverso la muscolare propria
- **T4:**
  - **T4a:** il tumore infiltra ed affiora sulla superficie del peritoneo (il coinvolgimento della superficie tumorale è definita come interruzione della sierosa e comparsa di cellule libere sulla superficie della sierosa o flottanti nell'area riferibile alla cavità peritoneale, oppure separate dalla superficie peritoneale solo da cellule infiammatorie. Lo stadio T4a include anche la perforazione del viscere lungo la massa del tumore e le concomitanti aree di flogosi sino alla superficie del peritoneo viscerale).
  - **T4b:** il tumore infiltra direttamente strutture o altri organi adiacenti. La convenzione TNM raccomanda che per essere valutata pT4, l'invasione di organi adiacenti avvenga per superamento della sierosa, mentre l'estensione endo-luminale longitudinale ad un organo adiacente (es. dal cieco all'ileo) non interferisce col pT.

Linfonodi regionali (pN)

- **NX:** linfonodi regionali non sono valutabili
- **N0:** non evidenza di metastasi nei linfonodi regionali
- **N1:** metastasi in 1 - 3 linfonodi regionali
  - **N1a:** metastasi in 1 linfonodo regionale
  - **N1b:** metastasi in 2 - 3 linfonodi regionali
  - **N1c:** linfonodi regionali non sono metastatici ma ci sono depositi tumorali nella sottosierosa, nel mesentere nel connettivo non peritonealizzatopericolico o perirettale/mesorettale
- **N2:** metastasi in 4 o più linfonodi regionali
  - **N2a:** metastasi in 4 - 6 linfonodi regionali
  - **N2b:** metastasi in 7 o più linfonodi regionali

Metastasi a distanza (pM)

- **M0:** assenza di metastasi a distanza (diagnostica per immagini, categoria non assegnata dai patologi)
- **M1:** metastasi a distanza
  - **M1a:** metastasi confinate ad 1 organo o sede in assenza di metastasi peritoneali
  - **M1b:** metastasi in 2 o più sedi o organi in assenza di metastasi peritoneali
  - **M1c:** metastasi sulla superficie peritoneale con o senza metastasi in altre sedi o organi

La nozione di **depositi** merita alcune considerazioni:

L'individuazione dei cosiddetti 'depositi' influenza lo stadio pN. Per deposito si deve intendere una area nodulare ben identificabile macroscopicamente e/o microscopicamente nel connettivo adiposo peri-colo-rettale in rapporto funzionale di diretto drenaggio linfatico del tumore primitivo, ma discontinuata dallo stesso, in assenza di identificabili residui linfonodali, vascolari, nervosi. Il coinvolgimento di queste strutture, infatti, deve essere riportata separatamente in quanto significativo di un diverso impatto prognostico. Tale impatto, inoltre, ha un diverso significato a seconda del livello coinvolto, intramurale o extramurale, e pertanto tale livello va, come tale, segnalato. Il numero dei depositi (sino a 5 o > 5) va segnalato.

La presenza di depositi tumorali peritoneali a distanza dall'area di drenaggio del tumore deve essere considerata metastasi a distanza (M1c)

Se sono presenti metastasi linfonodali, eventuali depositi vengono conteggiati alla stregua di linfonodi metastatici.

3.4 Invasione venosa

Se è identificabile una parete venosa con invasione tumorale, magari con l'ausilio di colorazioni per le fibre elastiche, va segnalata come V1 se identificata microscopicamente o V2 se macroscopicamente, oppure L1 se invasione dei piccoli vasi (l'invasione dei piccoli vasi comprende sia quella delle piccole venule che quella dei linfatici, in assenza di differente significato prognostico). Aggiungendo la specifica se intra o extramurale.

Le invasioni vascolari non influiscono sul pT. Ad esempio se un tumore ha un'infiltrazione limitata alla tonaca muscolare (pT2), la presenza di invasione venosa extramurale non modifica il T2 in T3.

3.5 Invasione peri-neurale

Se si individuano strutture nervose infiltrate da tumore, magari con l'ausilio di colorazioni immunoistochimiche per tessuti di origine neurale, dovrà essere classificato come Invasione peri-neurale Pn1, intra o extramurale.

3.6 Valutazione della regressione tumorale a seguito di terapia neoadiuvante

Si valuta la regressione con uno schema a 4 stadi (Ryan/College American Pathologists) applicabile qualsiasi sia stata la terapia preoperatoria ricevuta:

Valutazione	Score di regressione
Assenza di cellule neoplastiche vitali (risposta completa)	0
Singole cellule o rari gruppi cellulari neoplastici (risposta quasi completa)	1
Cancro residuo con evidenti fenomeni di regressione ma più che single cellule o piccoli gruppi cellulari (risposta parziale)	2
Cospicuo residuo tumorale in assenza di evidenti segni di regressione (Risposta scarsa o assente)	3

Es: casi con risposta completa sono riportati come ypT0 ypN0

Casi con cellule vitali solo in un linfonodo vengono stadiati come ypT0 ypN1a

3.7 Margini di resezione

Devono essere esaminati entrambi i Margini di resezione Longitudinali.

Laddove presente deve essere valutato il Margine Non Peritonealizzato (MNP) e/o il Margine Circonferenziale (MC). Il margine è considerato infiltrato se cellule tumorali (per diretta estensione della neoplasia, per invasione linfatica/venosa, per metastasi linfonodali, o per depositi tumorali) sono presenti a distanza ≤1 mm dalla superficie non-peritonealizzata. La valutazione della distanza minima fra fronte di avanzamento della neoplasia e superficie non- peritonealizzata è di particolare importanza nelle neoplasie rettali, poichè condiziona il rischio di recidiva locale e/o la prognosi.

Se presenti sono aggiuntivamente valutati gli anelli stapler.

3.8 Informazioni di significato clinico ma non obbligatorie nella refertazione:

- fronte di avanzamento tumorale
- budding tumorale

- infiammazione tumorale (qualità/quantità)
- percentuale tumore/stroma

1. Valutazioni biomolecolari

Su richiesta del team multidisciplinare deve essere eseguito test per valutare le mutazioni di *KRAS* e *NRAS*, esoni 2 – 3 – 4, codoni 11, 12 59, 61, 117, 146. 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.

Il referto del test deve comprendere le specifiche relative al materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato), il metodo di esecuzione dell'analisi, i risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

Il referto deve essere firmato congiuntamente dal patologo, quale responsabile del campionamento del materiale testato per le mutazioni e del significato predittivo/prognostico dei risultati dell'indagine, e dal dirigente genetista/biologo quale responsabile dell'esecuzione delle procedure tecniche e della validazione dello stato mutazionale riscontrato.

Raccomandazioni e suggerimenti

La processazione del campione cito-istologico e le metodiche di analisi molecolare da utilizzare devono essere conformi alle raccomandazioni edite da AIOM-SIAPEC-IAP.

In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere eseguita indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico.

Profiling molecolare

Il profiling molecolare del CCR è parte della procedura diagnostica anatomo-patologica/biologia molecolare e di genetica medica. I centri coinvolti nella refertazione molecolare devono essere certificati da accreditamento nazionale (controlli di qualità AIOM-SIAPEC, AIFEG, SIGU per geni *KRAS, BRAF*).

Il referto molecolare utilizza un formato diagnostico standard firmato dall'anatomo patologo o del genetista medico che ha la responsabilità della procedura diagnostica. Il referto deve includere:

Specifiche sul materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campionetestato).

Metodo di esecuzione dell'analisi.

I risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

Il profiling molecolare del paziente con CCR deve prevedere anche le analisi Farmacogenetiche del DPD per le fluoropirimidine e UGT1*1*/*28 per l'irinotecano.

Screening molecolare del CCR e sindrome di Lynch

Lo screening molecolare dei CCR insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI) del tumore da svolgersi presso un centro di Genetica Medica. Il test molecolare per MSI potrebbe essere sostituito, nei casi in cui non sia disponibile nella struttura ospedaliera, dal test immunoistochimico 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 presenza di MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore **(e candidabili all'immunoterapia).**

La determinazione dello status MSI dovrebbe sempre essere eseguita in pazienti con età <50 anni ed in tutti i CCR in Stadio II qualora vi sia incerta indicazione a monoterapia adiuvante a base di 5-FU.

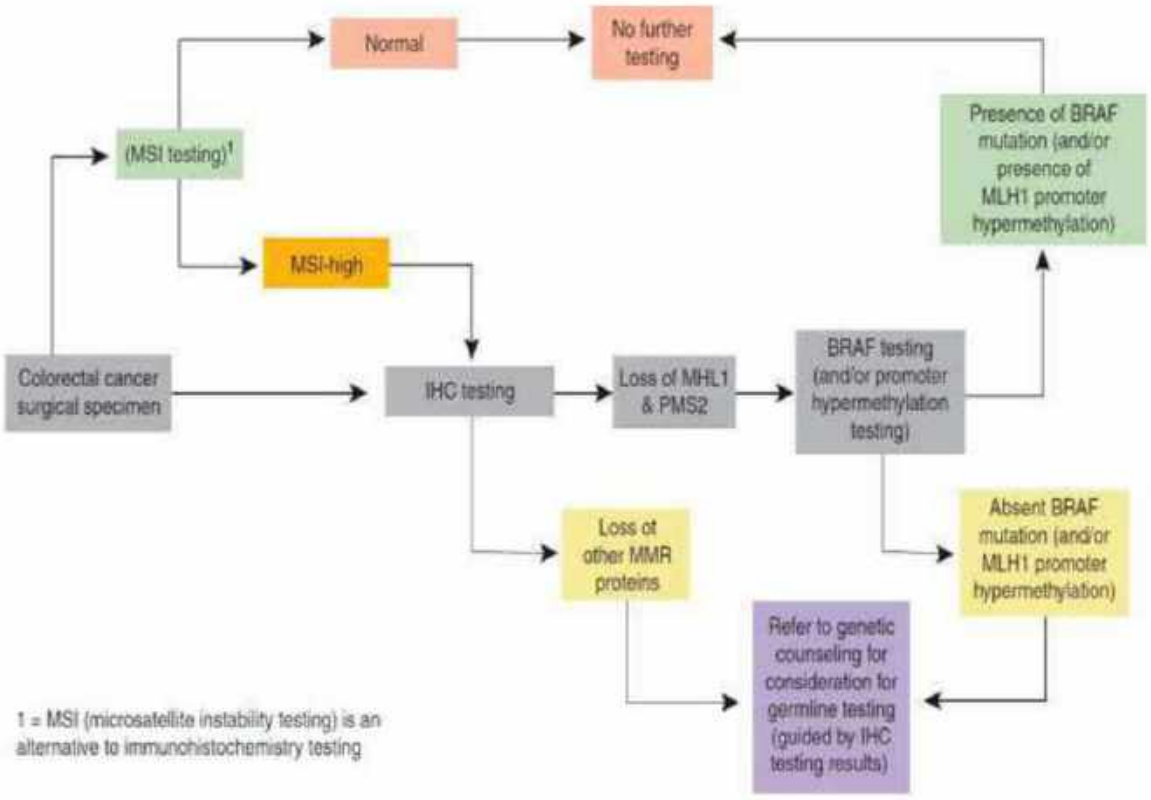


Figure 2. Universal screening by tumor testing.

LE METASTASI DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE.

ANATOMIA PATOLOGICA

PREMESSA

Il carcinoma del colon retto (CCR) rappresenta una delle neoplasie maligne più frequenti nei paesi occidentali con un'alta incidenza di mortalità legata soprattutto alla presenza di metastasi sincrone o durante il corso della malattia. La più comune sede di metastasi è il fegato, seguito dal polmone.

Circa il15-25% dei pazienti con CCR si presenta con metastasi epatiche all'esordio e circa il 50% le svilupperà in seguito, principalmente durante i primi 3 anni. In circa il 30% dei pazienti con metastasi epatiche, la malattia è limitata al fegato e di questi solo il 10-25% sono candidabili a resezione chirurgica. La non resecabilità delle metastasi rappresenta la ragione principale per cui solo il 20% dei pazienti sopravvive a 5 aa, a differenza dei pazienti sottoposti a metastasectomia curativa la cui sopravvivenza a 5 aa è di circa il 50%. Poiché la terapia chirurgica rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo è fondamentale aumentare il numero di pazienti che inizialmente non sono candidabili a terapia chirurgica attraverso terapie mediche neoadiuvanti.

Il ruolo del patologo in questi casi è quello di stabilire la risposta patologica alla terapia neoadiuvante valutando il grado di regressione tumorale che rappresenta un fattore prognostico e predittivo importante.

RISPOSTA PATOLOGICA: GRADO DI REGRESSIONE TUMORALE

Diversi studi hanno dimostrato come la riposta patologica completa alla terapia neoadiuvante rappresenta il fattore prognostico più importante. La risposta patologica (RP) è valutata attraverso il "Grado di Regressione Tumorale (TRG)", che è un indicatore della quantità di cellule neoplastiche vitali residue nel tessuto neoplastico asportato dopo terapia neoadiuvante. Sono stati proposti in letteratura diversi sistemi di valutazione del TRG, senza raggiungere un consenso unanime fra i patologi (Tab.1).

Tab.1

	Mandard 1994	Klinger 2010	Blazer 2008	Chan 2010
Assenza di cellule tumorali sostituite da fibrosi	TRG1	Risposta tumorale istologica maggiore	Risposta completa (Assenza di cellule tumorali)	PGR 3 Assenza di cellule vitali
Poche cellule tumorali in abbondante fibrosi	TRG2			PGR 2 ≤ 10% di cellule vitali

Marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi	TRG3	Risposta tumorale istologica parziale	Risposta maggiore (1-49% di cellule tumorali)	PRG 1 ≥ 10% di cellule vitali
Abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi	TRG4	Nessuna risposta istologica tumorale	Risposta minore (≥ 50% di cellule tumorali)	
Abbondanti cellule tumorali senza fibrosi	TRG5			

TRG= Grado di Regressione Tumorale. PGR= Grado di Risposta Patologica

Inoltre tali sistemi sono stati utilizzati sull'organo sede del tumore primitivo e adattati sulle metastasi. Nel 2013 un gruppo di patologi spagnoli esperti in patologia colo-rettale[1] ha proposto un TRG basato sulla percentuale di cellule vitali. La loro proposta si basa da una review della letteratura sull'argomento [2-4-5] e dalle raccomandazioni del Collegio dei Patologi Americani (CAP). Piuttosto che utilizzare termini come poche, visibili, abbondanti cellule tumorali utilizzate nella più comune classificazione di Mandard del 1994 (vedi tab.1) si è preferito attribuire una percentuale delle cellule neoplastiche residue vitali alla chemioterapia neoadiuvante, di seguito riportata:

- 0%= Risposta patologica completa. Assenza di cellule neoplastiche vitali in tutte le sezioni istologiche esaminate;
- 1-10%= cellule tumorali isolate o piccoli gruppi di cellule neoplastiche;
- 11-50%= significativa riduzione della massa neoplastica che rappresenta meno del 50% del volume tumorale iniziale;
- >50%= minima risposta patologica.

Altri parametri da riportare sono:

- prevalenza o meno della fibrosi
- aree di necrosi
- presenza di muco
- tipo di crescita della lesione (espansiva o infiltrativa)
- presenza di una pseudocapsula
- invasione vascolare
- invasione perineurale

Alterazioni del tessuto epatico non neoplastico

- percentuale di steatosi
  0= assente
  1=lieve (<33%)
  2= moderata (33-66%)
  3= severa (> 66%)
- fibrosi centrolobulare e perisinusoidale
- iperplasia rigenerativa nodulare
- dilatazione sinusoidale
- necrosi
- emorragia

CAMPIONAMENTO DELLE METASTASI PATICHE

Per la valutazione del TRG è necessario che le lesioni siano campionate estesamente secondo il seguente schema:

- I noduli con diametro < di 2cm devono essere inclusi completamente con sezioni seriate di mm 5;
- I noduli fra 2 e 5 cm devono essere campionati garantendo una ricostruzione planare dell'intera lesione (fig. 1)
- I noduli >5 cm devono essere campionati con sezioni ogni cm prelevando tessuto dal centro e dalla periferia della lesione.

Inoltre è opportuno effettuare anche dei prelievi del tessuto epatico non neoplastico in sede peritumorale e se possibile a distanza.

Inoltre nel referto devono essere riportati il numero delle lesioni, la loro dimensione e la distanza delle lesioni dai margini di exeresi chirurgica

CCR metastatico (TNM Stadio IV)

A) 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 farmacianti-EGFR.

B) 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 (vedi sezioneoncologia)

Raccomandazioni e suggerimenti

La processazione del campione cito-istologico e le metodiche di analisi molecolare da utilizzare devono essere conformi alle raccomandazioni edite daAIOM-SIAPEC-IAP.

In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere eseguita indifferentemente su tessuto tumorale primitivo ometastatico.

Per contrarre i tempi di refertazione molecolare (a garanzia di una rapida inclusione dei pazienti in adeguati percorsi terapeutici) è consigliabile iniziare la caratterizzazione mutazionale per i geni RAS e BRAF parallelamente alla valutazione isto-morfologica. Tale indicazione può essere estesa ai CCR Stadio III, ove sia presente richiesta esplicita da parte dell'oncologo/medico curante.

ALLEGATO 10: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD PER I CARCINOMI DEL COLON E DEL RETTO

Terapia della fase adiuvante

Stadio II ad alto rischio		Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli	
		XELOX Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14	q21d per 8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/mq ev g1	q14d per 12 cicli
Stadio III		**XELOX** (prima scelta) Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14	q21d per 8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/mq ev g1	q14d per 12 cicli
	Pazienti vulnerabili o controindicazioni ad oxaliplatino	**Capecitabina in monoterapia** 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli	

Terapia della fase metastatica

Linea di terapia	**Statomutazionale**		
	RAS/BRAF WT	**RAS mutati**	**BRAF mutati**
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2	**mFOLFOX6 o FOLFIRI +/-**	

Opzioni prima linea*	ev q7d	**Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	**FOLFOXIRI +/- Bevacizumab** (+/- Bevacizumab 5 mg/kg ev q1
	mFOLFOX6 +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d		
	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	**XELOX +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7.5 mg/kg ev g1 q21d	
	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	**FOLFOXIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d		
	Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	**Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva** Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	-
Opzionisecondalinea*	**mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	**mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFIRI +/- Aflibercept Aflibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	**FOLFIRI +/- Aflibercept** Aflibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	
	FOLFIRI +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d		
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2 ev q7d		

Opzioni terza linea	**Cetuximab +/- IrinotecanCetuximab** 400 mg/m2 ev g1, e poi 250 mg/m2 ev q14d Irinotecan 180 mg/mq g1 q14d	**Regorafenib** 160 mg/dieperos gg1-21 q28d	Trifluridine/Tipiracil 35 mg/mqos due volte al giorno 1-5, 8-12 ogni 4 settimane	**
	Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev q14d			
Opzionioltre III linea	**Regorafenib** 160 mg/die per os gg1-21 q28d	Trifluridine/Tipiracil 35 mg/mqos due volte al giorno 1-5, 8-12 ogni 4 settimane	**	

AFLIBERCEPT (+ FOLFIRI)

In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento (I lin moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti)

In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti tra 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento (I lin non raccomandato (previsto utilizzo in meno del 10 % dei pazienti)

In pazienti pretrattati con chemioterapia di I linea oxaliplatinbased +/- bevacizumab (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti)

BEVACIZUMAB oltre la progressione (+ FOLFIRI/FOLFOX)

In pazienti pre-tratttati con FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 60% dei pazienti)

*Schedule di chemioterapia utilizzate:

XELOX (prima scelta)

Oxaliplatino 130 mg/mqg1e q21d per 8 cicli Capecitabina 2000 mg/mq gg 1-14

mFOLFOX6

Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1,

5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, q14d per 12 cicli 5FU 2400 mg/mq in i.c. di 46 h g1 e

Acido folinico 200 mg/mq g1

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m2 ev g1,

5-FU 400 mg/m2 ev bolo g1,q14d per 12 cicli 5FU 2400 mg/m2 evi.c. 46 h g1 e

Acido folinico 200 mg/m2 ev

FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m2 ev g1,

Oxaliplatino 85 mg/m2evg1,q14d per 12 cicli Leucovorin 200 mg/m2 ev g1e

5-FU 3200 mg/m2 i.c. in 48 h g1-2

Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq g 1-14 q21d per 8 cicli o fino a progressione o tossicità

DE GRAMONT

5-FU 400 mg/m2 ev bolog1,

5FU 2400 mg/m2 evi.c. 46 h g1 e q14d per 12 cicli o fino a progressione o tossicità Acido folinico 200 mg/m2 ev

** Inserimento in trial clinico

PDTA COLON RETTO
ADDENDUM 2020

Fase due emergenza Covid 19 - Endoscopia Digestiva

La partenza della fase due della emergenza Covid 19 impone che i servizi di endoscopia digestiva subiscano delle sostanziali modifiche per quanto riguarda gli aspetti organizzativi.

L'attività endoscopica, come è noto, comporta un aumentato rischio di diffondere l'infezione a causa della trasmissione mediante droplets e anche della possibile trasmissione oro-fecale.

La contaminazione ben documentata mediante procedure generanti aerosol rende le procedure endoscopiche alte (esofagogastroduodenoscopia (EGDS), colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) ad alto rischio di trasmissione (documento FISMAD/COVID, www.fismad.it) agli operatori sanitari.

La presenza di virus nelle feci per diversi giorni, anche dopo negativizzazione dei tamponi, rende la possibile trasmissione oro-fecale ipotizzabile durante l'esecuzione della colonscopia.

Fatte queste premesse, anche in questa fase della pandemia di COVID-19 tutti i pazienti saranno considerati ad alto rischio di infezione da COVID-19 con conseguenti misure adeguate a proteggere gli operatori sanitari.

Si continuerà pertanto ad effettuare le procedure già implementate durante la fase 1 quando venivano effettuati unicamente le procedure CUP con codice U e B, i pazienti ricoverati ed i pazienti nella fase 2 (endoscopica) del programma di screening per la prevenzione del carcinoma del colon retto.

I seguenti punti descrivono le procedure attualmente implementate:

- Pre triage telefonico Covid 19. Misurazione della temperatura e compilazione sottoscritta di apposita modulistica (questionario Covid 19 e consenso informato) il giorno dell'esame. Il paziente arriva già fornito di guanti in lattice e mascherina chirurgica. In caso contrario vengono fornite dal servizio.
- Nessun accompagnatore sosta in sala di attesa o entra nel servizio salvo i casi previsti per i pazienti affetti da invalidità fisica o psichica, minori ecc.
- Viene mantenuta distanza di sicurezza al front office della accettazione per la presenza di vetro protettivo con passacarte.
- I pazienti tolgono la mascherina chirurgica subito prima dell'esame endoscopico in sala se esame del tratto superiore. La mantengono per esami del tratto inferiore se saturazione O2 lo consente. La mantengono al termine della procedura indossandola per tutto il tempo che trascorreranno in endoscopia dopo l'esame (solitamente 15 minuti salvo eventuali complicanze).
- Personale in sala endoscopica (sia infermieristico che medico endo e anestesiologico se presente) indossa mascherina FFP2/FFP3 senza cambiarla per la durata di un turno (mascherina chirurgica sopra alla FFP2/FFP3). Indossa anche DPI (doppio guanto, sovra camice idrorepellente,

occhiali/casco, cuffia). Le modalità di vestizione e svestizione seguono le linee guida emanate dalla Direzione Medica di Presidio tramite tutorial sotto forma di filmato esplicativo.

- Il reprocessing degli strumenti avviene attraverso l'utilizzo di lava endoscopi automatica a base di acido peracetico e detergenti enzimatici e lo stoccaggio degli strumenti avviene in apposito armadio con vasche ognuna delle quali contiene uno strumento endoscopico continuamente monitorato. Anche il trasporto degli strumenti avviene tramite le dette vasche.
- La sala endoscopica viene sanificata tra un esame e l'altro dal personale OSS.
- Dopo 14 giorni ogni paziente viene richiamato per accertarsi delle condizioni di salute (eventuale comparsa di febbre e sintomi respiratori)

Le differenze sostanziali rispetto al periodo pre-pandemia Covid 19 sono pertanto evidenti e provocano una dilatazione dei tempi occorrenti a ciascun esame legata alla necessità di adeguato pre-triage anamnestico, alle procedure di vestizione e svestizione (cambio guanti e mascherina chirurgica, sanificazione delle mani e cambio del camice monouso tra una procedura e l'altra).

Inoltre, bisogna adeguare gli accessi all'obbligo di garantire il necessario distanziamento interpersonale di almeno due metri nella sala di attesa che, voglio ricordare, è utilizzata anche dai pazienti dell'adiacente reparto di oculistica. Per tale motivo dovrà essere utilizzato un posto a sedere ogni tre indicando in maniera chiara con opportuna segnaletica i posti non disponibili.

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici in corso di emergenza da COVID-19

Le presenti raccomandazioni sono redatte, in base alle direttive del Comitato Tecnico Scientifico della Protezione Civile e delle Associazioni nazionali oncologiche, nell'ambito della situazione emergenziale causata dal SARS-CoV-2.
I pazienti affetti da patologie oncologiche e/o onco-ematologiche, a causa dell'immunosoppressione legata alle terapie, sono particolarmente a rischio, sia per quanto riguarda la morbilità che la letalità correlate ad infezioni da virus respiratori [1], tra i quali il SARS-CoV-2 [2]. Per quanto riguarda quest'ultimo, sebbene i dati al momento siano limitati, sembra che i pazienti onco-ematologici, siano da un lato esposti a maggior rischio di contrarre l'infezione, e dall'altro a manifestare un andamento più severo della patologia [2]. All'interno di questo gruppo di pazienti un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dall'aver ricevuto, nel mese precedente all'infezione, trattamenti chemioterapici e/o chirurgici.
Partendo da questo background, si sono formulate le seguenti indicazioni:

1) Da un punto di vista operativo è utile dividere i pazienti oncologici/oncoematologici in 2 gruppi:

a) ***I pazienti che hanno completato il percorso terapeutico*** (cosiddetti pazienti off-therapy);
b) ***I pazienti ancora in trattamento***. A loro volta suddivisi in:

i) Pazienti in trattamento (citostatico, radiante e chirurgia maggiore), a maggiore rischio di complicanze infettive.
ii) Pazienti in trattamento immunoterapico.

2) Per tutti i pazienti: (a), (bi) e (bii) si raccomandano le seguenti norme igieniche: a) evitare, ove possibile, luoghi affollati; b) indossare la mascherina (di comune uso, quali quelle chirurgiche) fuori dal domicilio, in particolare quando si rendano necessarie visite in ospedale per visite, esami e/o trattamenti; c) eseguire un'accurata e frequente igiene delle mani (si vedano anche le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul lavaggio delle mani); d) evitare le visite al proprio domicilio da parte di familiari o amici con sintomi respiratori e/o provenienti da aree a rischio; e) al fine di evitare contagi in ambito lavorativo si suggerisce di mantenere una distanza di almeno un metro (meglio anche due) dai colleghi che presentino sintomi respiratori, invitandoli ad indossare una mascherina.

3) Per i pazienti: (bi) e (bii) si raccomanda alle Autorità Sanitarie Locali di identificare e applicare quanto più rapidamente possibile le modalità necessarie a garantire i trattamenti oncologici necessari in modo che non venga negativamente influenzata la prognosi della patologia in trattamento.

4) Si raccomanda alle strutture sanitarie presenti nel Paese di identificare e istituire percorsi e spazi (es. sale di attesa) dedicati ai pazienti in oggetto.

5) Si raccomanda a tutto il personale sanitario di indossare gli appositi dispositivi di protezione individuale (DPI) (es. mascherine chirurgiche).

6) Si raccomanda, infine, di individuare specifiche strategie per garantire il percorso diagnostico-terapeutico già avviato per i pazienti in caso di potenziale esposizione di un soggetto oncologico a soggetti contagiati da SARS-CoV-2.

7) Per i pazienti: (a) Si raccomanda di posticipare, laddove possibile e in accordo con gli specialisti del settore che hanno in carico il paziente, i controlli di follow-up, in modo da limitare al massimo la frequentazione delle strutture sanitarie (sia per limitare il rischio di esposizione a SARS-CoV-2, sia per ridurre la mole di lavoro di strutture già in parte sovraccariche).

Modulazione delle attività in Oncologia durante il Covid-19.

INDICAZIONE PAZIENTI IN TRATTAMENTO ATTIVO:
Va garantita la continuità e la tempestività dei trattamenti antineoplastici, occorre prestare ancora maggiore attenzione alle valutazioni che vengono già normalmente eseguite in oncologia, considerando caso per caso anche la possibilità di rinvio di un trattamento, in base alle caratteristiche biologiche del tumore , al quadro clinico del paziente e ai potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19.

VISITE AMBULATORIALI:

Si ritiene indicato rinviare le attività ambulatoriali di follow-up per i pazienti liberi da malattia (es. follow-up a 612 mesi), prevedendo un triage telefonico e/o telematico dei pazienti programmati e confermando le visite ambulatoriali ritenute non differibili per necessità cliniche.

ACCESSO DEGLI ACCOMPAGNATORI:
Al fine di evitare il sovraffollamento nelle sale di attesa, nelle aree di stazionamento e nei locali in cui viene effettuato il trattamento chemioterapico e al fine di garantire la distanza di sicurezza tra le persone di almeno 1 metro (raccomandata dal DPCM dell'8 marzo), non è consentito l'accesso degli accompagnatori nelle sale in cui viene somministrata la terapia e all'interno degli ambulatori, salvo situazioni espressamente autorizzate dal medico. Gli stessi accompagnatori non devono sostare nelle sale di attesa ma utilizzare gli spazi all'aperto. Per i pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria può essere prevista, per un tempo limitato la presenza di un unico accompagnatore dopo autorizzazione specifica. Si ricorda per i residenti al di fuori del comune in cui è sito l'Ospedale di tenere a disposizione il documento di autocertificazione ai fini di giustificare gli spostamenti.

UTILIZZO DPI:
Appare ragionevole l'utilizzo in via precauzionale della mascherina chirurgica sia per gli operatori sanitari che per i pazienti oncologici e relativi accompagnatori. Per gli operatori sanitari è consigliato l'uso di guanti. Si auspica laddove disponibili una protezione con mascherine FFP2-FFP3 per garantire una cintura di sicurezza intorno ai pazienti oncologici in trattamento che sono più fragili e più esposti a rischio di contagio.

ACCESSO ALLE AREE DI DAY SERVICE/DAY HOSPITAL E DELLE DEGENZA DELLE STRUTTURE DI ONCOLOGIA:
E' fatto assoluto divieto di accedere al Day Service / Day Hospital e alla Degenza delle Strutture di Oncologia in caso di febbre e/o sintomi respiratori (tosse, mal di gola, difficoltà respiratoria) senza aver prima effettuato una valutazione con personale medico e/o infermieristico. I pazienti oncologici con i sopracitati sintomi a domicilio devono contattare telefonicamente il personale sanitario prima di accedere alla struttura di oncologia.

Bibliografia:

1. El Ramahi, R. and A. Freifeld, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. J Oncol Pract, 2019. 15(4): p. 177-184.
2. Liang, W., et al., Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol, 2020.
3. Available from: https://www.cdc.gov/flu/highrisk/cancer.htm.

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ED ASSISTENZIALE (PDTA) DEI TUMORI POLMONARI

REGIONE PUGLIA

Allegato composto da n. 101 pagine

alla deliberazione n. 132 del 2020

A.Re.S. PUGLIA

IL SEGRETARIO

Pia Antonella Pisaqreddio

INDICE

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO 6

PREMESSA 7

RIFERIMENTI NORMATIVI 9

TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI: 10

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE DEL CANCRO AL POLMONE 11

SCOPI E OBIETTIVI 11

DEFINIZIONE DI NEOPLASIA POLMONARE 13

EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE POLMONARI 14

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CARCINOMA POLMONARE 17

FATTORI DI RISCHIO 18

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE 19

PRESA IN CARICO DEL PAZIENTE ONCOLOGICO DA PARTE DELLA ROP ..... **Errore. Il segnalibro non è definito.**

IL CORO 20

TEAM MULTIDISCIPLINARE 21

FASI DEL PROCESSO 23

MATRICE DELLE RESPONSABILITA' 27

MAPPE 28

ATTIVITÀ 28

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA 29

DIAGNOSI E STADIAZIONE PATOLOGICA 32

STADIAZIONE 32

INDAGINI RADIOLOGICHE 32

TC 32

PET 33

RM 34

GESTIONE DELLA SOMMINISTRAZIONE DEL MEZZO DI CONTRASTO IN PAZIENTI ALLERGICI ED APPROPRIATEZZA DELLA RICHIESTA DI TEST BIOCHIMICI PER LA DETERMINAZIONE DEL RISCHIO DI NEFROTOSSICITÀ. 34

PRELIEVO BIOPTICO 37

LESIONI CENTRALI 37

LESIONI PERIFERICHE 39

RACCOMANDAZIONI: 40

ANATOMIA PATOLOGICA ED INDAGINI BIOMOLECOLARI 42

RACCOMANDAZIONI 44

NODULO POLMONARE SOLITARIO 46

NODULI SOLIDI 46

NODULI SUBSOLIDI 47

TERAPIA CHIRURGICA 49

PRINCIPI GENERALI 49

OPERABILITÀ FUNZIONALE 49

CORRELAZIONE FRA STADIO TNM E SCELTA TERAPEUTICA 49
CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE STADIO I, II, IIIA 49
CARCINOMA POLMONARE NON A PICCOLE CELLULE STADIO IIIA(N2) 51

PAZIENTI CON MALATTIA OLIGOMETASTATICA 52

TERAPIA ADIUVANTE POST CHIRURGICA 53

RADIOTERAPIA ADIUVANTE 54

TERAPIA NEOADIUVANTE 55

FOLLOW UP 56

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA....57

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA OPERABILE....57
TUMORE DI PANCOAST....57
TUMORI INFILTRANTI I BRONCHI PRINCIPALI E I VASI POLMONARI....58

MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NON RESECABILE....58

TERAPIA DI CONSOLIDAMENTO DOPO CHEMIO-RADIOTERAPIA AD INTENTO RADICALE....60

NSCLC – TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA....61

MALATTIA ONCOGENE-ADDICTED....61

MUTAZIONI COMUNI DI EGFR....62

MUTAZIONI NON COMUNI DI EGFR....62

RESISTENZA AD INIBITORI DI EGFR DI PRIMA E SECONDA GENERAZIONE....62

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ALK-RIARRANGIATA....63

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA ROS1-RIARRANGIATA....64

MUTAZIONI DI BRAF V600E....64

MALATTIA NON ONCOGENE-ADDICTED....64

TRATTAMENTO DI PRIMA LINEA....64

TERAPIA DI MANTENIMENTO....67

LINEE SUCCESSIVE DI TRATTAMENTO....67

SMALL CELL LUNG CANCER (MICROCITOMA)....69

RADIOTERAPIA PROFILATTICA SU ENCEFALO (PCI) NELLA MALATTIA LIMITATA....69

PCI NELLA MALATTIA ESTESA....71

INDICAZIONI PER LA GESTIONE DEI PAZIENTI CON CARCINOMA POLMONARE IN CORSO DI PANDEMIA DA SARS-COV-2....72

VISITE AMBULATORIALI....72

DIAGNOSTICA PER IMMAGINI....74

CHIRURGIA....75

ONCOLOGIA MEDICA – STADI PRECOCI 76

ONCOLOGIA MEDICA – STADIO LOCALMENTE AVANZATO 77

ONCOLOGIA MEDICA – STADIO AVANZATO 78

RADIOTERAPIA 79

PROPOSTA DI GESTIONE DEI PAZIENTI NELLA FASE 2 DELL'INFEZIONE DA COVID-19 (AIOM) 80

MISURE PER I PAZIENTI 80

PAZIENTI IN FOLLOW-UP O ANCHE PAZIENTI IN RIABILITAZIONE ONCOLOGICA 80

PAZIENTI IN TRATTAMENTO ONCOLOGICO ATTIVO (IN REGIME AMBULATORIALE O DI DH) 80

PAZIENTI CHE NECESSITANO DI RICOVERO ORDINARIO 80

PAZIENTI IN TRIALS CLINICI 81

DISTRIBUZIONE DIRETTA O CONSEGNA A DOMICILIO DEI FARMACI 81

MISURE PER GLI OPERATORI SANITARI E PER GLI AMMINISTRATIVI CHE HANNO CONTATTO CON I PAZIENTI 81

CONTATTI DI CASI ACCERTATI 81

CHIRURGIA ONCOLOGICA E TERAPIA INTENSIVA 81

MEDICINA DEL TERRITORIO 82

TELEMEDICINA 82

VACCINAZIONI 82

ASSOCIAZIONI DEI PAZIENTI 82

ALGORITMI 83

VERIFICA E MONITORAGGIO DEI PROCESSI E DEGLI ESITI 86

PROPOSTA DI INDICATORI PDTA TUMORE POLMONARE REGIONE PUGLIA 86

BIBLIOGRAFIA 88

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

Ruolo	Nome	mail
Responsabile e Referente AReSS per PDTA	Ettore Attolini	e.attolini@aress.regione.puglia.it
Coordinatore	Domenico Galetta	galetta@oncologico.bari.it
Drafter	Marco Benvenuto	marco.benvenuto@unisalento.it
Gruppo di Coordinamento	Salvatore Pisconti	salvatorepisconti@hotmail.it
Gruppo di Coordinamento	Francesco Sollitto	francesco.sollitto@gmail.com
Chirurgo	Giuseppe Marulli	giuseppe.marulli@uniba.it
Anatomopatologo	Paolo Graziano	paologratz@gmail.com
Radioterapista	Maurizio Portaluri	m.portaluri@asl.brindisi.it
Medico Nucleare	Filippo Lauriero	f.laur@libero.it
Radiologo	Carmine Di Stasi	Carmine.distasi@asl.taranto.it
Pneumologo	Maria Pia Foschino	mariapia.foschino@unifg.it
Pneumologo	Cristiano Carbonelli	kkarbo@hotmail.com
Oncologo	Giampiero Romano	giampieroromano@tiscali.it
Drafter	Gabriella Milone	gabriella.milone@policlinico.ba.it
Drafter	Francesco Paolo Lisena	francesco.lisena@policlinico.ba.it
Drafter	Patrizia Nardulli	p.nardulli@oncologico.bari.it
Drafter	Vincenzo D'Addabbo	v.daddabbo@oncologico.bari.it
Drafter	Eugenio Sabato	sabatoeugenio@gmail.com
Drafter	Antonella Carbone	a.carbone@aress.regione.puglia.it

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo - gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia.

Il PDTA può essere definito come "*l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute e al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute*" (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura.

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

Il PDTA delle neoplasie polmonari è l'insieme delle attività erogate dai diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente affetto da neoplasia polmonare, dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute o al fine vita; esso individua i ruoli e le responsabilità cliniche ed organizzative dei diversi professionisti coinvolti nella gestione di tali pazienti.

Il presente documento è uno strumento di orientamento dei comportamenti professionali che ridisegna le ''formule di servizio'' da garantire nelle diverse fasi del percorso del paziente.

Tale PDTA di riferimento regionale include gli elementi necessari sul piano clinico, professionale, organizzativo e gestionale per la definizione degli standard minimi assistenziali che devono essere assicurati per garantire in modo uniforme la risposta di salute ai cittadini con patologia neoplastica polmonare nel rispetto dei principi di equità e accessibilità.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 d'istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore del polmone, costituito da professionisti esperti della materia e da

professionisti individuati da AReSS, in qualità di drafters esperti in metodologia per la stesura di PDTA.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

RIFERIMENTI NORMATIVI

- Linee Guida AIOM 2019
- European Partnership Action Against Cancer Consensus Group. Policy statement on multidisciplinary cancer care. Eur J Cancer. 2014; 50: 475-80.
- Indicazioni per pandemia da SARS-CoV-2: indicazioni e position paper di AIPO, AIOM, ESMO, IASLC

TERMINOLOGIA ED ABBREVIAZIONI:

3DCRT	Radioterapia conformazionale tridimensionale
AIPO	Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri
ALK	*Anaplastic Lymphoma Kinase*
BB	Biopsia Bronchiale
COrO	Centro di Orientamento Oncologico
CVC	Catetere Venoso Centrale
DiOnc	Dipartimento Integrato Oncologico
ECT	Ecotomografia
EGFR	Recettore per il fattore di crescita epidermoide
EUS	Ultrosonografia esofagea (*Endoscopic Ultrasography*)
EBUS	Ultrasonografia endobronchiale (*Endoscopic Bronchial Ultrasography*)
ENDS	Electronic Nicotine Delivery Sistems
FDG	Fluoro-deossi-glucosio
FISH	*Fluorescence in Situ Hybridization*
GGO	*Ground Glass Opacity*
GIP	Gruppo Interdisciplinare di Patologia
GRiP	Gruppo Ristretto di Patologia
IHC:	Immunoistochimica
IMRT	Radioterapia ad intensità modulata
IGRT	Radioterapia guidata da immagini
MMG	Medico di Medicina Generale
NLST	*National Lung Screening Trial*
PDTA	Percorso Diagnostico Terapeutico ed Assistenziale
PET	Tomografia a emissione di positroni
ROSE	*Rapid On-Site Evaluation*
RM	Risonanza Magnetica
RT	Radioterapia
ROP	Rete Oncologica Pugliese
SIMeR	Società Italiana di Medicina Respiratoria
TBB	Biopsia Transbronchiale (*Trans-Bronchial Biopsy*)
TBNA	Agoaspirato-transbronchiale (*Trans-Bronchial Needle Aspiration*)
TC	Tomografia assiale Computerizzata
TMD	Team Multi-Disciplinare
TNM	*Tumor, node and metastasis*
VATS	Toracoscopia video-assistita

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALE DEL CANCRO AL POLMONE

SCOPI E OBIETTIVI

Questo PDTA si applica ai pazienti affetti da cancro al polmone trattati presso le strutture sanitarie della Regione Puglia.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non escludendo l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari, e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Esso individua ruoli e responsabilità dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti, dalla diagnosi ai vari processi di cura. Il principio cardine informativo è l'integrazione delle diverse procedure al fine di minimizzare gli effetti tossici e ottimizzare i risultati terapeutici con particolare attenzione alla qualità di vita globale delle pazienti.

Obiettivo del PDTA è assicurare, coerentemente con le attività della Rete Oncologica Pugliese e le migliori evidenze di letteratura disponibili, un'uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura, garantendo a tutti i pazienti affetti da tumore del polmone una maggiore tempestività nella diagnosi, inserendoli all'interno dell'iter diagnostico più appropriato, con una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, al fine di garantire un allungamento della aspettativa di vita e contestualmente un miglioramento della qualità di vita, ottenendo in ultima istanza una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema, definendo le diverse fasi del percorso, e identificando al contempo i ruoli e le responsabilità di ciascun attore in ognuna di esse.

I principali obiettivi della stesura del PDTA regionale per le neoplasie toraco-polmonari sono:

1. Garantire un'efficace assistenza a tutti i pazienti affetti da neoplasie toraco-polmonari che afferiscono alle strutture oncologiche della Regione Puglia attraverso:
   - diagnostica rapida ed appropriata;
   - terapie ottimali eseguite in tempi adeguati;
   - regolare follow-up;
   - avvio di percorsi di prevenzione
2. Costituire il PDTA di riferimento regionale che sarà poi declinato nelle quattro aree vaste della regione per creare un modello virtuoso ed aggiornato che consenta di trasferire rapidamente

ogni significativo miglioramento dell'offerta diagnostica ed assistenziale **facilitando la creazione di Team MultiDiscliplinari (TMD) omogenei** che riescano ad elaborare trattamenti integrati e discussioni condivise e favorendo uno stretto raccordo con la ricerca clinica in crescente e rapida evoluzione.

3. Avviare un processo di analisi e verifica di aderenza al PDTA sul tumore polmonare attraverso una fase di revisione dei livelli di prestazione raggiunti, per mezzo di indicatori adeguati e condivisi, che porti al miglioramento della pratica clinica.
4. In particolare, si intende organizzare la presa in carico del paziente nella sua globalità ed accompagnarlo in ogni fase del percorso diagnostico, stadiativo e terapeutico, garantendogli la continuità assistenziale necessaria per il raggiungimento della migliore cura.

DEFINIZIONE DI NEOPLASIA POLMONARE

Il tumore del polmone è una patologia che origina dai tessuti epiteliali che compongono i bronchi e il parenchima polmonare, compromettendone la funzione, poiché provoca una crescita incontrollata di cellule maligne, che formando una massa possono ostruire il flusso dell''aria o provocare emorragie.

La maggior parte (oltre il 95%) delle neoplasie polmonari maligne è rappresentato dal carcinoma del polmone, mentre i sarcomi e linfomi costituiscono meno dello 0,5% di questa casistica. Meno del 5% delle neoplasie polmonari è invece rappresentato da tumori benigni (amartoma) o a basso grado di malignità (carcinoidi).

Un'ulteriore distinzione deve essere operata tra neoplasie primitive e neoplasie secondarie; infatti, mentre le prime originano dalle strutture polmonari, le seconde sono rappresentate da metastasi di neoplasie che si originano in altri organi come, ad esempio, il rene, il fegato, la mammella e la prostata.

EPIDEMIOLOGIA DELLE NEOPLASIE POLMONARI

Le neoplasie polmonari rappresentano una delle patologie oncologiche più frequenti con una incidenza ancora in crescita nel sesso femminile. Nel 2018 sono attese in Italia circa 41.500 nuove diagnosi di tumore del polmone, delle quali oltre il 30% nel sesso femminile. Nel 2015 sono state registrate in Italia 33.836 morti per tumore del polmone e la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 16%, condizionata negativamente dalla grande proporzione di pazienti diagnosticati in stadio avanzato. La sopravvivenza a 10 anni dei pazienti con tumore del polmone in Italia è pari al 12% (11% tra gli uomini e 15% tra le donne).

In relazione alla Regione Puglia, nei diversi periodi di osservazione dal 2003 al 2015, il tasso grezzo di incidenza del tumore del polmone nella popolazione coperta dal Registro Tumori della Regione Puglia è stato di 109,16 casi x 100,000 negli uomini e 29,59 x 100,000 nelle donne. (Fig.1)

Fig.1 Tassi di incidenza e mortalità Regione Puglia standardizzati sulla popolazione europea.

Maschi

AREA	INC. MEDIA – CASI/ANNO	INCIDENZA TSD*	MORT MEDIA- DECESSI/ANNO	MORTALITA' TSD*
RTBA. Anni 2006-2009	484	99	400	79.7
RTBT. Anni 2006-2015	140	106.32	116	80.89
RTBR. Anni 2006-2012	181	107.4	148	86.84
RTFG. Anni 2006-2009	256	100.93	206	78.73
RTLE. Anni 2003-2010	469	141.32	402	113.9
RTTA. Anni 2006-2015	266	119.34	235	96.73
POOL PUGLIA		109.16		97.21

Femmine

AREA	INC. MEDIA – CASI/ANNO	INCIDENZA TSD*	MORT MEDIA- DECESSI/ANNO	MORTALITA' TSD*
RTBA. Anni 2006-2009	130	21.26	90	13.8
RTBT. Anni 2006-2015	29	17.8	20	10.97
RTBR. Anni 2006-2012	42	18.89	31	13.35
RTFG. Anni 2006-2009	52	16.49	42	12.65
RTLE. Anni 2003-2010	82	18.67	73	15.23
RTTA. Anni 2006-2015	58	20.8	46	14.73
POOL PUGLIA		29.59		23.17

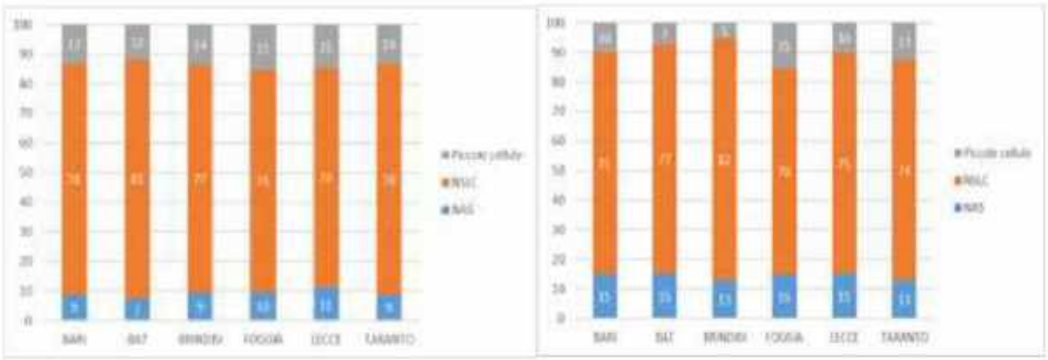
Fonte: Registro Tumori Puglia (RT)
* TSD – Tasso standardizzato sulla popolazione europea

Per i decessi causati da tumore del polmone in Puglia, nei periodi osservati, sono stati registrati un tasso grezzo di mortalità pari 97,21 x 100.000 nei maschi e 23,17 x 100.000 nelle femmine. (Fig.1)
Da un'analisi preliminare, l'andamento nel tempo dell'incidenza del tumore del polmone in Puglia registra una riduzione dello 0,5% per i maschi ed un incremento nelle femmine dell'1,7% annuo. Invece a livello nazionale si registra per i maschi una diminuzione di circa l'1,6% annuo ed un incremento nelle femmine dell'1,7% annuo.

Una grossa parte dei tumori del polmone osservati in Puglia sono non a piccole cellule (70-81%), mentre quelli a piccole cellule sono il 7-15% ed il restante 7-15% sono i "non altrimenti specificato"-NAS (Fig.2).

Fig.2 Distribuzione Tumori polmone Regione Puglia, per citologia, per provincia, per sesso (%).

Maschi Femmine



La sopravvivenza a 5 anni, nei periodi osservati, registra valori che non si discostano molto dalla media nazionale di circa il 15%.

Fig.3 Tassi di sopravvivenza a 5 anni nelle provincie Regione Puglia (%).

Maschi

Area geografica	Sopravvivenza a 5 anni
BAT (2006-2014)	12.2
Brindisi (2006-2012)	10.8
Foggia (2006-2008)	15.4
Lecce (2003-2010)	14.3
Taranto (2006-2014)	11.2

Femmine

Area geografica	Sopravvivenza a 5 anni
BAT (2006-2014)	19.3
Brindisi (2006-2012)	19.5
Foggia (2006-2008)	16.6
Lecce (2003-2010)	20.8
Taranto (2006-2014)	14.5

Dall'analisi dei dati relativi al numero di cittadini pugliesi che nell'anno 2017 hanno avuto un ricovero ordinario, programmato, a carico del SSN, con diagnosi principale di "Tumori maligni della trachea, dei bronchi e dei polmoni" o "Carcinomi in situ di bronchi e polmoni " e intervento come da tab. A in tutte le posizioni, escludendo i soggetti che nei cinque anni precedenti hanno avuto un altro ricovero con le stesse diagnosi (Incidenti), sono 251 i soggetti pugliesi operati per CA polmone, per i quali sia stato possibile identificare una data di avvio del percorso diagnostico-terapeutico. Di questi l'80% ha avuto una diagnosi in regione, il 20% fuori regione. Dei soggetti che hanno ricevuto

una diagnosi di carcinoma del polmone in Puglia, circa l'11% si è operato fuori regione. Mentre dei soggetti che hanno ricevuto una diagnosi di carcinoma del polmone fuori Puglia, circa il 90% è restato fuori regione per l'intervento.

Tab. A

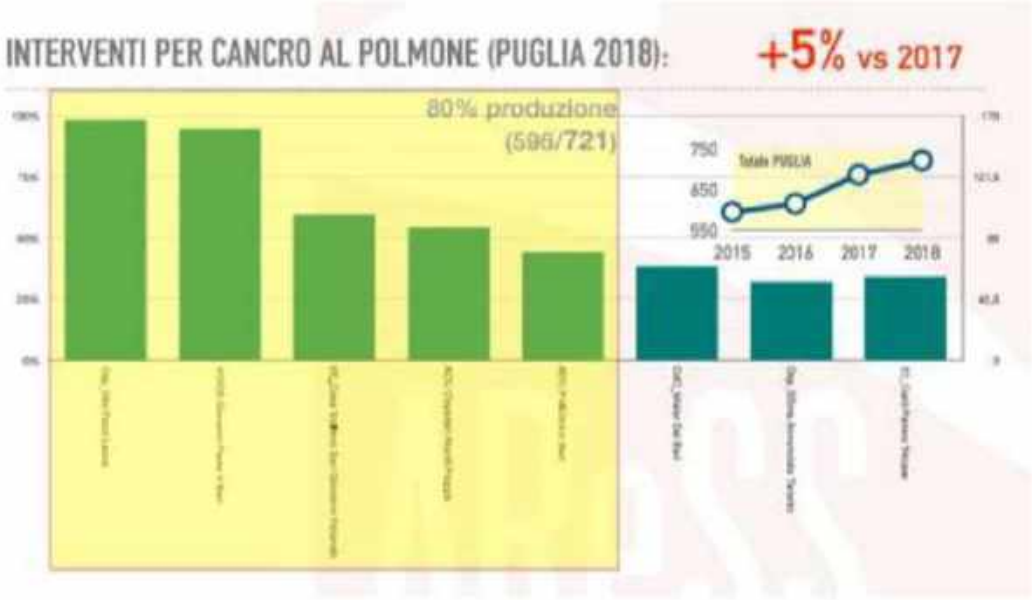
CODICE	DESCRIZIONE
3201	ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE ENDOSCOPICA DI LESIONE O TESSUTO DEI BRONCHI
3209	ALTRA ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE LOCALE DI LESIONE O TESSUTO DEI BRONCHI
321	ALTRA ASPORTAZIONE DEI BRONCHI
3223	ABLAZIONE A CIELO APERTO DI LESIONE O TESSUTO POLMONARE
3224	ABLAZIONE PERCUTANEA DI LESIONE O TESSUTO POLMONARE
3225	ABLAZIONE PER VIA TORACOSCOPICA DI LESIONE O TESSUTO POLMONARE
3226	ALTRA E NON SPECIFICATA ABLAZIONE DI LESIONE O TESSUTO POLMONARE
3228	ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE ENDOSCOPICA DI LESIONE O TESSUTO POLMONARE
3229	ALTRA ASPORTAZIONE O DEMOLIZIONE LOCALE DI LESIONE O TESSUTO DEL POLMONE
323	RESEZIONE SEGMENTALE DEL POLMONE
324	LOBECTOMIA DEL POLMONE
325	PNEUMONECTOMIA COMPLETA
326	DISSEZIONE RADICALE DELLE STRUTTURE TORACICHE
329	ALTRA ASPORTAZIONE DEL POLMONE

La diagnosi tempestiva e l'ottimizzazione del trattamento rappresentano ad oggi il migliore approccio possibile al paziente affetto da neoplasia polmonare.

Tale approccio richiede l'integrazione coordinata ed appropriata di tutti gli attori coinvolti nel PDTA delle neoplasie toraco-polmonari.

Dal punto di vista del sistema di offerta, la rete pugliese appare in grado di gestire la domanda relativa al trattamento chirurgico del tumore del polmone, atteso che la mobilità passiva per interventi chirurgici è pari al 7%, di 5 punti percentuale inferiore alla percentuale di ricoveri in mobilità passiva oncologica generale e in diminuzione nel tempo. Le percentuali di fuga più elevate si riscontrano in provincia di Foggia e Brindisi (14%), la più bassa a Bari (4%).

Si riporta di seguito una tabella esplicativa del trend di interventi per CR del Polmone nelle strutture regionali.



ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CARCINOMA POLMONARE

L'analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici è fondamentale per determinare correttamente l'ammontare delle risorse economiche da destinare al sistema delle cure in campo oncologico. L'identificazione qualitativa e quantitativa di tali bisogni nella situazione corrente e la loro previsione alla luce di possibili scenari di intervento sul territorio costituiscono parametri strategici ai fini di una corretta pianificazione della spesa sanitaria e del suo controllo. L'implementazione del PDTA regionale nei singoli territori consentirà di mettere a punto un modello di stima dei costi basandosi sulle rilevazioni dei consumi di risorse desumibili dalle banche dati amministrative e sulla rilevazione puntuale dei costi per singola prestazione e centro erogatore della ROP. L'analisi consentirà:

- di analizzare lo scostamento tra i costi reali sostenuti a livello aziendale e i costi riconosciuti dalle tariffe;
- di confrontare il costo di alcuni PDTA teorici, costruiti sulla base delle linee guida correnti, con il costo effettivo dei PDTA realizzati nel mondo reale, sulla base delle modalità organizzative adottate;
- di analizzare la variabilità nei costi inter ed intra aziendali;
- di valutare il grado di completezza delle informazioni contenute nelle banche dati amministrative correnti rispetto ai registri aziendali e specialistici per patologia;
- di stimare i costi sociali della patologia.

Per quanto riguarda il contesto regionale, le informazioni raccolte dai Registri Tumore, combinate con i dati di natura amministrativa (Banca Dati regionale: archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, delle Prestazioni Specialistiche, della Farmaceutica....), offrono la possibilità di ricostruire i Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) dei pazienti oncologici, di valutarne appropriatezza e aderenza alle linee guida e ai protocolli e di quantificare il corrispondente ammontare di risorse richieste al sistema sanitario a livello regionale e nazionale.

FATTORI DI RISCHIO

- Il fumo di sigaretta è il più rilevante fattore di rischio per il carcinoma del polmone: ad esso, infatti, è attribuibile l'85-90% di tutti i tumori polmonari. Il rischio aumenta con il numero delle sigarette fumate e con la durata dell'abitudine al fumo. La sospensione del fumo di sigaretta determina una forte riduzione del rischio1
- esposizione al fumo passivo
- esposizione, spesso per motivi professionali, a sostanze quali il radon, l'amianto, l'arsenico, il nickel, il catrame, il cromo.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la **presa in carico del paziente** mettendo **in relazione professionisti, strutture e servizi** che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della **continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa**. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini.
In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, non avverta mai la sensazione di *"essere lasciato solo a vagare senza una meta precisa all'interno del sistema sanitario"*.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COrO) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COrO), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (specialista, mmg, altro) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COrO ed i servizi ad esso correlati.

Il COrO

I COrO sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto
- di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)

I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.

I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica Regionale, indirizzarli ai team multisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

Team Multidisciplinare

Il TMD come definito dalla *European Partnership for Action Against Cancer (EPAAC) è "un gruppo coordinato di tutte le professioni mediche e sanitarie che si occupano di una specifica malattia (ndr: in questo caso tumorale), il cui approccio terapeutico è guidato dalla volontà di giungere a decisioni cliniche condivise basate sull'evidenza, e di coordinare l'esecuzione delle cure in ogni momento del processo terapeutico, incoraggiando i pazienti a essere parte attiva in questo percorso di cura"*.

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.

In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.
Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze.
Obiettivi del TMD sono: migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica, rendere accessibili le cure disponibili e migliorare la qualità di vita e la compliance dei pazienti, ottimizzando così l'uso delle risorse.

Il Team multidisciplinare è qualificante, indispensabile e strategico nella gestione dei tumori polmonari per la loro complessità intrinseca. A seconda delle sedi di malattia il TMD provvederà ad indirizzare il paziente verso la diagnostica più appropriata. E' dimostrato in lavori pubblicati su riviste internazionali come la discussione dei casi nell'ambito di un TMD consenta di aumentare notevolmente la qualità del servizio offerto, principalmente attraverso una riduzione dei tempi dal sospetto diagnostico all'inizio del trattamento[2] con potenziali ricadute anche in termini di sopravvivenza[3].

La discussione collegiale riveste, inoltre, particolare importanza nella decisione terapeutica nei pazienti in stadio III[4] che dovranno essere necessariamente inquadrati nell'ambito del TMD. A seconda delle sedi di malattia il TMD deve identificare e formalizzare dei percorsi facilitati per i pazienti ad esso affidati per giungere nella maniera più veloce ed efficace alla definizione del miglior percorso di cura per gli stessi. Per garantire la multidisciplinarietà è fortemente raccomandato che siano coinvolte diverse professionalità con competenze specifiche.

Il TMD per la gestione del paziente con neoplasia polmonare si compone delle seguenti figure

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Chirurgo Toracico	Farmacista
Pneumologo	Medico di Base
Radioterapista	Palliativista
Anatomopatologo	Psicologo (psico-oncologo)
Radiologo / Radiologo interventista	Rappresentante associazioni pazienti
Infermiere Case Manager	

FASI DEL PROCESSO

1. In caso di sospetto diagnostico o di neoplasia polmonare accertata il paziente accede al percorso diagnostico attraverso il COrO. Il sospetto diagnostico in adulto con età superiore a 40 anni va posto presenza di storia anamnestica di tabagismo, e comparsa dei sintomi più comuni: tosse continua, raucedine, presenza di sangue nel catarro, respiro corto, dolore retrosternale che aumenta nel caso di un colpo di tosse o un respiro profondo, perdita di peso e di appetito, astenia, infezioni respiratorie (bronchiti o polmoniti) frequenti o che ritornano dopo il trattamento.

2. Il paziente accede al COrO con impegnativa SSR di "visita COrO" rilasciata dal MMG o specialista ospedaliero o territoriale; da Pronto Soccorso (in seguito alla definizione e chiusura del percorso relativo alla urgenza); o per accesso diretto su sua personale richiesta, avendo già una diagnosi sospetta.

3. Il COrO identifica, registra il paziente e, dopo aver valutato fondato il sospetto di neoplasia polmonare, provvede a richiedere, entro 3 giorni, una TC cranio-collo-torace-addome superiore con mezzo di contrasto, indirizzando il paziente al Team Multidisciplinare per la patologia polmonare con l'esito della TC. E' prevista ed è in fase di attivazione la possibilità di disporre di slot dedicati per le prestazioni prescritte dal COrO al fine dell'approfondimento diagnostico.

   L'oncologo del COrO raccoglie su apposita scheda (cartacea o auspicabilmente in formato elettronico- in fase di implementazione) i dati clinici anamnestici disponibili, visita il paziente, attiva il percorso assistenziale, compilando la certificazione per la temporanea attivazione dell'esenzione ticket 048 e valuta gli ulteriori accertamenti da eseguire a conferma o esclusione del sospetto diagnostico seguendo i percorsi del presente PDTA ed attivando contestualmente il TMD. Tale scheda costituisce elemento necessario per i successivi passaggi diagnostico-assistenziali e sarà **univoco** per l'intera Regione Puglia.

4. L'infermiere Case Manager del COrO avvia e coordina gli atti del percorso per la diagnosi e la stadiazione del tumore polmonare, ne controlla la tempistica, fornisce informazioni al paziente sulle preparazioni e sulle modalità di esecuzione degli esami di stadiazione, accerta la presenza del dolore e la quantifica, accerta la presenza di malnutrizione, di eventuali fragilità o disagi sociali e la segnala al medico. Individua il *caregiver*, ed avvia la richiesta di presa in carico congiunta con lo psicologo e con l'assistente sociale.

5. L'obiettivo del COrO è quello di consentire entro 30 giorni l'inquadramento diagnostico e terapeutico completo del paziente al fine di permettere l'avvio dei trattamenti nel più breve tempo possibile.

6. Le procedure diagnostiche strumentali e biomolecolari propedeutiche alla decisione terapeutica, analogamente alla eventuale assegnazione del codice 048 in caso di sospetto diagnostico, saranno garantite e tariffate dalla Regione Puglia.
7. Il TMD al quale il paziente viene indirizzato dal COrO si riunisce con cadenza settimanale per la discussione dei casi e conseguente condivisione degli stessi. Il report relativo a ciascun caso clinico discusso sarà verbalizzato e firmato congiuntamente.
8. Le varie fasi del percorso afferiscono ad una unica documentazione elettronica del paziente.
9. Gli esami richiesti seguono il percorso preferenziale **Lung Fast-Track** (vedi schema 1)
10. Ogni paziente con diagnosi accertata di cancro del polmone deve essere valutato dal TMD previa richiesta di visita specialistica team multidisciplinare (MMG o Oncologo COrO)
11. Il TMD provvederà a richiedere ulteriori indagini strumentali, in particolare la PET/TC necessaria a definire il percorso terapeutico per le neoplasie in stadio locale e localmente avanzato per le quali tale esame risulta indispensabile alla pianificazione terapeutica.
12. È compito del Team Multidisciplinare **informare i pazienti sui *trials clinici* attivi** nella Regione Puglia che saranno centralizzati e condivisi sulla piattaforma della Rete allo scopo di **offrire ad ogni paziente tutte le opzioni terapeutiche disponibili nell'intera regione Puglia.**
13. Qualunque procedura diagnostica e terapeutica non contemplata nel presente PDTA necessita, fatti salvo i casi di imminente, concreto e motivato rischio di vita per il paziente, di essere autorizzata dal Comitato Etico di riferimento, corredato da idonea ed opportuna documentazione scientifica e consenso informato.
14. Il TMD Multidisciplinare promuove attività di formazione e di aggiornamento.
15. Il PDTA sarà aggiornato periodicamente per essere adattato alle crescenti novità in diagnosi e terapia. Le revisioni saranno formulate dai componenti il GrIP. Ogni proposta di revisione esterna al GrIP necessita di formale richiesta di Società scientifiche Nazionali.

Si specifica che:

- **Il paziente potrà entrare nel percorso (previa valutazione del COrO) in qualsiasi momento dello stesso, se già avviato da altri specialisti o da altre strutture.** Ad esempio, un paziente che è già in possesso della TC con mdc potrà accedere al TMD per la prosecuzione dell'iter in qualunque momento del suo percorso.
- **Il coordinamento del percorso sarà affidato al Case Manager del TMD** di riferimento che riceverà dal Case Manager del COrO il form con il materiale clinico ed iconografico necessario

alla discussione collegiale. Il case Manager del TEAM raccoglie dati a fini statistici e coordina, quando necessario l'apertura della cartella infermieristica

- Il Case Manager del COrO e del TMD non devono necessariamente essere persone differenti e le due figure necessitano di una chiara indicazione di figura sostitutiva.
- I tempi necessari alla esecuzione delle indagini diagnostiche ed alla definizione del percorso diagnostico-terapeutico sono quelle indicate nella tabella seguente. Si specifica che per esami di "secondo livello" quali la PET/TC, il tempo dalla richiesta alla formulazione del referto sarà pari a quello necessario ad ottenere la diagnosi istologica, ovvero 12 giorni.
- L'esame PET/TC viene richiesto durante la prima valutazione del Team Multidisciplinare ed occuperà il tempo necessario alla definizione diagnostica (12 giorni), sulla base dello stadio clinico e della necessità dell'esame.
- Se il paziente necessita di trattamenti, accertamenti o consulenze specialistiche che non possono essere garantite nella struttura in cui opera il TMD, l'oncologo del COrO si occuperà di fornire al paziente le informazioni utili alla programmazione di tali presidi contattando direttamente il centro di riferimento.

Il modello di presa in carico rappresentato dovrà essere implementato da ogni DIOnC in coerenza con le articolazioni aziendali, le risorse e i professionisti disponibili.

L'erogazione delle prestazioni del PDTA a regime dovrà attestarsi ad una tempistica come riportato nelle tabelle di seguito riportate:

Tempi Minimi percorso diagnostico

Esame	Tempo (giorni)	
Valutazione COrO	3	
TC tb mdc	5	
Team MD	5	
FBS / Biopsia	3	PET/TC: 12 giorni
Diagnosi istologica	3	
Team MD	3	
	22	

Tempi Massimi stimati percorso diagnostico

Esame	Tempo (giorni)	
Valutazione COrO	5	
TC tb mdc	7	
Team MD	7	
FBS / Biopsia	5	PET/TC: 12 giorni
Diagnosi istologica	10	
Team MD	7	
Totale	41	

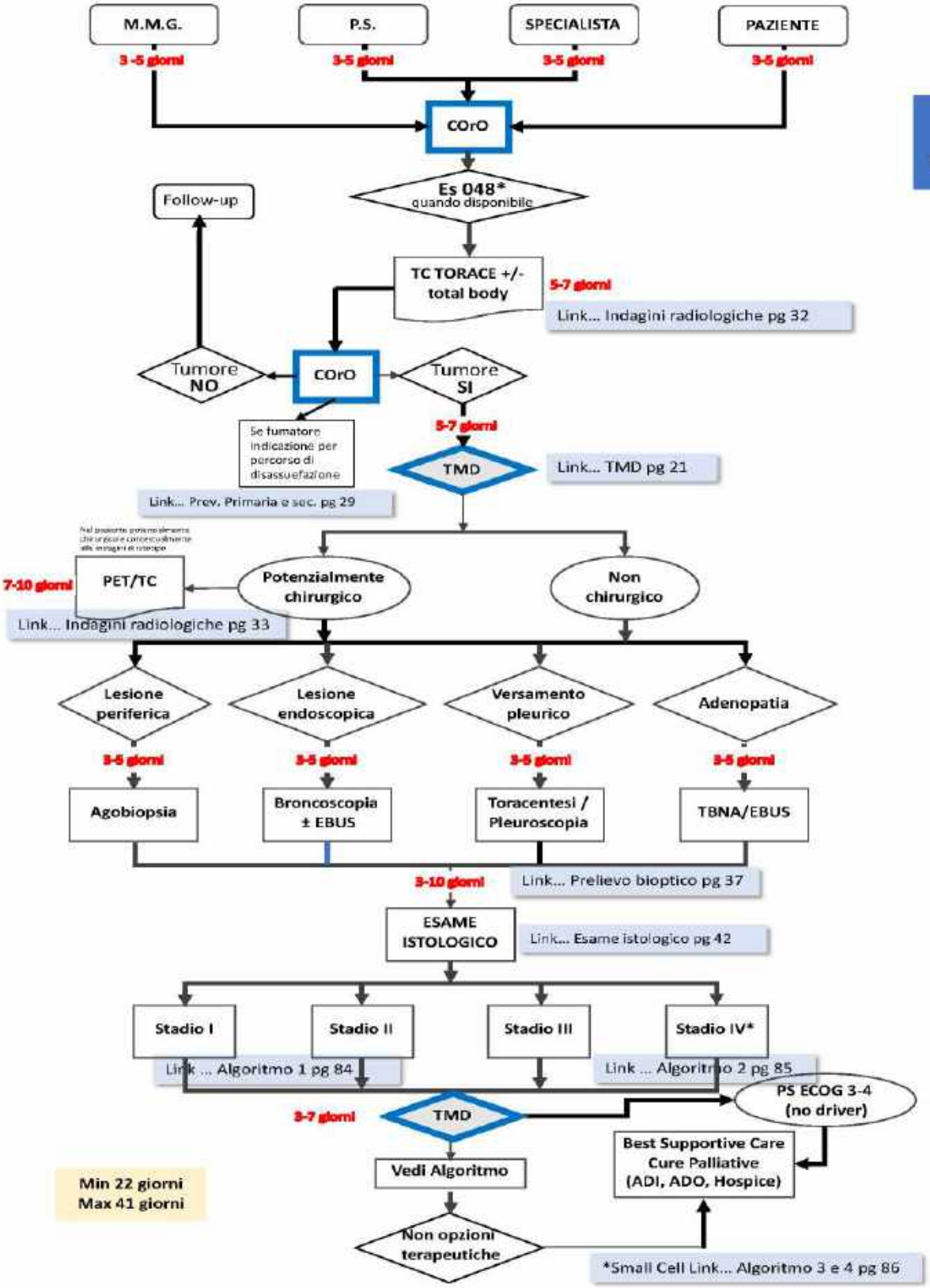
MATRICE DELLE RESPONSABILITA'

Il modello di presa in carico del paziente oncologico con diagnosi di carcinoma del polmone all'interno della ROP e la matrice delle responsabilità, nella fase di implementazione del presente PDTA all'interno dei DIOnC, dovranno tener conto dei modelli organizzativi aziendali e interaziendali già esistenti.

		FIGURE PROFESSIONALI														
		Centro antifumo	MMG	Strutture distrettuali	Infermiere case manager	oncologo	chirurgo toracico	pneumologo	cardiologo	radioterapista	anatomo-patologo	radiologo/radiologo interventista	farmacista	altre figure professionali *	paziente
FASI PDTA	Prevenzione	R	R	C/R										C	
	Diagnosi e stadiazione		I		C	R	C	R	C		R	R		C	I
	Terapia medica/radioterapia (pz. non operabili)		I		C	R	C	C	C	R			R	C	I
	Terapia chirurgica (pz. operabili)		I		C	C	R	C	C	C			C	C	I
	Follow-up		R	C/R	I	R	C	C	C				C	C	I
	Cure palliative		C	R		R	C	C	C				C	R	I

legenda	R:Responsabile		
	C:Coinvolto	*altre figure prof.	medico nucleare,biologo molecolare,palliativista, psicologo, rappresentante associazione
	I:Informato		

MAPPE



ATTIVITÀ

PREVENZIONE PRIMARIA E SECONDARIA

La diminuzione nella mortalità per tumore del polmone nell'ultimo decennio segue la modifica dell'abitudine al fumo nei maschi, e in particolare l'aumento del numero di ex-fumatori. Vi è evidenza che, programmi organizzati dai medici di medicina generale, volti a diminuire la proporzione di fumatori, raggiungano il loro effetto. Le campagne anti-fumo nelle scuole sembrano raggiungere il loro obiettivo solo in presenza di particolari professionalità ed organizzazione della campagna stessa. Nel Piano Strategico per la Promozione della Salute nella Scuola, catalogo 2018-2019, inserito nel portale www.sanita.puglia.it, espressione dell'intesa fra l'Assessorato alla Salute della Regione Puglia e l'Ufficio Scolastico Regionale è stato accettato ed è operativo il progetto "Questa non me la Fumo" che promuove una corretta conoscenza del tema del tabagismo ed uno stile di vita sano in bambini non ancora esposti al fumo ma particolarmente ricettivi alle informazioni, coinvolgendo le insegnanti e responsabilizzando le famiglie al tema. In letteratura non è quantificabile l'effetto delle campagne anti-fumo tramite i mass-media, mentre è evidente come l'abitudine al fumo dei genitori aumenti la probabilità dell'abitudine al fumo nei figli. Recentemente è stata riconosciuta l'importanza dell'assuefazione alla nicotina e la specificità con cui i fumatori cerchino di mantenerla grazie alle sigarette a basso contenuto di catrame e nicotina. Infatti, al fine di mantenere una adeguata introduzione di nicotina, i fumatori, spesso inconsapevolmente, aumentano la durata di ogni singola aspirazione di fumo o il numero di sigarette fumate. Il rischio delle cosiddette "sigarette leggere" consiste nel fatto che molti fumatori, i quali potenzialmente avrebbero smesso di fumare, continuano a farlo nell'illusione di essere esposti a un rischio ridotto, grazie a prodotti considerati più sicuri ed erroneamente ritenuti una valida alternativa all'interruzione del fumo.

Le sigarette elettroniche, consistenti in un dispositivo a batteria che vaporizza una soluzione spesso contenente nicotina, hanno acquisito rapidamente popolarità. Al momento non c'è alcun supporto scientifico che ne sostenga l'uso come alternativa sicura alle sigarette tradizionali e non esiste una normativa che garantisca e tuteli i consumatori. Ciò in virtù del fatto che, non contenendo tabacco e non essendo considerate farmaci, le sigarette elettroniche non sono sottoposte alle normative vigenti[5]. Le evidenze scientifiche sull'argomento sono ancora carenti, come è sottolineato in un documento congiunto pubblicato nel 2015 dall'*American Association for Cancer Research* e dall'*American Society of Clinical Oncology*, dedicato agli ENDS (*Electronic Nicotine Delivery Systems*), che include le sigarette elettroniche[6]. In tale documento è riconosciuta la diffusione di questi dispositivi negli ultimi anni, sottolineandone i potenziali benefici ai fini della cessazione dell'abitudine al fumo di sigaretta, ma anche i possibili rischi e la mancanza di dati definitivi sulla sicurezza e sull'efficacia come metodo per smettere di fumare.

La differenza fondamentale tra le Heat-not-Burn (HnB) e le sigarette convenzionali si basa sul dato che queste ultime bruciano il tabacco a temperature molto alte, oltre i 600-800°C - e che superano i 900° durante l'aspirazione - producendo migliaia di composti chimici, molti dei quali tossici e cancerogeni; al contrario, le HnB non bruciano il tabacco, ma lo riscaldano a temperature di 350°C, e ciò ha creato la base per aspettarsi un minore esposizione a emissioni tossiche, e la autorizzazione alla vendita come prodotto classificato "a minor rischio".

La presunta minore tossicità del dispositivo tuttavia non corrisponde ad una "accertata" riduzione del rischio per la salute dei fumatori.

Già nel 2013, i Gruppi di Studio "Prevenzione, controllo del fumo di tabacco e ambiente" dell'Associazione Italiana Pneumologi Ospedalieri (AIPO) ed "Epidemiologia e prevenzione" della Società Italiana di Medicina Respiratoria (SIMeR) hanno elaborato congiuntamente un documento, al fine di riassumere le implicazioni relative alla salute derivanti dall'uso della sigaretta elettronica. Il Documento è consultabile online sul sito www.aiponet.it.

Recentemente **l'Organizzazione mondiale della Sanità (OMS)** nel rapporto 'Epidemia globale di tabacco 2019', appena pubblicato, afferma: "Sebbene lo specifico livello di rischio associato alle sigarette elettroniche non sia stato ancora stimato in modo conclusivo, le e-cig sono indubbiamente dannose e dovrebbero perciò essere soggette a regolamentazione"

Il Position Paper di *Pisinger* pubblicato nel maggio 2019 a nome della European Respiratory Society, evidenzia come:

1) non vi siano dati sufficienti su studi a lungo termine, 2) l'emissione di carcinogeni o potenziali carcinogeni come per esempio nitrosamine, formaldeide e acetaldeide, acrilamide e tossici come metaboliti di acroleina è stata comunque rilevata in maniera significativa, e non sempre adeguatamente riportata, 3) sarebbe necessaria una valutazione del rischio legato ad alcune sostanze (probabilmente additivi o prodotti di degradazione termica) che non sono state considerate negli studi riportati dall'industria né comprese nell'elenco dell'FDA di sostanze potenzialmente dannose, presenti in livelli più elevati rispetto alle sigarette tradizionali, e sulla cui tossicità si conosce ben poco (ERS Position paper on Heated Tobacco Products. https://www.ersnet.org/the-society/news/ers-position-paper-on-heated-tobacco-products may 2019 accessed august 3, 2019

Pertanto, ad oggi la sigaretta elettronica non può essere assimilata alla tradizionale terapia con sostituti nicotinici.

Le progettualità di prevenzione primaria e gli studi di prevenzione secondaria sono fortemente incoraggiati. **L'avvio dei pazienti fumatori in percorsi di disassuefazione tabagica è raccomandato dalle evidenze cliniche[7] ed è pertanto opportuno che ogni operatore sanitario sia promotore di consigli e di indicazioni opportune favorendo una presa in carico dai centri per la disassuefazione**

tabagica presenti sul territorio. La Regione Puglia si fa promotrice della implementazione dei centri per la disassuefazione tabagica sull'intero territorio e del loro coordinamento ed i vari operatori del PDTA, a partire dal medico di base, saranno coinvolti in iniziative di formazione ed informazione.

Poiché la sintomatologia clinica del tumore polmonare molto spesso compare in fase tardiva, la maggior parte dei pazienti ricevono la diagnosi quando la malattia è già avanzata, cioè non più passibile di interventi locali curativi (ad esempio chirurgia). Pertanto, una diagnosi più precoce, in una fase in cui la malattia è asintomatica e potenzialmente curabile, potrebbe portare ad una significativa riduzione della mortalità correlata al cancro del polmone. Lo screening del cancro del polmone tramite l'esecuzione periodica di radiografia del torace e/o l'esame citologico dell'espettorato non ha dimostrato alcun beneficio, ed è pertanto sconsigliato[8]. Uno ampio studio intrapreso nel 2002 da parte del *National Cancer Institute* (*National Lung Screening Trial*, NLST) ha randomizzato più di 53.000 fumatori o forti ex-fumatori (≥ 30 pacchetti/anno o < 15 anni dalla cessazione del fumo), di età compresa dai 55 ai 74 anni, alla TC spirale per tre anni consecutivi o alla radiografia del torace[9]. Lo studio è stato interrotto nel 2010, prima del previsto, quando i risultati hanno evidenziato una riduzione del 20% del rischio di morte correlato al cancro del polmone nei partecipanti sottoposti alla TC spirale [Livello di evidenza 1++].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Lo screening con TC spirale del torace nei soggetti ad alto rischio ha documentato una riduzione della mortalità correlata al cancro del polmone. Tuttavia, in considerazione dell'elevato numero di falsi positivi e dell'incerto rapporto danno/beneficio, non dovrebbe essere raccomandato come misura di sanità pubblica al di fuori di studi clinici o di programmi dedicati condotti presso istituzioni con adeguata esperienza.	**Negativa debole**

DIAGNOSI E STADIAZIONE PATOLOGICA

Il sospetto diagnostico di neoplasia polmonare viene solitamente formulato sulla base di una radiografia del torace e di una successiva tomografia assiale computerizzata (TC), spesso in presenza di diffusione metastatica di malattia. Il sospetto diagnostico su base clinica viene posto il più delle volte solo negli stadi avanzati.

Le più comuni modalità di presentazione radiologica sono[10]:

- Lesione solida periferica solitaria;
- Atelettasia polmonare (con/senza versamento pleurico);
- Lesione addensante ilare con/senza infiltrazione del mediastino, senza segni di metastasi a distanza o di versamento pleurico;
- Nodulo non solido o parzialmente solido (a "vetro smerigliato", *Ground Glass Opacity*, GGO);
- Lesione metastatica singola o lesioni multiple a distanza;
- Versamento pleurico.

La successiva fase diagnostica, accompagnata dalla stadiazione clinica, richiede l'impiego delle metodiche attualmente disponibili che prevedano un approccio di tipo sequenziale e comprendono: TC cranio-collo-torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto; PET/TC negli stadi clinici suscettibili di trattamento con intento curativo; la definizione di natura della neoformazione polmonare tramite l'esame cito-istologico ottenuto attraverso la broncoscopia o altra metodica adeguata ad ottenere materiale idoneo alla diagnosi[10].

Stadiazione

La stadiazione cui si fa riferimento nei percorsi di diagnosi e cura delle neoplasie polmonari è l'ottava edizione della *tumour, node and metastasis* (TNM) *classification of malignant tumours* (UICC TNM 8), pubblicata nel 2016[11]

Indagini radiologiche

Le indagini radiologiche necessarie a definire l'estensione di malattia e guidare la scelta terapeutica sono rappresentate dalla tomografia assiale computerizzata (TC), dalla PET/TC (Tomografia ad emissione di positroni/TC), dalla diagnostica ecografica, dalla risonanza magnetica (RM), dalla scintigrafia scheletrica.

TC

La TC eseguita con mezzo di contrasto e con studio completo (cranio, collo, torace, addome superiore), rappresenta l'esame cardine per la definizione dei parametri T, N ed M. Le dimensioni

della neoformazione polmonare sono strettamente correlate al rischio di malignità, come l'irregolarità del profilo. La densità della massa può essere omogenea o disomogenea e varia da lesioni solide a neoformazioni a "vetro smerigliato". L'accrescimento nel tempo, qualora dimostrato, costituisce un alto rischio di neoplasia. L'estensione della TC all'addome consente di individuare localizzazioni secondarie in circa il 10% dei pazienti; la relativa frequenza di immagini TC falsamente positive (come adenomi surrenalici o cisti epatiche) richiede talvolta un ulteriore accertamento (con ecografia con o senza mezzo di contrasto, RM); talvolta, in caso di persistenza di dubbio, è necessaria una verifica istologica, al fine di non escludere a priori dal trattamento chirurgico pazienti operabili. Discussa è l'accuratezza della TC nella definizione del coinvolgimento linfonodale mediastinico: una revisione sistematica degli studi pubblicati negli ultimi 10 anni ha stimato una sensibilità variabile dal 40% al 65% ed una specificità dal 45% al 90%; la maggior parte degli studi inclusi in questa revisione consideravano come termine per la positività del reperto un diametro linfonodale superiore ad 1 cm nell'asse corto[10]. Falsi negativi in TC sono rappresentati soprattutto dalle micrometastasi in linfonodi di dimensioni normali, mentre i falsi positivi sono spesso legati a processi broncopneumonici in corso o comunque recenti ed a patologie linfonodali non neoplastiche.

Il livello di accuratezza diagnostica della TC con mezzo di contrasto è funzione dei differenti criteri di soglia dimensionali prescelti per ciò che riguarda i linfonodi con sensibilità e accuratezza medie del 65-70%. La presenza di polmonite ostruttiva o di atelettasia non altera la sensibilità della TC ma ne abbassa la specificità a livello di eventuali linfoadenomegalie che potrebbero essere conseguenza di iperplasia reattiva[10].

PET

La Tomografia ad emissione di positroni (PET) con 18-fluoro-desossiglucosio (18FDG) associata alla TC (PET/TC), ha assunto un ruolo significativo sia nell'iter diagnostico del nodulo polmonare solitario che nella stadiazione pre-trattamento e ristadiazione dopo terapia.

La PET/TC con 18FDG permette una stadiazione più accurata. Per il parametro T consente di differenziare con maggiore accuratezza il tessuto neoplastico da alterazioni non neoplastiche (come l'atelettasia). Rende inoltre possibile l'evidenza di eventuali disomogeneità nel contesto della massa (come aree necrotiche di minus), consentendo di indirizzare la biopsia su aree maggiormente sospette a livello del tessuto con elevato metabolismo glucidico, con una maggiore probabilità di pervenire ad un risultato diagnostico. La PET/TC con 18FDG è di particolare utilità nell'individuazione delle metastasi linfonodali. La FDG-PET è meno attendibile nella valutazione del parametro N in presenza di neoplasie ascessualizzate o di concomitante polmonite ostruttiva, per elevati falsi positivi[10].

Le linee guida ESMO ne raccomandano l'impiego in caso di assenza di lesioni metastatiche alla TC e indicano la necessità di una biopsia dei linfonodi mediastinici, in presenza di positività PET-TCo in caso di reperti negativi ma solo se persiste un fondato sospetto clinico di coinvolgimento linfonodale metastatico[12].

La PET consente la visualizzazione di tutto il corpo ed è utile nella diagnosi della malattia metastatica con l'eccezione delle metastasi cerebrali (per l'accumulo fisiologico di 18FDG a livello del tessuto encefalico che può ostacolare la visualizzazione delle metastasi cerebrali) e delle metastasi renali (per la fisiologica escrezione del radiotracciante attraverso l'emuntorio renale). La sensibilità della PET per la diagnosi delle adenopatie extra-toraciche è del 100% (vs 70% della TC) e del 98% per le metastasi a distanza non encefaliche (vs 83% della TC). La PET è accurata per la diagnosi delle metastasi surrenaliche (sensibilità dal 93% al 100%, specificità dall'80% al 100%, accuratezza dal 92% al 100%), anche se sono possibili falsi positivi per ipercaptazione del 18FDG da parte di adenomi benigni e feocromocitomi, e falsi negativi legati a formazioni di piccole dimensioni, lesioni necrotiche e metastasi di carcinomi polmonari a ridotto metabolismo glucidico (es. tumori neuroendocrini ben differenziati). Per la determinazione delle metastasi ossee, la PET è globalmente più specifica rispetto alla scintigrafia ossea, che raramente aggiunge informazioni utili e spesso produce falsi positivi[13–20].

RM

L'impiego della RM nella diagnostica delle forme localizzate al torace trova giustificazione in casi selezionati, al fine di valutare le strutture di confine (parete toracica, diaframma, apice polmonare, mediastino)[10].

Può essere impiegata in aggiunta alla TC nella conferma di dubbi diagnostici per secondarismi epatici o surrenalici.

La RM rappresenta il gold standard per la valutazione delle lesioni encefaliche, specie nei casi di interessamento limitato suscettibili di trattamenti locoregionali al fine di discriminare piccole lesioni non evidenti in TC o per la valutazione delle meningi.

Rappresenta, inoltre, un esame di riferimento nella valutazione del rachide e del grado di compromissione del midollo spinale.

Gestione della somministrazione del mezzo di contrasto in pazienti allergici ed appropriatezza della richiesta di test biochimici per la determinazione del rischio di nefrotossicità.

I criteri per la gestione dei pazienti da sottoporre ad esame con Mezzi di Contrasto (MdC) sono riportati nel "Documento di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione dei Pazienti a Rischio di Reazione Avversa a Mezzo di Contrasto"[21] condiviso dalla Società Italiana di Radiologia Medica e

Interventistica (SIRM) e dalla Società Italiana di Allergologia, Asma e Immunologia Clinica (SIAAIC) e redatto sulla base dei dati della più recente letteratura scientifica e delle Linee Guida Internazionali[22,23].

Per esami da eseguire in elezione deve essere raccolta un'anamnesi accurata per l'identificazione di pazienti a rischio: pregressa reazione allergica o simil-allergica a seguito di un'indagine con la medesima classe di MdC da impiegare (per es., a base di gadolinio o di iodio); asma bronchiale o orticaria-angioedema non controllati dalla terapia farmacologica; mastocitosi; pregressa anafilassi idiopatica. L'allergia a molluschi, crostacei, pesci o altri alimenti non è da considerarsi un fattore di rischio per reazioni da ipersensibilità a MdC. Anche l'allergia ad altre categorie di farmaci non è da considerare un fattore di rischio per tali reazioni. Un'anamnesi positiva per reazioni da ipersensibilità ad antisettici iodati, quali soluzione di iodiopovidone (Betadine) e iodoformio, non costituisce un fattore di rischio per reazioni a MdC a base di iodio. In caso di anamnesi positiva per reazione a MdC, lo specialista radiologo valuta la possibilità di effettuare un esame con metodica radiologica alternativa che abbia medesima efficacia diagnostica e non necessiti di MdC o utilizzi un MdC di classe differente. Nell'impossibilità di impiegare metodiche alternative, lo specialista radiologo indirizza il paziente a un centro di riferimento allergologico per una consulenza. Lo specialista allergologo proporrà l'iter diagnostico idoneo, stabilizzerà il quadro clinico in caso di asma bronchiale od orticaria-angioedema e consiglierà uno schema di premedicazione, se lo riterrà utile, considerata la non generale efficacia di tali schemi nella routine diagnostica. Qualora non fosse possibile accedere a un centro di riferimento allergologico in tempi utili, si consiglia: nel caso di pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa a MdC noto, utilizzare una molecola differente seppur della medesima classe, tenendo conto dei pattern di cross-reattività tra MdC; nel caso di pazienti con anamnesi positiva per reazione avversa grave a MdC non noto su consiglio della SIAAIC, utilizzare uno schema di premedicazione per via orale con prednisone 50 mg (o metilprednisolone 32 mg) 13, 7 ed 1 ora prima dell'esame + antistaminico (per es. cetirizina) 1 ora prima dell'esame, oppure per via intramuscolare o endovenosa con metilprednisolone 40 mg 13, 7 e 1 ora prima dell'esame + clorfenamina 10 mg 1 ora prima dell'esame, monitorare i parametri vitali durante la procedura e allertare l'anestesista/rianimatore; nel caso di pazienti con orticaria in atto o asma bronchiale sintomatico, se possibile, rimandare l'esame fino alla stabilizzazione del quadro clinico; in alternativa, si può prendere in considerazione lo schema di premedicazione consigliato per gli esami in urgenza; nel caso di pazienti con angioedema ricorrente, mastocitosi o anafilassi idiopatica, effettuare una premedicazione per via orale con prednisone 50 mg (o metilprednisolone 32 mg) 12 e 2 ore prima dell'esame + antistaminico (per es cetirizina) 1 ora prima dell'esame, oppure per via intramuscolare o endovenosa con metilprednisolone 40 mg 12 e 2 ore prima dell'esame + clorfenamina 10 mg 1 ora prima dell'esame, cui aggiungere montelukast 10 mg.

Per ulteriori indicazioni riguardanti la gestione della somministrazione di MdC per esami urgenti in pazienti con diatesi allergica e per la gestione della reazione da ipersensibilità si rimanda al Documento di Consenso SIRM-SIAAIC[21].

La SIRM e la Società Italiana di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica hanno pubblicato un documento di consenso sulla appropriatezza della richiesta di test biochimici per la determinazione del rischio di nefrotossicità da MdC iodato[24]. Il fattore di rischio più importante è l'insufficienza renale cronica, definita da un filtrato glomerulare (GFR) <60 ml/min/1,73mqo da una creatinina plasmatica persistentemente superiore a 1,5 mg/dl (≥132,6 µmol/L). La presenza di insufficienza renale cronica aumenta il rischio di nefropatia da MdC fino a 20 volte rispetto a condizioni di funzione renale normo-rappresentata. Particolare attenzione alla funzione renale va posta in caso di uso del gadolinio, a causa del rischio di insorgenza di fibrosi nefrogenica sistemica in pazienti con GFR<60 mL/min/1,73m2. Altri fattori di rischio, indicati sia nelle linee guida della Società Europea di Radiologia Urogenitale (ESUR)[25,26] che in quelle KDIGO sul danno renale acuto (AKI: *Acute KidneyInjury*) sono: disidratazione, età >75 anni, diabete, diabete in terapia con metformina, scompenso cardiaco, ipotensione, anemia, allergopatie. L'associazione di 2 o più fattori (ad esempio diabete e insufficienza renale cronica) aumenta esponenzialmente il rischio correlato. Infine, l'uso di MdC iodati è sconsigliato nei pazienti con manifesto stato di ipertiroidismo.

Le gammopatie monoclonali in generale ed in particolare quelle di incerto significato (MGUS), il mieloma multiplo, la macroglobulinemia di Waldeström, le malattie da deposito di immunoglobuline e l'amiloidosi non sono considerati fattori di rischio "per sé". Secondo quanto riportato da ESUR "sebbene in passato alcuni pazienti con mieloma multiplo, in stato di scarsa idratazione al momento di ricevere un mezzo di contrasto caratterizzato da elevata osmolalità abbiano sviluppato un'insufficienza renale acuta, non esistono evidenze che supportino l'ipotesi che il mieloma multiplo possa rappresentare un fattore di rischio di nefropatia da MdC in pazienti ben idratati al momento del test e con funzione renale normo-rappresentata". Tuttavia, i pazienti con mieloma multiplo spesso dimostrano una funzione renale ridotta o compromessa e pertanto rientrano nelle categorie di pazienti a rischio per insufficienza renale.". Sulla base di queste evidenze, **le patologie caratterizzate da gammapatia monoclonale non costituiscono di per sé controindicazione all'impiego di un MdC**. Sulla base delle attuali conoscenze fisiopatologiche e dei documenti di riferimento e linee guida internazionali emanati da gruppi di esperti di società scientifiche della radiologia e della nefrologia, il documento SIRM-SIBIOC[24]esprime le seguenti raccomandazioni:

1. Valutazione preliminare del rischio nefrotossico: si raccomanda la determinazione della creatinina (basale) con metodo riferibile al sistema internazionale di misura dell'analista e la refertazione del risultato associato al calcolo del filtrato (eGFR) mediante l'equazione CKDEPI;

nel caso di pazienti affetti da nefropatie croniche, si rimanda ogni ulteriore approfondimento all'eventuale consulenza dello specialista nefrologo.

2. Monitoraggio del rischio nefrotossico: si raccomanda la determinazione della creatinina per una o più volte con modalità analoghe a quelle sopra riportate; si raccomanda di integrare risultato con il calcolo della differenza critica (RCV: *reference change value*) ove possibile o perlomeno della differenza rispetto al valore basale. In caso di aumento della creatinina plasmatica >5%, si raccomanda un controllo della creatinina plasmatica con il calcolo del filtrato (eGFR) a distanza di 48-72 ore.

Alla luce delle evidenze disponibili non si ritengono necessari esami di laboratorio specifici per escludere la presenza di gammapatie monoclonali, quali l'elettroforesi sieroproteica, la ricerca della proteina di Bence Jones nell'urina, la determinazione delle catene leggere libere plasmatiche (FLC), tenuto conto che ognuno di questi esami non è in grado da solo di escludere al 100% una gammapatia monoclonale e che nessuno di questi esami rientra nei pannelli di esami urgenti dei laboratori clinici[24].

Prelievo bioptico

La diagnosi definitiva di neoplasia deriva da una precisa definizione isto-patologica.
L'approccio diagnostico e le relative difficoltà derivano dalla precisa localizzazione della neoplasia, a seconda che si tratti di forme centrali o periferiche.
La broncoscopia rappresenta una metodica fondamentale nella diagnosi e nella stadiazione del carcinoma polmonare.

Lesioni centrali

Nelle lesioni centrali, broncoscopicamente visibili, la sensibilità diagnostica varia, combinando le diverse tecniche di prelievo, dal 69% al 91%. Le pinze bioptiche sono lo strumento di prelievo maggiormente utilizzato, essendo in grado di offrire una resa diagnostica dell'80%, anche se alcuni studi riportano sensibilità maggiore del 90%. Brushing e lavaggio bronchiale dimostrano singolarmente sensibilità inferiori e sono da utilizzare ad integrazione della biopsia. In particolare il lavaggio bronchiale offre da solo una resa diagnostica bassa (47%)[10].
L'agoaspirato transbronchiale, *trans-bronchial needle aspiration* (TBNA) può essere utilizzato nel campionamento di lesioni centrali con una buona resa diagnostica (68-91%). È particolarmente utile nei tumori con prevalente sviluppo sottomucoso o peribronchiale[10].
L'impiego dell'agoaspirato TBNA in associazione alla biopsia offre una resa diagnostica media per le lesioni periferiche superiori ai 2 cm del 78%. La sensibilità è notevolmente minore per le lesioni di

dimensioni inferiori ai 2 cm (33%). L'approccio TBNA alle lesioni polmonari periferiche localizzate si deve sempre avvalere di un sistema di guida (fluoroscopia, sonde ecografiche, navigazione elettromagnetica). La resa diagnostica per i noduli di piccole dimensioni aumenta con l'impiego dell'ecografia e/o della navigazione elettromagnetica, tecniche che trovano quindi particolare indicazione nei noduli inferiori ai 2 cm. L'approccio TBNA alle lesioni periferiche andrebbe comunque evitato in mancanza di un sistema di guida[10].

Le complicanze della broncoscopia sono rare. Le più comuni sono: emorragia, nello 0.6-5.4% dei casi in corso di biopsia polmonare transbronchiale e pneumotorace da biopsia transbronchiale (1-3.4%)[10].

L'endoscopia consente anche una corretta stadiazione linfonodale mediante prelievi effettuati con TBNA su stazioni sospette dopo esame TC o captanti in PET/TC.

La valutazione patologica dello stadio linfonodale deve essere perseguita sempre in presenza di neoplasie per le quali un trattamento locoregionale (chirurgia, radioterapia, trattamenti combinati con chemioterapia di induzione o adiuvante) rappresenti l'atto terapeutico con finalità curativa (stadio I-IIIA o IIIB non bulky)[10].

Le stazioni linfonodali che possono essere approcciate con TBNA sono le paratracheali basse (4R, 4L), le sottocarenali (7), le stazioni 10 (R e L) e le 11 (R e L) (ilari). Tale tecnica si è dimostrata in grado di fornire un'elevatissima specificità ed una buona sensibilità media. La sensibilità varia in rapporto a diversi fattori quali: le dimensioni del linfonodo (bassa per linfonodi ≤1 cm), la stazione linfonodale coinvolta (la sensibilità è maggiore per 4R e 7) e l'esperienza dell'operatore[10].

La *endobronchial ultrasound* (EBUS)permette identificare il bersaglio e di osservare in tempo reale l'ago nel momento in cui penetra nel bersaglio stesso. Per tali motivi ha mostrato una sensibilità >90% anche per linfonodi di piccole dimensioni[10]. Tuttavia, l'EBUS-TBNA non è in grado di campionare linfonodi non adiacenti alle vie aeree (es. stazioni 8 e 9). L'approccio transesofageo (*endoscopic ultrasound*, EUS) consente di campionare linfonodi delle stazioni mediastiniche sinistre (2L e 4L), sottocarenali (7), periesofagee e del legamento polmonare (8 e 9)[10]. La sensibilità dell'utilizzo integrato dell'EBUS-TBNA/EUS è del 93%, mentre il valore predittivo negativo è del 97%[10]. Gli aspetti tecnici dell'EBUS-TBNA sono raccomandati dall'American College of Chest Physicians (ACCP): procedura da eseguirsi in sedazione moderata o profonda, con ago 21-22 *gauge*; campionamento del tessuto eseguito con o senza la valutazione del patologo in sala endoscopica (*rapid on-site evaluation*, ROSE), tuttavia, in assenza di ROSE è suggerito un minimo di tre passaggi separati dell'ago per campionare il tessuto; raccomandato il prelievo di campioni addizionali per analisi molecolari[27–30]

Secondo le attuali linee guida dell'ACCP, National Comprehensive Cancer Network, European Respiratory Society, ed European Society of Thoracic Surgeons, l'EBUS è indicata in tutti i tumori

centrali, nei tumori periferici >3 cm, nei linfonodi >1 cm alla TC, nel coinvolgimento N1 alla PET, e la positività PET (SUV >2) anche in linfonodi <1 cm[10].

La mediastinoscopia consente di valutare il coinvolgimento linfonodale in sede paratracheale, pretracheale e precarenale. Prevede una anestesia generale ed una breve ospedalizzazione. Negli ultimi anni, il numero di mediastinoscopie stadiative è stato ridotto dall'EBUS-TBNA. La mediastinoscopia trova indicazione nei casi di sospetto coinvolgimento linfonodale N2-N3 dopo procedimento endoscopico transbronchiale o transesofageo non diagnostico[27–32].

La videotoracoscopia (VATS) diagnostica consente di eseguire biopsie in alcune stazioni linfonodali non accessibili. Nella stadiazione dei linfonodi mediastinici para-aortici e prevascolari attualmente si preferisce la VATS alla mediastinotomia anteriore[31].

Lesioni periferiche

Per le lesioni periferiche non diagnosticabili con broncoscopia, l'impiego dell'agoaspirato transtoracico, sotto guida TC, consente di ottenere una definizione diagnostica in circa il 95% dei tumori con diametro superiore a 2 cm. Le complicanze più frequenti dell'agoaspirato transtoracico sono: pneumotorace nel 10-20%, per lo più minimo, di cui solo il 5-10% richiede il posizionamento di drenaggio; emoftoe nel 5% dei casi, in genere di modesta entità, il. L'agobiopsia TC guidata è la procedura con la maggiore sensibilità diagnostica per le lesioni periferiche di diametro >2 cm, ma risente di alcune controindicazioni, quali: enfisema grave, insufficienza respiratoria grave, problemi coagulativi (diatesi emorragica), pregressa pneumonectomia.

La sensibilità diagnostica di entrambe le metodiche (broncoscopia e agoaspirato transparietale) è funzione del diametro della lesione ed è più bassa per lesioni di diametro inferiore ai 2 cm[10].

Nei casi i cui sia la broncoscopia che la biopsia percutanea risultino negative non consentendo di ottenere adeguato materiale diagnostico e sia necessario giungere alla diagnosi in tempi brevi, può essere presa in considerazione la biopsia escissionale per via toracoscopica (VATS) o, ancora più raramente per via toracotomica[10]. Tali casi devono essere preventivamente discussi nell'ambito del Team Multidisciplinare al fine di escludere in modo definitivo approcci meno invasivi.

Per pazienti con malattia in stadio clinicamente avanzato, per i quali sia escluso un trattamento con intento di tipo curativo e che devono essere avviati a terapia medica in tempi rapidi, è necessario procedere alla determinazione di istotipo (non solo alla definizione di natura: lesione benigna vs maligna) e alla definizione dell'assetto molecolare. La precisione del dato patologico e biologico è tanto più importante in tale stadio rispetto a stadi precoci in cui l'intento del trattamento locoregionale è curativo[33], vista l'importanza che le informazioni biologiche assumono nella decisione terapeutica. Negli stadi avanzati (IIIB non suscettibile di trattamento loco regionale, IV) è importante garantire l'approccio diagnostico più rapido e confacente alle caratteristiche cliniche,

oltre che la metodica che consenta di ottimizzare meglio il materiale biologico in considerazione della mole di informazioni diagnostiche biologiche ricercate, importanti sul piano prognostico e predittivo di risposta ai trattamenti. In presenza di lesioni periferiche facilmente aggredibili per via percutanea dovrà essere preferito questo approccio, a meno di controindicazioni di carattere medico. In presenza di lesioni centrali e/o importante impegno mediastinico linfonodale, potrà essere preferito l'approccio endoscopico. Nel caso di metastasi che siano facilmente oggetto di prelievi biotici mirati (es. metastasi epatiche, metastasi ai linfonodi sovraclaveari o laterocervicali) potrà essere preso in considerazione tale approccio, piuttosto che la biopsia polmonare percutanea o endoscopica. Per quanto possibile, si deve cercare di evitare la biopsia ossea a scopo diagnostico a causa della minore accuratezza diagnostica di eventuali indagini molecolari.
La VATS diagnostica consente di effettuare biopsie pleuriche nel sospetto di lesioni metastatiche[10].

RACCOMANDAZIONI:

- La TC eseguita con mezzo di contrasto (salvo comprovate controindicazioni mediche alla somministrazione del mezzo di contrasto) e con studio completo deve essere eseguita in presenza di un sospetto diagnostico al fine di indirizzare rapidamente il paziente ad una diagnosi di stadio che consenta una valutazione rapida del torace (parametri T ed N) ed eventuale interessamento metastatico[10].

- La PET/TC con 18FDG deve essere impiegata per il completamento della stadiazione nei pazienti potenzialmente candidati a trattamenti curativi (stadio I-III) per una definizione dell'interessamento linfonodale; in caso di stazioni linfonodali positive alla PET **è raccomandato l'accertamento istologico**[10,12].

- In presenza di secondarismi encefalici valutati in TC con interessamento limitato o di sospetto diagnostico clinico di coinvolgimento del sistema nervoso centrale in assenza di malattia evidente alla TC, è raccomandata la RM dell'encefalo con mezzo di contrasto[10].

- In presenza di sospetto diagnostico di interessamento del rachide è consigliata l'esecuzione della RM del rachide[10].

- La diagnosi patologica è raccomandata prima di ogni trattamento con intento curativo[33];

- Le lesioni centrali, endoscopicamente visibili, devono essere approcciate per via endoscopica e la diagnosi di natura può essere eseguita mediante prelievi cito-istologici in corso di

broncoscopia[10] ed è raccomandata dalle linee guida ESMO per l'approccio di lesioni visibili specie in stadio I-III[33].

- L'approccio transbronchiale è da preferire in prima istanza in tutti i pazienti candidati a chirurgia (per i quali è indispensabile un'accurata stadiazione) o per i pazienti con severa compromissione della funzionalità respiratoria (per i quali un eventuale pneumotorace potrebbe essere rischioso)[10].

- Nel paziente con NSCLC potenzialmente operabile la stadiazione del mediastino con eco-endoscopia bronchiale può essere presa in considerazione come opzione di prima scelta rispetto alla mediastinoscopia[10,27,28]. La EUS/(EBUS rappresentano il gold standard per la valutazione dei linfonodi mediastinici e dovrebbe essere sempre eseguita per una corretta stadiazione del mediastino in pazienti candidai a trattamento locoregionale nei Centri dove tale tecnologia è presente.

- L'EBUS-TBNA va eseguita in sedazione moderata o profonda[29].

- E' auspicabile che, laddove possibile, la *rapid on-site evaluation* (ROSE) dei preparati cito-istologici (specie quelli ottenuti da broncoscopia) sia applicata routinariamente in corso di diagnosi al fine di minimizzare la quota di prelievi inadeguati[10,30,34,35].

- Lesioni periferiche, difficilmente raggiungibili per via endoscopica, possono essere approcciate per via percutanea[10]. Questa metodica è gravata da un maggiore rischio di pneumotorace, sebbene garantisca una migliore sensibilità diagnostica[10].

- Per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato, per i quali i trattamenti locoregionali siano esclusi, è necessario che si giunga in tempi rapidi ad una diagnosi istologica ed alla più completa definizione dei fattori predittivi di risposta ai trattamenti antineoplastici attualmente in indicazione per permettere al paziente il miglior trattamento possibile[10,36]. Il prelievo, possibilmente istologico, deve avvenire pertanto nelle sedi di malattia più facilmente accessibili, compatibilmente con le condizioni generali del paziente.

ANATOMIA PATOLOGICA ED INDAGINI BIOMOLECOLARI

In caso di carcinoma polmonare metastatico, uno dei compiti più importanti affidato al patologo è quello di assicurare che ciascun campione diagnostico definisca l'istotipo della neoplasia e sia sottoposto alle analisi biomolecolari utili per la determinazione della strategia terapeutica maggiormente efficace[37].

Dal 2008, l'introduzione di nuovi agenti chemioterapici e di farmaci biologici dimostratisi efficaci in specifiche categorie di carcinoma polmonare non a piccole cellule ha rilevato l'importanza di un'accurata definizione istologica delle neoplasie polmonari[38–41].

In oltre il 70% dei casi, il carcinoma del polmone si manifesta in uno stadio avanzato di malattia non rendendo il paziente, quanto meno inizialmente, eleggibile per terapia chirurgica. Anche in considerazione dello sviluppo di procedure diagnostiche interventistiche sempre meno invasive, il materiale biologico ottenibile per la tipizzazione della neoplasia, è rappresentato generalmente da piccole biopsie o da campioni esclusivamente citologici che ne rendono mandatoria un'accurata ed efficace gestione e manipolazione[42]. In circa il 50-70% dei casi, una definizione di istotipo di un campione citologico o piccola biopsia è raggiungibile su esclusiva base morfologica[43]ed esclusivamente in assenza di una chiara differenziazione morfologica, un limitato pannello di anticorpi quali il thyroid transcription factor-1 (TTF-1) e p40 potrebbe favorire rispettivamente una diagnosi di adenocarcinoma o di carcinoma squamoso[44–46].

Anche la Napsina A è un anticorpo frequentemente osservato nell'adenocarcinoma, ed ulteriori anticorpi a favore di una differenziazione squamosa sono rappresentati dalle citocheratine CK5/6 e da p63, anche se quest'ultima può essere espressa da un terzo circa degli adenocarcinomi[47].

In definitiva, in occasione di una diagnosi di carcinoma polmonare in cui non siano soddisfatti i soli criteri morfologici di differenziazione e con la contemporanea necessità di risparmiare il campione per le analisi molecolari, è raccomandabile l'impiego di tecniche istochimiche volte a determinare eventuale mucosecrezione ed immunoistochimiche che comprendano almeno uno, ma non più di due marcatori di differenziazione ghiandolare e squamosa. E' opportuno, inoltre, rammentare che, esclusivamente in caso di caratteri morfologici di differenziazione neuroendocrina, ne è suggerita la dimostrazione mediante caratterizzazione immunoistochimica con anticorpi anti-sinaptofisina, cromogranina e/o CD56 morfologica[43]. L'impiego della caratterizzazione immunofenotipica potrebbe essere di particolare aiuto nei casi in cui si abbia disponibilità di materiale diagnostico esclusivamente sotto forma di campioni citologi da agoaspirazione o di provenienza dalle sierose. In tali occasioni, parallelamente alla possibilità di rilevare l'espressione antigenica di differenti marcatori direttamente sui preparati citologici, l'utilizzo della tecnica del *cell block*[48]permette la concentrazione e l'inclusione in paraffina del materiale citologico, offrendo la possibilità di uno

studio morfofenotipico del tutto sovrapponibile a quello impiegato su campioni tissutali. In tutti i casi di NSCLC in stato avanzato di malattia, dopo aver assicurato la diagnosi e tentato di definirne l'istotipo, il patologo dovrebbe individuare e scegliere il campione diagnostico maggiormente appropriato e comprovare e riferire circa l'adeguatezza del campione stesso per i test molecolari in termini di percentuale di cellule neoplastiche vitali in esso presenti. Infatti, gran parte del materiale biologico diagnostico di carcinoma polmonare è rappresentato da campioni tissutali usualmente fissati in formalina ed inclusi in paraffina, ottimi per l'analisi morfologica ed immunoistochimica, ma in cui l'integrità degli acidi nucleici da sottoporre ad estrazione per i test molecolari può risultare compromessa. In caso di disponibilità ed adeguatezza, il patologo dovrebbe preferire e destinare alle analisi molecolari i campioni citologici che generalmente sono fissati in soluzioni a base di alcool e pertanto ottimali per la preservazione degli acidi nucleici[49,50]. Nell'ambito delle alterazioni molecolari da ricercare, in tutti i casi di adenocarcinoma e di carcinoma non a piccole cellule e nei casi di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori, vi sono le mutazioni attivanti del gene *dell'epidermal growth factor receptor* (EGFR) contro le quali sono stati sviluppati farmaci inibitori delle tirosinchinasi (TKI)[51–53] attualmente in grado di superare anche le forme di resistenza acquisita rappresentate principalmente dalla mutazione somatica T790M a carico dell'esone 20 del gene EGFR [54–59]. Contestualmente alla ricerca delle mutazioni attivanti del gene EGFR, un campione bioptico o citologico diagnostico di adenocarcinoma o di NSCLC deve essere sottoposto alla ricerca di traslocazione o delezione del gene ALK[60,61]. La presenza di questa alterazione molecolare può essere agevolmente determinata mediante analisi immunoistochimica[62,63]: sono disponibili sia kit certificati associati a specifiche piattaforme di immunocolorazione e sia differenti anticorpi indipendenti dalle piattaforme. In quest'ultimo caso il patologo deve specificare il grado di immunoreattività (scala da 0 a 3+) in cui 0 corrisponde a negativo, 3 a positivo ed 1 e 2 a valori che necessitano di validazione mediante metodica di ibridizzazione fluorescente in situ (FISH) che potrà assicurare o meno la presenza di eventuale traslocazione e/o delezione[64,65]. Molto recentemente è stata codificata la necessità che sia ricercato il riarrangiamento del gene ROS1 in tutti i pazienti affetti da adenocarcinoma metastatico[66]. In considerazione della relativa rarità dell'alterazione genica di ROS1, anche in questo caso è suggeribile adottare uno screening immunoistochimico con anticorpo specifico e, in caso di risultato positivo o dubbio, validarlo con metodica FISH[67,68].

Infine, allo scopo di verificare la possibilità di adottare regimi immunoterapici, tutti i campioni bioptici e/o citologici diagnostici di prima diagnosi di NSCLC in stadio avanzato devono essere analizzati per l'espressione di PD-L1[69,70]riferiti come la percentuale di cellule neoplastiche vitali che mostrino immunoreattività di membrana all'anticorpo anti-PD-L1[71,72].

Più recentemente sono emerse ulteriori alterazioni molecolari nei carcinomi non a piccole cellule non squamosi, più frequentemente negli adenocarcinomi, che possono rappresentare un ulteriore

target terapeutico con farmaci già disponibili o che possono essere impiegati nell'ambito di trials clinici o programmi di accesso allargato in alcuni Centri, sia in prima linea che in linee successive di trattamento.

In particolare la mutazione c.1799T>A a carico dell'esone 15 del gene BRAF (responsabile della variazione amminoacidica p.V600E), riscontrabile nel 2-4% rappresenta il target molecolare per l'impiego di due inibitori tirosin-kinasici (dabrafenib e trametinib)[73,74] per i quali è stato recentemente deliberato l'impiego in gazzetta ufficiale (GU Serie Generale n.294 del 16-12-2019).

Altre alterazioni molecolari sono rappresentate dai riarrangiamenti del gene RET presente nell'1.4% dei carcinomi non a piccole cellule e nell'1.7% degli adenocarcinomi[75] per i quali hanno dimostrato efficacia molecole quali Cabozantinib[76], Selpercatinib (LOXO-292)[77,78], Pralsetinib (BLU-667)[79], disponibili in programmi di accesso allargato.

Anche per i riarrangiamenti di NTRK 1-3[80,81] hanno documentato efficacia molecole quali Larotrectinib (LOXO-101)[82], Selitrectinib (LOXO-295)[83], Entrectinib (RXDX-101)[84].

Tra le alterazioni del proto-oncogene MET, le amplificazioni e le mutazioni *exon skipping* dell'esone 14, presenti in circa i 4% dei pazienti, determinano l'attivazione di MET e la sensibilità a specifici inibitori. Crizotinib si è dimostrato efficace nelle alterazioni dell'esone 14[85,86]. Capmatinib è un inibitore selettivo e potente di MET che ha mostrato una buona efficacia terapeutica e un buon profilo di tossicità, in particolare per pazienti naïve, nel trial GEOMETRY[87]. Anche Tepotinib risulta efficace nelle mutazioni *exon skipping* dell'esone 14 con un profilo di tossicità favorevole[88].

La mutazione G12C dell'esone 2 del gene KRAS è riscontrata in circa il 13% degli adenocarcinomi[89]; in questo sottogruppo di pazienti la molecola AMG 510 in monoterapia ha dimostrato buona tollerabilità ed efficacia terapeutica[90] ed è in corso di sviluppo clinico.

Un ulteriore target è rappresentato dalle alterazioni di HER2 riscontrate nel 2–4% degli adenocarcinomi (principalmente le amplificazioni ed inserzioni *in-frame* dell'esone 20)[91]. Afatinib e Poziotinib hanno dimostrato una certa attività nei carcinomi non a piccole cellule con mutazioni di HER2[92,93], così come il coniugato adotrastuzumab–emtansine[94] o la combinazione trastuzumab/paclitaxel[95]; una discreta attività in vitro è stata dimostrata per Osimertinib[96] e Pirotinib[97].

Nei carcinomi squamosi sono state invece identificate l'amplificazione di FGFR1, mutazioni di PI3KCA, mutazioni di PTEN, amplificazione e mutazioni di PDGFR, mutazioni di DDR2.

RACCOMANDAZIONI

- Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, laddove non sia raggiunta su base morfologica, la sottotipizzazione in adenocarcinoma e carcinoma squamocellulare deve essere sempre perseguita, anche avvalendosi di un pannello immunoistochimico minimo, in maniera di ridurre

al di sotto del 10% le diagnosi generiche di NSCLC e di preservare il campione biologico per le analisi biomolecolari.
Livello di evidenza IA
Grado di raccomandazione A

- Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, la determinazione dello stato mutazionale di EGFR e del riarrangiamento di ALK deve essere effettuata in tutti i casi di diagnosi di adenocarcinoma o di NSCLC ed in caso di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori.
  Livello di evidenza IA
  Grado di raccomandazione A

- Nei pazienti affetti da NSCLC metastatico, la determinazione del riarrangiamento di ROS1 deve essere effettuata in tutti i casi di diagnosi di adenocarcinoma o di NSCLC ed in caso di carcinoma squamoso in pazienti non fumatori.
  Livello di evidenza IIA
  Grado di raccomandazione B

- La determinazione dell'espressione di PD-L1, indipendentemente dalla sottotipizzazione di istotipo, deve essere effettuata in tutti i casi di prima diagnosi di NSCLC in stadio avanzato di malattia.
  Livello di evidenza IA
  Grado di raccomandazione A

- La determinazione delle mutazioni di BRAF deve essere eseguita su tutti i pazienti con NSCLC non squamoso, in considerazione della disponibilità di farmaci specifici per la mutazione c.1799T>A a carico dell'esone 15 del gene BRAF (responsabile della variazione amminoacidica p.V600E)

- E' auspicabile che per tutti i pazienti con NSCLC non squamoso, sia avviata, in Centri selezionati, la determinazione molecolare (mediante NGS) per i biomarcatori di cui è disponibile un potenziale trattamento mirato, nell'ambito di trials clinici o programmi di accesso allargato al farmaco.

NODULO POLMONARE SOLITARIO

Il nodulo singolo (o solitario) polmonare è definito come un nodulo del diametro non superiore ai 3 cm di diametro massimo[98], in genere a margini netti, completamente circondato da parenchima polmonare, che non entra in contatto con l'ilo o il mediastino, non associato ad adenopatie, atelettasia o versamento pleurico. Le lesioni di più di 3 cm di diametro sono definite come masse e devono essere valutate come lesioni maligne fino a prova contraria.

Le linee guida del *National Comprehensive Cancer Network* (NCCN)[99] distinguono i noduli solitari rinvenuti accidentalmente in TC a seconda delle dimensioni e del rischio di malignità. Nella valutazione del rischio sono contemplati fattori clinici legati al paziente o fattori radiologici. I fattori legati al paziente sono: età, abitudine tabagica, precedente storia di cancro, anamnesi familiare positiva per tumore al polmone in un parente di primo grado, esposizione occupazionale (per esempio radon, asbesto, uranio), altre patologie polmonari (broncopneumopatia cronica ostruttiva o fibrosi polmonare), esposizione ad agenti infettivi (ad esempio tubercolosi o infezioni fungine in aree endemiche), o storia clinica suggestiva per infezioni (ad esempio storia di immunosoppressione, polmonite da aspirazione o sintomi riferibili ad infezione polmonare). I fattori radiologici comprendono la forma, il volume, la densità, anomalie parenchimali associate (quali cicatrici o alterazioni polmonari infiammatorie o sospette), ipercaptazione di 18FdG all'imaging PET. Il parametro radiologico più importante resta comunque la stabilità o le modifiche di volume rispetto ad indagini radiologiche precedenti. Si definisce a basso rischio un soggetto non fumatore (o con abitudine tabagica minima) senza alcun fattore di rischio.

Vengono, inoltre distinti noduli solidi e noduli sub-solidi.

Noduli solidi

In soggetti a basso rischio:

1. il nodulo di dimensioni inferiore a 6 mm non necessita di ulteriore follow-up;
2. il nodulo di dimensioni comprese tra 6 e 8 mm necessita di controllo TC a 6-12 mesi; in caso di stabilità, di un ulteriore controllo a 18-24 mesi;
3. il nodulo di dimensioni superiori a 8 mm necessita di un controllo TC a 3 mesi; deve essere presa in considerazione una valutazione PET o una biopsia. Occorre tenere presente la possibilità di trovarsi di fronte ad un falso negativo in PET quando le dimensioni del nodulo sono troppo piccole o in presenza di scarsa cellularità neoplastica o per patologie tumorali poco avide di glucosio come adenocarcinomi in situ o carcinoidi; o falsi positivi come in corso di infiammazioni o infezioni. La positività sospetta in PET/TC richiede sempre una conferma istologica prima di

una terapia non chirurgica. Per questi motivi in tali casi il corretto approccio diagnostico deve essere considerato nell'ambito di una discussione multidisciplinare.

In soggetti ad alto rischio:

1. il nodulo di dimensioni inferiore a 6 mm necessita di un controllo a 12 mesi ed in caso di stabilità non è indicato ulteriore follow-up;
2. il nodulo di dimensioni comprese tra 6 e 8 mm necessita di controllo TC a 6-12 mesi; in caso di stabilità, di un ulteriore controllo a 18-24 mesi;
3. il nodulo di dimensioni superiori a 8 mm necessita di un controllo TC a 3 mesi; deve essere presa in considerazione una valutazione PET o una biopsia. Occorre tenere presente la possibilità di trovarsi di fronte ad un falso negativo in PET quando le dimensioni del nodulo sono troppo piccole o in presenza di scarsa cellularità neoplastica o per patologie tumorali poco avide di glucosio come adenocarcinomi in situ o carcinoidi; o falsi positivi come in corso di infiammazioni o infezioni. La positività sospetta in PET/TC richiede sempre una conferma istologica prima di una terapia non chirurgica. Per questi motivi in tali casi il corretto approccio diagnostico deve essere considerato nell'ambito di una discussione multidisciplinare.

Noduli subsolidi

Si deve tenere presente un tempo di follow-up più lungo in considerazione della possibilità di trovarsi di fronte ad un adenocarcinoma indolente. Le linee guida NCCN in questo caso sono adattate dalle linee guida della Fleischener Society del 2017[100].

1. Il nodulo *ground-glass* puro di dimensioni inferiori a 6 mm non necessita di ulteriore follow-up; per i noduli di dimensioni pari o superiori a 6 mm è necessaria una TC a 6-12 mesi per confermare la stabilità, o cambiamenti nella componente solida, quindi una TC a ogni 2 anni fino a 5 anni;
2. Il nodulo parzialmente solido di dimensioni inferiori a 6 mm non necessita di ulteriore follow-up; per i noduli di dimensioni pari o superiori a 6 mm è necessaria una TC a 3-6 mesi per confermare la stabilità, o cambiamenti nella componente solida, quindi una TC annuale fino a 5 anni; se la componente solida ha una dimensione maggiore o uguale a 6 mm deve essere considerata una PET/TC o una biopsia del nodulo;
3. In presenza di multipli noduli subsolidi, se di dimensioni inferiori a 6 mm è necessaria una TC a 3-6 mesi, se stabili, una TC a 2 e 4 anni; se di dimensioni maggiori o uguali a 6 mm, deve essere

considerata una TC a 3-6 mesi e quindi il trattamento più appropriato sulla base del nodulo maggiormente sospetto.

Le linee guida europee ESMO raccomandano i clinici a porre particolare attenzione a risultati negativi da biopsie percutanee; se il sospetto clinico e radiologico sono fondati e favoriscono un approccio chirurgico, lo stesso deve essere discusso con il paziente con riferimento al ricorso a procedure non invasive e le relative probabilità di successo/insuccesso diagnostico[33].

TERAPIA CHIRURGICA

Principi generali

La chirurgia radicale rappresenta il trattamento di scelta in grado di ottenere una guarigione completa o di migliorare significativamente la prognosi, mentre una resezione non radicale causa una sopravvivenza sovrapponibile a quella dei casi non operati. La chirurgia rappresenta il trattamento elettivo nel NSCLC in stadio I, II, ed in pazienti selezionati con stadio IIIA[10].

La terapia chirurgica, al fine di garantire al paziente il migliore livello di cura, deve essere effettuata in centri con elevata esperienza di chirurgia toracica, ampio volume e *case-mix*. Volumi maggiori di attività chirurgica (del singolo centro o del singolo chirurgo) sono significativamente associati ad una riduzione della mortalità ospedaliera e della mortalità post-chirurgica. Inoltre, la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati in centri con attività chirurgica annua elevata è superiore alla sopravvivenza dei pazienti trattati in centri poco specializzati[101].

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nel NSCLC in stadio I, II e nello stadio IIIA minimo si deve proporre la terapia chirurgica, da eseguirsi esclusivamente presso strutture con elevato volume di attività, da parte di personale specialistico con adeguata esperienza.	**Positiva forte**

Operabilità funzionale

I candidati ad interventi di exeresi devono essere valutati dal punto di vista cardiorespiratorio, per escludere dal programma chirurgico quelli che presentino un rischio operatorio eccessivo, o che prevedibilmente non saranno autonomi dal punto di vista respiratorio. In particolare, deve essere valutata la funzionalità respiratoria residua in relazione all'intervento programmato ed anche a resezioni più estese del previsto. La funzionalità polmonare viene valutata principalmente con: spirometria; test di diffusione del CO; emogasanalisi; test ergometrici; scintigrafia polmonare di perfusione[10].

Correlazione fra stadio TNM e scelta terapeutica

Carcinoma polmonare non a piccole cellule Stadio I, II, IIIA

Negli stadi clinici I e II, la resezione chirurgica è il trattamento elettivo. Il tipo di exeresi dipende dalle localizzazioni e dalle caratteristiche del tumore primitivo. Una accurata valutazione multidisciplinare deve quindi rappresentare il corretto iter per qualsiasi paziente affetto da NSCLC in stadio iniziale,

con discussione obiettiva di tutte le diverse opzioni a disposizione, e con informazione completa in termini di risultati e morbilità. Le resezioni anatomiche sono preferibili alle *wedgeresections*. Le segmentectomie anatomiche sono accettabili per pazienti con lesioni non solide (GGO) o per Tis o T1a. La lobectomia è lo standard terapeutico per tumori > 2cm con aspetto solido o subsolido.
Le lobectomie con procedimenti ricostruttivi mediante broncoplastica (sleeve lobectomy) o plastica dell'arteria polmonare sono indicate in casi selezionati e possono evitare efficacemente la pneumonectomia. In caso di lesione centrale non suscettibile di lobectomia, neanche mediante procedimenti ricostruttivi bronchiali o vascolari, oppure in caso di importante sconfinamento trans-scissurale della neoplasia, è indicata l'esecuzione della pneumonectomia, ma nei pazienti con buona riserva funzionale.
Tutte le resezioni polmonari devono essere associate a linfoadenectomia ilo-mediastinica o almeno a sampling sistematico linfonodale[102].
Dal punto di vista tecnico, nel passato decennio, sono state sviluppate procedure e tecnologie che hanno reso la chirurgia in videotoracoscopia (VATS) applicabile alle resezioni polmonari maggiori in quanto approccio meno invasivo[103,104]. L'impiego della lobectomia VATS è una possibilità valida rispetto al tradizionale approccio toracotomico nell'esecuzione della lobectomia, della segmentectomia tipica ed anche della pneumonectomia in casi selezionati[10].

Le recenti linee guida dell'ACCP segnalano minori mortalità perioperatoria, complicanze, una più breve degenza ed una equivalente sopravvivenza a lungo termine a favore della lobectomia VATS[105].

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con NSCLC in stadio clinico I un approccio minimamente invasivo, come la VATS può essere preso in considerazione come approccio terapeutico di prima intenzione rispetto alla toracotomia per la lobectomia/segmentectomia[105–107].	**Positiva debole**

Nei pazienti non operabili per motivi internistici e/o di funzionalità respiratoria, si ricorre, quando possibile, alla radioterapia. Risultati migliori rispetto alla radioterapia convenzionale in termini di controllo locale e sopravvivenza sono oggi ottenibili con la radioterapia stereotassica (SBRT, *Stereotactic Body Radiation Therapy*, o SABR, *Stereotactic Ablative Radiotherapy*). La SBRT, consistente nella somministrazione di dosi biologicamente molto elevate in una o poche frazioni mediante tecniche ad alto gradiente di dose, è in grado di ottenere percentuali di controllo di malattia molto interessanti, in assenza di tossicità importanti. Esiste una notevole eterogeneità di

frazionamenti utilizzati dalle diverse istituzioni, anche se tra gli schemi più diffusi figura certamente la somministrazione di 54 Gy/3 frazioni da 18 Gy ciascuna.

Qualità globale dell'evidenza	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio I non operabili per motivi funzionali o internistici o che rifiutino la chirurgia la SBRT dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[108–111].	**Positiva forte**
Bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio I considerati a rischio operatorio elevato o che rifiutino la chirurgia, la SBRT può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla resezione sublobare[112].	**Positiva debole**

Carcinoma polmonare non a piccole cellule Stadio IIIA(N2)

Lo stadio IIIA, con riferimento all'N2, rappresenta un gruppo disomogeneo poiché comprende situazioni cliniche profondamente diverse tra loro. La prognosi è, infatti, diversa se il riscontro di malattia N2 si evidenzia nel corso dell'intervento (25% dei casi, con sopravvivenza a 5 anni fino al 35%), se la colonizzazione linfonodale interessa un solo linfonodo in una singola stazione "favorevole" (R4, R5), se è interessata la stazione 2, se sono interessate più stazioni o se la diffusione linfonodale è extranodale o "bulky". Le possibilità della terapia chirurgica in questo stadio non possono quindi prescindere dall'entità dell'estensione del tumore primario, dal grado d'interessamento linfonodale e dall'eventuale risposta alle terapie di induzione. I pazienti con malattia N2 operabile sono quelli con l'interessamento metastatico di una singola stazione mediastinica in sede favorevole, non "bulky". Per definire questa condizione è necessaria una conferma patologica invasiva preoperatoria e uno staging patologico mediastinico dimostrato negativo sulle altre stazioni del mediastino. In queste condizioni sono ammesse diverse opzioni:

- Chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante;
- Chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia;
- Chemio-radioterapia di induzione seguita da chirurgia.

Nell'N2 dimostrato pre-operatoriamente, è indicato un trattamento di induzione con chemioterapia o chemio-radioterapia, **condiviso in un ambito multidisciplinare**, che comprenda almeno un oncologo, un radioterapista, un chirurgo toracico, uno pneumologo e un radiologo. La ristadiazione successiva con valutazione cito-istologica, eseguita preferibilmente con metodiche endoscopiche o eco-endoscopiche, può portare, in caso di *downstaging* clinico e di riscontro di malattia potenzialmente resecabile, all'indicazione alla resezione chirurgica, **sempre condivisa in ambito**

multidisciplinare. La pneumonectomia, soprattutto destra, dopo terapia neo-adiuvante è in genere sconsigliata perché comporta una elevata morbilità e mortalità[10].

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nell'N2 per singola stazione linfonodale mediastinica, le opzioni sono la resezione seguita da chemioterapia adiuvante, la chemioterapia di induzione seguita da un intervento chirurgico o la chemio-radioterapia di induzione seguite da chirurgia[113–115].	**Positiva debole**
Moderata	Nell'N2 potenzialmente resecabile con interessamento linfonodale di multipli livelli un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali proposto dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[116,117]. La valutazione di un trattamento multimodale che preveda un ruolo per la chirurgia in questi casi dovrebbe sempre essere valutato da parte di un team multidisciplinare esperto.	**Positiva forte**

Pazienti con malattia oligometastatica

In assenza di dati randomizzati, le evidenze finora sostengono un trattamento aggressivo per i pazienti che presentano una malattia M1 sincrona (o metacrona) extratoracica con una unica sede d'organo e assenza di linfonodi intratoracici. Il controllo locale del sito primario e oligometastatico può essere raggiunto sia mediante la resezione chirurgica completa che con la radioterapia ablativa. La chemioterapia sistemica viene spesso utilizzata in questa strategia, ma il timing e l'efficacia rimangono poco chiari. La terapia a bersaglio molecolare (in aggiunta alla strategia mirata al controllo locale) dovrebbe essere fortemente incoraggiata nel trattamento dei pazienti con NSCLC oligometastatico con mutazioni genetiche *driver*. I principali determinanti della sopravvivenza a lungo termine includono il trattamento definitivo del NSCLC primario, un singolo organo con malattia sincrona o metacrona, un intervallo lungo senza malattia tra il trattamento del NSCLC primario e lo sviluppo di metastasi e l'assenza di linfonodi intratoracici (N0)[118,119].

Terapia adiuvante post chirurgica

Secondo l'ottava edizione del sistema di stadiazione TNM, la probabilità di sopravvivenza a 5 anni passa da circa il 90% per i pazienti in stadio patologico IA a circa il 60% per quelli in stadio II[120]. Pertanto, la chirurgia radicale non è sufficiente a garantire la guarigione dei pazienti in stadio iniziale di malattia. Infatti, la diffusione metastatica a distanza rappresenta la principale causa di morte, mentre la probabilità di recidiva locale interessa circa 1/3 dei pazienti radicalmente operati.
Le principali linee guida internazionali suggeriscono che una chemioterapia contenente cisplatino per 4 cicli di trattamento debba essere proposta a pazienti con NSCLC radicalmente operato, allo stadio II–III, in buone condizioni generali, con performance status di 0-1, senza significative comorbidità, e che abbiano avuto una buona ripresa fisica dopo l'intervento chirurgico[98,121].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino raccomandata dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva forte**
B	Nei pazienti anziani (età 70-75 anni) affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), la chemioterapia adiuvante con regimi a base di cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva debole**

In considerazione dell'assenza di studi che confrontino direttamente regimi a base di carboplatino verso regimi a base di cisplatino come terapia adiuvante, ad oggi l'impiego di regimi contenenti il carboplatino non è sufficientemente supportato. Pertanto, si sconsiglia l'uso di doppiette con carboplatino come terapia adiuvante.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-III radicalmente operato, la chemioterapia adiuvante con regimi a base di carboplatino non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione[122,123].	**Negativa debole**

La selezione del paziente è essenziale per ottimizzare l'uso della terapia adiuvante, fatto che impone cautela nel definire la chemioterapia adiuvante quale standard di trattamento da proporre indistintamente a tutti i pazienti.

Le combinazioni più frequentemente impiegate come terapia adiuvante negli studi inclusi nelle meta-analisi comprendono doppiette con cisplatino + vinorelbina o vindesina o vinblastina o etoposide oppure triplette con cisplatino + mitomicina + vindesina o vinblastina o ifosfamide[124,125].

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Alta	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio II-III radicalmente operato e ben selezionati (buon performance status, senza patologie concomitanti maggiori, con una buona e rapida ripresa post-operatoria), l'associazione di cisplatino e vinorelbina può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Tuttavia, al fine di garantire la sicurezza del paziente, se motivi correlati al paziente o alla struttura precludono l'uso di questa combinazione, qualsiasi regime a base di cisplatino con cui il medico abbia familiarità può essere utilizzabile[126–128].	**Positiva debole**

Radioterapia adiuvante

Una meta-analisi degli studi di radioterapia adiuvante (PORT, Post-Operative Radio-Therapy) nel 1998, ha dimostrato nei pazienti radicalmente resecati un effetto negativo sulla sopravvivenza, con il 21% di incremento relativo del rischio di morte, equivalente ad un aumento del rischio di morte assoluto del 7% a 2 anni ed una riduzione della sopravvivenza dal 55% al 48%[129]. Tale effetto detrimentale è risultato essere maggiore nei pazienti in stadio I-II, mentre l'evidenza è risultata essere minore per quelli in stadio III **[Livello di evidenza 1++]**.

Pertanto, al momento ed alla luce di quanto detto, negli stadi I-II la PORT è sconsigliata, mentre negli stadi III non è possibile formulare una raccomandazione specifica, anche se nella pratica clinica routinaria è frequentemente ritenuta indicata l'irradiazione post-operatoria dei pazienti pN2, pur non essendo disponibili evidenze prospettiche in tal senso. Attualmente si è in attesa dei risultati di uno studio europeo prospettico volto a valutare l'utilità della radioterapia adiuvante condotta con tecniche moderne e su volumi ottimali nel gruppo dei pazienti pN2 (LungART).

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio I-II radicalmente operato la radioterapia post-operatoria non raccomandata deve essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	**Negativa forte**
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio IIIA(N2) radicalmente operato una radioterapia post-operatoria, può essere presa in considerazione.	**Positiva debole**

Terapia neoadiuvante

Il trattamento neoadiuvante, primario o di induzione è rappresentato da una chemioterapia, o chemio-radioterapia, somministrata prima di un trattamento loco-regionale (chirurgia e/o radioterapia) a scopo curativo. Offre alcuni vantaggi: precoce trattamento della malattia micrometastatica potenzialmente presente, riduzione del volume tumorale, migliore compliance del paziente al trattamento. E' gravata da alcuni svantaggi: comparsa di potenziale tossicità con conseguente ritardo della chirurgia, progressione di malattia con successiva impossibilità al trattamento chirurgico, e aumento, seppur modesto, della morbilità intra-operatoria[10].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC, allo stadio I, II, IIIAN0-1, la chemioterapia neoadiuvante non dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione se non nell'ambito di studi clinici.	**Negativa debole**
A	Nei pazienti affetti da NSCLC allo stadio N2 per singola stazione mediastinica, un trattamento neoadiuvante con doppiette a base di platino seguito da chirurgia, nei pazienti in risposta, può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Il trattamento chirurgico non dovrebbe includere la pneumonectomia ma una lobectomia. Se non fosse possibile una lobectomia, alla chemioterapia potrebbe essere opportuno far seguire una radioterapia a scopo curativo.	**Positiva debole**
A	Nell'N2 potenzialmente resecabile con interessamento linfonodale di multipli livelli, un trattamento combinato di chemio-radioterapia a dosi radicali dovrebbe essere considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione. Un trattamento multimodale che preveda un ruolo per la chemioterapia neoadiuvante in questi casi deve essere sempre valutato all'interno di un team multidisciplinare esperto.	**Positiva forte**

Follow up

La durata del periodo di follow-up specialistico può essere variabile a seconda delle condizioni del paziente e di specifici accordi tra specialisti e medici di assistenza primaria. Nella maggior parte delle situazioni si ritiene che possa essere limitato ai primi cinque anni successivi al trattamento primario. **Si consiglia, in ogni caso, che ciascun centro stabilisca la durata del follow-up specialistico e che, a seguire, il paziente possa eseguire i controlli richiesti presso il proprio medico curante**[10].

Si raccomanda infine che ogni centro definisca delle modalità agevoli di rientro nel circuito specialistico in caso di sospetta o accertata ripresa di malattia.

Procedura	Raccomandazione	Livello di Evidenza	Forza della raccomandazione clinica
Esame clinico	Dopo il termine del trattamento primario, specie se questo include la radioterapia e/o la chemioterapia si raccomanda uno stretto controllo clinico del paziente fino alla remissione delle tossicità acute, ogni 3-6 mesi nei primi due anni e ogni anno successivamente.	**4**	**Positiva Forte**
TC torace con mdc	Ogni 6 mesi nei primi due anni e annuale successivamente fino al 5° anno. Dopo i primi due anni la TC può essere eseguita senza m.d.c.. Nei pazienti unfit, anziani o comunque non suscettibili di successivi trattamenti attivi può essere sostituita con una TC torace senza m.d.c. o un Rx torace.	**3**	**Positiva debole**
Broncoscopia	Dopo chirurgia di una neoplasia centrale, visibile alla broncoscopia diagnostica, con alto rischio di recidiva del moncone (margini chirurgici < 1 cm) o presenza di displasia o carcinoma in situ: broncoscopia ad un anno dall'intervento.	**3**	**Positiva debole**
Spirometria completa con valutazione della diffusione del CO	A 4-8 settimane dal termine del trattamento primario.	**4**	**Positiva debole**
Survivorship care	Mettere a disposizione strumenti per favorire l'astensione dal fumo e l'adozione di stili di vita salutari. Vaccinazione anti-influenzale annuale e vaccinazione anti-pneumococcica. L'esecuzione della TC dopo il quinto anno non è suggerita routinariamente. In ogni caso andrebbe eseguita una TC a basse dosi senza m.d.c.	**1**	**Positiva Forte**
Procedure non raccomandate	In assenza di indicazioni cliniche i seguenti esami sono "sconsigliati": PET/TC con FDG, ecografia addominale, ecocardiografia, imaging del sistema nervoso centrale; CEA o altri marcatori.	**4**	**Positiva Forte**

TRATTAMENTO DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA

La complessità della gestione delle neoplasie localmente avanzate e l'esigenza di trattamenti multimodali richiede che questi casi siano gestiti in tutte le fasi decisionali terapeutiche da un gruppo multidisciplinare e, ove possibile, anche nell'ambito di sperimentazioni cliniche.

Nella valutazione accurata del paziente con neoplasia in stadio localmente avanzato in un contesto di multidisciplinarietà vanno compresi: valutazione delle condizioni cliniche generali, dell'estensione della malattia nell'ambito del III stadio (IIIA verso IIIB o IIIC), della funzionalità respiratoria, dei parametri dosimetrici radioterapici in termini di predizione di tossicità polmonare (V20, *meanlung dose*) ed esofagea. Va inoltre fornita al paziente una esauriente informazione in merito ai benefici e al profilo di tollerabilità della opzione terapeutica.

Malattia Localmente Avanzata Operabile

Tumore di Pancoast

Vengono così indicati i tumori che interessano l'apice polmonare e le ultime radici del plesso brachiale. Clinicamente si manifestano con algie alla spalla e al braccio (lato ulnare), con parestesie e possibile sindrome di "Claude Bernard Horner". Sono caratterizzati da una tendenza precoce all'invasione locale e, solo tardivamente, alla diffusione linfatica ed ematica.

Il trattamento di queste neoplasie deve essere preceduto da un'accurata stadiazione (TC, RM, PET), con eventuale ricorso a mediastinoscopia/tomia e/o eventuali approcci stadiativimini-invasivi (EBUS; EUS). Nel caso di interessamento linfonodale assente o limitato (N0-N1) il trattamento indicato è quello combinato chemio-radio-chirurgico (essendo cisplatino ed etoposide lo schema chemioterapico maggiormente valutato in questo setting di pazienti)[130–132] [Livello di evidenza 3].

Il contributo della radioterapia è spesso comunque giustificato anche da esigenze cliniche di natura antalgica.

La resezione del tumore dovrebbe consistere in una lobectomia superiore unitamente all'asportazione in blocco delle strutture della parete toracica interessate dal tumore[130,131].

Se il coinvolgimento linfonodale è maggiore (N2), si tende a limitare il trattamento all'associazione chemio-radioterapica.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
D	Per i pazienti con tumore di Pancoast senza coinvolgimento linfonodale mediastinico, e considerati resecabili, un trattamento chemio-radioterapico neoadiuvante seguito da chirurgia radicale può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	**Positiva debole**
D	Nei pazienti con tumore di Pancoast con interessamento dei linfonodi mediastinici, un trattamento integrato chemio-radioterapico può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.	**Positiva debole**

Tumori infiltranti i bronchi principali e i vasi polmonari

Si tratta di tumori che interessano il bronco principale a meno di due centimetri dalla carena e/o l'arteria polmonare. Per questi tumori **l'intervento chirurgico non può essere raccomandato in tutti i pazienti, ma va valutato *ad personam* ed in ambito di un gruppo multidisciplinare**.

In casi selezionati, se le condizioni funzionali respiratorie lo consentono, l'intervento chirurgico, è praticabile a prezzo di una pneumonectomia allargata, che comporta complesse ricostruzioni della via aerea principale e/o dei vasi.

Malattia localmente avanzata non resecabile

I pazienti con NSCLC in stadio IIIAN2 non resecabile (cN2 non minimale per stazioni linfonodali multiple e/o 'bulky') rappresentano un gruppo molto eterogeneo, per il quale la scelta terapeutica deve essere condivisa all'interno di un gruppo multidisciplinare, nonché in centri con adeguato volume in termini di numeri di pazienti visti e trattati per anno, e con adeguata informazione del paziente.

Una combinazione di chemio-radioterapia a dosi radicali verso una chirurgia preceduta da un trattamento di chemioterapia +/- radioterapia, considerando un potenziale maggiore rischio di mortalità correlato alla chirurgia (soprattutto se pneumonectomia) quando inserita all'interno di un programma di trattamento multimodale, la chemio-radioterapia rimane l'approccio da preferire nei pazienti con NSCLC in stadio IIIAN2 non resecabile.

Nel NSCLC in stadio IIIB o IIIC N3 (per stazioni linfonodali mediastiniche controlaterali) lo standard terapeutico prevede un trattamento combinato di chemio-radioterapia da eseguirsi preferibilmente in maniera concomitante, previa adeguata selezione clinica dei pazienti[116,117].

Relativamente all'associazione chemio-radioterapica, non esistono ad oggi evidenze scientifiche in merito al miglior schema chemioterapico da impiegare (combinazione, dosaggi, numero di cicli), ed alla modalità di integrazione delle due metodiche (inizio della radioterapia sin dal 1° ciclo o dopo 1-2 cicli, chemioterapia di consolidamento)[133–136]. Tra le combinazioni più classiche vanno annoverati cisplatino-etoposide e carboplatino-paclitaxel. La chemio-radioterapia sequenziale può essere ancora considerata come uno standard adeguato per il trattamento del NSCLC localmente avanzato in pazienti non idonei dal punto di vista clinico (calo ponderale alla diagnosi, età, comorbidità, prove di funzionalità respiratoria non adeguate), soprattutto in presenza di volumi tumorali importanti che potrebbero giovarsi, in termini di percorso radioterapico successivo, di una riduzione della malattia neoplastica ottenibile con la chemioterapia eseguita prima della radioterapia (con conseguente riduzione del rischio di polmonite attinica grazie al significativo miglioramento dei parametri dosimetrici predittivi di tossicità polmonare).
Una dose minima di 60 Gy in 30 frazioni è quindi da considerarsi ancora come la dose standard nel trattamento radicale del NSCLC localmente avanzato.

In merito al trattamento sistemico, ad oggi, l'impiego di farmaci a bersaglio molecolare nello stadio III di malattia non è raccomandato al di fuori di studi clinici controllati, e non esistono dati a favore del loro impiego da soli o in associazione alla terapia standard.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da NSCLC stadio IIIA non resecabile (N2 bulky, e/o multipli livelli) o IIIB (con esclusione di N3 sovraclaveare), e clinicamente ben selezionati (buon *performance status*, assenza di calo ponderale alla diagnosi, assenza di patologie concomitanti maggiori) un trattamento combinato di chemio-radioterapia concomitante deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione[116,117].	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
B	Nei pazienti clinicamente non idonei ad un trattamento concomitante di chemio-radioterapia, una strategia chemio-radioterapica sequenziale o il solo trattamento radiante, anche a dosi radicali, può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione[137,138].	**Positiva debole**

Terapia di consolidamento dopo chemio-radioterapia ad intento radicale

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio III localmente avanzato non resecabile trattati con chemio-radioterapia ad intento radicale, la prognosi rimane comunque infausta, con circa il 15%-30% di pazienti vivi a 5 anni e una mediana di sopravvivenza di 28 mesi[139]. Ad oggi, la chemioterapia di consolidamento dopo chemio-radioterapia ad intento radicale non è raccomandata. Al contrario, un recente studio ha dimostrato un significativo beneficio clinico dall'utilizzo dell'immunoterapia di mantenimento con il farmaco anti-PD-L1 durvalumab[140,141]. Sulla scorta di tali dati il durvalumab è stato approvato come terapia di consolidamento dopo trattamento chemio-radioterapico ad intento radicale nei pazienti con espressione di PD-L1 ≥ 1%.

La terapia di consolidamento con durvalumab per 12 mesi è raccomandata nei pazienti con PD-L1 ≥1% sulle cellule tumorali in pazienti con NSCLC localmente avanzato non resecabile, trattati con chemio-radioterapia con intento radicale in assenza di progressione.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con NSCLC in stadio III non resecabile, in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento chemio-radioterapico a dosi radicali, e con espressione di PD-L1 sulle cellule tumorali superiore o uguale a 1%, una terapia di consolidamento con durvalumab della durata di 12 mesi dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva forte**

NSCLC – TRATTAMENTO DELLA MALATTIA AVANZATA

Attualmente la scelta del trattamento per i pazienti con NSCLC in stadio avanzato (stadio IIIB/IIIC non suscettibile di trattamenti locoregionali e stadio IV) si basa su:

- istologia (squamosa verso non-squamosa)
- presenza di alterazioni molecolari driver (principalmente mutazione di EGFR, riarrangiamento di ALK o riarrangiamento di ROS1) che identificano una malattia oncogene-addicted
- livello di espressione di PD-L1
- caratteristiche cliniche del paziente (età, performance status, comorbidità)

MALATTIA ONCOGENE-ADDICTED

Sono ormai note numerose alterazioni molecolari del NSCLC che condizionano la biologia del tumore, alcune delle quali rappresentano un target terapeutico per trattamenti a bersaglio molecolare, mentre altre potrebbero rappresentarlo in futuro. Tra le alterazioni molecolari più frequenti vanno annoverate le mutazioni attivanti del gene *KRAS* (nel 20-30% dei casi), mutazioni attivanti del gene *EGFR* (nel 10-15% dei pazienti caucasici e fino al 40% dei pazienti asiatici), riarrangiamenti del gene *ALK* (identificati in circa il 3-7% dei casi), del gene *ROS-1* (in circa l'1-2% dei casi), del gene *RET*, di NTRK (0.5-1%) mutazioni del gene *BRAF* (2-4%), mutazioni del gene *HER2* (1-2%) e amplificazioni o mutazioni del gene *MET* (2-4%)[51,61,66,73,75,142–145]
Attualmente sono approvati e rimborsati in Italia farmaci inibitori delle tirosino-chinasi di EGFR, ALK, ROS-1 e BRAF.

Tutti i pazienti con istologia non-squamosa o mista, ma anche i pazienti con istologia squamosa pura soprattutto se giovani e/o non fumatori, o se con diagnosi fatta su piccole biopsie, dovrebbero essere testati per *EGFR*, *ALK* e *ROS-1*. Laddove possibile, una caratterizzazione molecolare più estesa può essere utile nell'identificare pazienti con altre alterazioni molecolari *driver* suscettibili di trattamento con farmaci a bersaglio molecolare nell'ambito di studi clinici o programmi di accesso allargato[146].

Mutazioni comuni di EGFR

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione di *EGFR* classica (Ex19del, L858R), un trattamento di prima linea con un inibitore tirosino-chinasico di EGFR come gefitinib, erlotinib o afatinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto alla chemioterapia)[41,147–153].	**Positiva forte**
Bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con mutazione di *EGFR* classica (Ex19del, L858R), il trattamento di prima linea con l'inibitore tirosino-chinasico di EGFR osimertinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta (rispetto agli inibitori tirosino-chinasici gefitinib e/o erlotinib)[154–156]	**Positiva forte**

Mutazioni non comuni di EGFR

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con mutazioni non comuni di *EGFR* (mutazioni/duplicazioni degli esoni 18-21), il trattamento con inibitore tirosino-chinasico di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib) può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[52,157–162].	**Positiva debole**
Molto bassa	Nei pazienti con NSCLC localmente avanzato o metastatico con inserzione dell'esone 20 o mutazione T790M *de novo* di *EGFR* il trattamento con inibitore tirosino-chinasico di EGFR (gefitinib, erlotinib o afatinib) non deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica[52,157–162].	**Negativa forte**

Resistenza ad inibitori di EGFR di prima e seconda generazione

I pazienti con NSCLC e mutazione di *EGFR* trattati in prima linea con inibitore tirosino-chinasico di EGFR, dopo un periodo variabile (circa 9-13 mesi), sviluppano una progressione di malattia. In circa il 60% dei pazienti la progressione si associa all'emergenza della mutazione di resistenza T790M nell'esone 20 di *EGFR*. Per i pazienti in progressione con mutazione T790M il trattamento di scelta è una terapia con l'inibitore tirosino-chinasico di EGFR di terza generazione osimertinib, attivo anche

nei confronti della mutazione T790M[58,163–165]. Tutti i pazienti *EGFR* mutati in progressione in corso di o dopo terapia di prima linea con inibitore tirosino-chinasico di *EGFR* di prima o seconda generazione, dovrebbero essere testati per T790M. È ragionevole effettuare il test su DNA tumorale circolante (biopsia liquida) come primo approccio. Tuttavia, dato l'elevato tasso di falsi negativi, in caso di negatività di T790M su DNA tumorale circolante, bisogna procedere al test su tessuto[165].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con mutazione attivante l'*EGFR*classica (Ex19del, L858R) e con mutazione T790M dimostrata (mediante biopsia liquida o solida) al momento della progressione a gefitinib, erlotinib o afatinib, un trattamento con osimertinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[165].	**Positiva forte**

Trattamento della malattia ALK-riarrangiata

La terapia di scelta nel trattamento di I linea in caso di riarrangiamento di *ALK* è un inibitore tirosino-chinasico di ALK. Gli inibitori di ALK approvati e rimborsati in Italia per la prima linea sono l'inibitore di prima generazione crizotinib, e l'inibitore di seconda generazione alectinib[166–168].
Per i pazienti in progressione al crizotinib, sono approvati e rimborsati in Italia gli inibitori di ALK di seconda generazione alectinib e ceritinib.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di *ALK*, un trattamento di prima linea con crizotinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto alla chemioterapia[166].	**Positiva forte**
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK, un trattamento di prima linea con alectinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta rispetto al crizotinib[167,168].	**Positiva forte**

Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib è raccomandato

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato con riarrangiamento di ALK in progressione a una terapia con crizotinib, un trattamento con ceritinib o alectinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[169,170].	**Positiva forte**

Trattamento della malattia ROS1-riarrangiata

Riarrangiamenti di *ROS1* si verificano in circa l'1% dei pazienti con NSCLC e si riscontrano più frequentemente in pazienti con istologia adenocarcinoma e non fumatori o fumatori leggeri. Sebbene sia un recettore tirosino-chinasico distinto da ALK, ROS1 e ALK hanno una struttura molto simile. Attualmente l'unico farmaco approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC avanzato con riarrangiamento di *ROS1* è il crizotinib.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico con riarrangiamento di *ROS1*, un trattamento di prima linea con crizotinib deve essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[66,171].	**Positiva forte**

Mutazioni di BRAF V600E

Pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa in stadio avanzato e con mutazione c.1799T>A a carico dell'esone 15 del gene BRAF (responsabile della variazione amminoacidica p.V600E), devono ricevere un trattamento combinato con dabrafenib e Trametinib)[73,74] (GU Serie Generale n.294 del 16-12-2019).

MALATTIA NON ONCOGENE-ADDICTED

Trattamento di prima linea

Nei pazienti con buon *performance status* (0-1) e con livello di espressione di PD-L1 ≥ 50%, in pazienti *non oncogene-addicted*, indipendentemente dall'istotipo, il trattamento di scelta in prima linea è rappresentato dall'agente anti-PD-1 pembrolizumab[172].

La rilevazione dell'espressione di PD-L1 può essere eseguita su campioni fissati in formalina e inclusi in paraffina con una procedura validata dal laboratorio che intende offrire questa tipologia di servizio. Inoltre è di fondamentale importanza, per l'istotipo adenocarcinoma, ottenere in modo sincrono alla valutazione dell'espressione di PD-L1 anche la valutazione dello stato mutazionale di *EGFR*, *ALK* e, possibilmente, anche di *ROS-1*[173].

Si ricorda che la valutazione dell'espressione di PD-L1 deve essere eseguita mediante applicazione del *Tumor Proportion Score* (TPS), come da studio registrativo[172].

Al momento l'unico agente immunoterapico approvato e rimborsato in Italia in prima linea per il trattamento del NSCLC avanzato è il pembrolizumab in monoterapia, limitatamente ai pazienti senza alterazioni di EGFR e ALK e con espressione di PD-L1 ≥ 50%.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti con NSCLC metastatico, senza mutazione di *EGFR* o riarrangiamento di *ALK*, con espressione di PD-L1 ≥ 50%, il trattamento di prima linea con pembrolizumab dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta[172].	**Positiva forte**

Pertanto, nei pazienti con buon performance status (0-1), senza alterazioni molecolari drivers, e con livello di espressione di PD-L1 < 50%, il trattamento possibile ad oggi in Italia resta la chemioterapia. In pazienti non selezionati per caratteristiche molecolari o per livello di espressione di PD-L1, la chemioterapia si è dimostrata efficace nel prolungare la OS rispetto alla *best supportive care* (BSC)[174]. Nei pazienti candidati a chemioterapia, il trattamento standard è rappresentato da una doppietta contenente un derivato del platino associato ad un agente di terza generazione (vinorelbina, gemcitabina o taxano), per 4-6 cicli. Limitatamente ai pazienti con NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico è possibile considerare l'utilizzo di pemetrexed in associazione al derivato del platino in prima linea oppure l'aggiunta dell'anticorpo anti-VEGF bevacizumab alla doppietta di chemioterapia contenente un derivato del platino.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato o metastatico candidati a chemioterapia, i regimi a due farmaci contenenti platino dovrebbero essere presi in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta. Il cisplatino dovrebbe essere considerato il farmaco da preferire, mentre il carboplatino rappresenta una valida alternativa in presenza di controindicazioni all'impiego del cisplatino.	**Positiva forte**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico, sulla base dell'analisi per sottogruppi di un solo studio randomizzato, il regime cisplatino/pemetrexed può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto al regime cisplatino/gemcitabina, per il suo migliore rapporto rischio/beneficio[38].	**Positiva debole**

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia non-squamosa in stadio localmente avanzato o metastatico il bevacizumab in associazione ad una doppietta contenente un derivato del platino può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta, sebbene l'unico regime con il quale abbia documentato un vantaggio di sopravvivenza sia carboplatino/paclitaxel.	**Positiva debole**

Sulla base dei risultati dello studio KEY-NOTE 189, nei pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa e PD-L1 < 50% deve essere preso in considerazione un trattamento combinato di chemioterapia e immunoterapia con platino (Carboplatino o Cisplatino) e Pemetrexed associata a Pembrolizumab[175,176].

Nei pazienti anziani (età ≥ 70 anni) o in pazienti con scarso *performance status* (ECOG 2) candidati a una chemioterapia, la terapia di scelta è la mono-chemioterapia con agente di terza generazione, mentre una doppietta con cisplatino a dosi ridotte o carboplatino potrebbe essere presa in considerazione soltanto in casi selezionati.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	In pazienti anziani non selezionati, la monochemioterapia dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva forte**
A	In pazienti anziani selezionati, una doppietta con carboplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva debole**
A	In pazienti con *performance status* 2 selezionati, un trattamento chemioterapico con agente singolo o con doppietta contenente un derivato del platino a dose ridotta può essere preso in considerazione come trattamento di prima intenzione.	**Positiva debole**

Terapia di mantenimento

Nei pazienti con NSCLC ad istologia non-squamosa in risposta o stabilità di malattia dopo trattamento di prima linea contenente un derivato del platino, può essere proposta una terapia di mantenimento con pemetrexed. Pemetrexed può essere utilizzato sia come switch maintenance (dopo prima linea non contenente pemetrexed), che come continuation maintenance (dopo prima linea contenente pemetrexed)[177–179].

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio localmente avanzato o metastatico che abbiano completato il trattamento chemioterapico di prima linea a base di platino, liberi da progressione e con un buon *performance status* (0-1), una terapia di mantenimento con pemetrexed può essere presa in considerazione[177–179].	**Positiva debole**

I pazienti con NSCLC ad istologia non squamosa e PD-L1 < 50% in risposta dopo 4 cicli di terapia di induzione con platino (carboplatino o cisplatino) e Pemetrexed associata a Pembrolizumab o con malattia stabile dovrebbero ricevere una terapia di mantenimento con Pemetrexed e Pembrolizumab fino a progressione o tossicità inaccettabile[175,176].

Linee successive di trattamento

Nella seconda linea di trattamento del NSCLC avanzato, docetaxel si è dimostrato superiore in termini di OS alla BSC o ad altri agenti chemioterapici quali ifosfamide o vinorelbina[180,181]. Sebbene pemetrexed si sia dimostrato non inferiore a docetaxel il frequente utilizzo di pemetrexed nella prima linea o nella terapia di mantenimento del NSCLC ad istologia non-squamosa ne limita il ruolo in seconda linea[38,177–179,182]. Un ulteriore agente che si è dimostrato efficace nella terapia di seconda

e terza linea del NSCLC avanzato è erlotinib[183]. Tuttavia, due studi randomizzati di confronto tra erlotinib e docetaxel in seconda linea in pazienti *wild-type* per *EGFR* hanno dimostrato la superiorità di docetaxel rispetto ad erlotinib in termini di PFS[184,185].

Sulla base di questi dati docetaxel pertanto è stato considerato a lungo uno standard nella seconda linea di trattamento dei pazienti con NSCLC. Più di recente, alcuni studi di fase 3 hanno dimostrato la superiorità, di una immunoterapia con un anticorpo anti-PD-1 o anti-PD-L1 rispetto al docetaxel da solo[186–189].

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC in stadio avanzato in progressione a una prima linea di chemioterapia, una immunoterapia con nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab (quest'ultimo solo in caso di PD-L1 ≥ 1%) può essere presa in considerazione[186–189].	**Positiva debole**

Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma in stadio localmente avanzato o metastatico, in progressione di malattia dopo una prima linea di chemioterapia, l'associazione di nintedanib e docetaxel è raccomandata rispetto al docetaxel da solo.

L'aggiunta del nintedanib, farmaco orale inibitore delle angiochinasi (VEGFR1-3, FGFR1-3, PDGFR-ae b), RET, FLT3 e Src, alla chemioterapia di seconda linea con docetaxel, è stata valutata nello studio LUME-Lung 1[190].

In questo trial di fase 3 randomizzato (1:1) in doppio cieco, multicentrico, condotto su 655 pazienti affetti da NSCLC localmente avanzato, recidivante o metastatico, con performance status 0-1, precedentemente trattati con un regime di chemioterapia. La OS è risultata in maniera statisticamente significativa più lunga nel braccio con nintedanib rispetto al braccio con placebo per i pazienti con adenocarcinoma progrediti entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea e per tutti i pazienti con adenocarcinoma. In base a questi dati, nintedanib è approvato e rimborsato in Italia per il trattamento del NSCLC ad istologia adenocarcinoma localmente avanzato, localmente recidivante o metastatico dopo una chemioterapia di prima linea. Non esistono tuttavia confronti diretti tra docetaxel/nintedanib verso nivolumab, atezolizumab o pembrolizumab nella seconda linea di trattamento di pazienti con istologia adenocarcinoma.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti affetti da NSCLC ad istologia adenocarcinoma, localmente avanzato o metastatico, l'aggiunta di nintedanib a docetaxel può essere considerata, soprattutto per i pazienti con malattia in progressione entro i 9 mesi dall'inizio della terapia di prima linea[190].	**Positiva debole**

SMALL CELL LUNG CANCER (MICROCITOMA)

Il nuovo sistema stadiativo (TNM edizione VIII) disegnato per il NSCLC andrebbe applicato anche al microcitoma. Il vecchio sistema stadiativo introdotto nel 1989 dall'*International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC), che definiva il tumore come limitato, se confinato a un emitorace (incluse le metastasi ai linfonodi loco-regionali come quelli ilari omo- e contro-laterale, mediastinici, sopra-clavicolari, in linea di massima cioè, equivalente ad un volume tumorale includibile in un campo radioterapico tendenzialmente limitato) od esteso, in caso di presenza di metastasi a distanza, è ancora in parte utilizzato nella pratica quotidiana per il suo risvolto clinico-terapeutico.
Un approccio multimodale includente la chirurgia può essere considerato solo in casi molto selezionati ed in stadio precoce (T1N0)[191] [Livello di evidenza 3].
La chemioterapia da sola, pur essendo in grado di produrre elevati tassi di risposte, è gravata da un considerevole tasso di ricadute.
La radioterapia toracica migliora il controllo locale e la sopravvivenza complessiva, ma deve essere incorporata in una strategia terapeutica combinata[192–206]. La chemio-radioterapia rappresenta pertanto la migliore scelta terapeutica, essendo in grado di avere un impatto significativamente positivo sulla sopravvivenza.
Relativamente all'integrazione delle due modalità terapeutiche, ed in particolare al momento di inizio della radioterapia rispetto alla chemioterapia (somministrazione precoce o tardiva della radioterapia), evidenze cliniche sono a favore di un'integrazione precoce (sopravvivenza a 5 anni: 20% per la radioterapia precoce versus 11% per la radioterapia tardiva)[195].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da SCLC in stadio limitato e in buone condizioni generali il trattamento chemio-radioterapico dovrebbe essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione	**Positiva forte**
A	La chemio-radioterapia concomitante dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione nel SCLC in stadio limitato in pazienti adeguatamente selezionati, con inizio della radioterapia toracica il più precocemente possibile.	**Positiva forte**

Radioterapia profilattica su encefalo (PCI) nella malattia limitata

L'incidenza di metastasi encefaliche nel microcitoma è estremamente elevata. Si calcola che il 10% dei pazienti presenti metastasi encefaliche alla diagnosi e che il 50-70% possa svilupparle

successivamente. In considerazione di tale rischio di diffusione sistemica cerebrale, è stata utilizzata una PCI come parte integrante delle strategie terapeutiche. L'utilizzo della PCI produce un significativo impatto sulla riduzione del rischio di malattia metastatica cerebrale.

Una meta-analisi di studi prospettici randomizzati ha dimostrato, nel sottogruppo di pazienti con risposta maggiore al termine del trattamento di induzione, un incremento della sopravvivenza a 3 anni pari al 5.4%, con una drastica riduzione delle recidive intracraniche, nei pazienti che ricevevano un'irradiazione profilattica dell'encefalo[207][Livello di evidenza 1++].

Uno studio prospettico randomizzato di confronto tra 25 Gy e 36 Gy ha dimostrato che il dosaggio ottimale di PCI debba consistere in 25 Gy somministrati in 10 frazioni, non evidenziandosi alcun beneficio terapeutico dall'intensificazione della dose radioterapica[208].

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia limitata e in risposta dopo chemio-radioterapia, una irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) con dose standard di 25 Gy/10 frazioni dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva forte**

La poli-chemioterapia rappresenta la principale arma disponibile nel trattamento dello SCLC in stadio avanzato[209,210][Livello di evidenza 1++]. I risultati che con essa si possono ottenere sono decisamente inferiori a quelli conseguiti nello stadio limitato: il tasso di risposte totali è compreso tra il 65% e l'85%, con il 15%-30% di risposte complete, una mediana di sopravvivenza intorno ai 12 mesi, una sopravvivenza a 2 anni pari al 4.6%; aneddotici sono i casi di pazienti sopravvissuti oltre i 5 anni. Gli schemi terapeutici impiegati nella malattia avanzata sono gli stessi della malattia in stadio limitato.

Qualità dell'evidenza SIGN	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
A	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesala combinazione di cisplatino/etoposide o la combinazione di carboplatino/etoposide dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima scelta.	**Positiva forte**

PCI nella malattia estesa

la PCI dovrebbe essere attentamente valutata caso per caso, ed eventualmente non dovrebbe essere raccomandata nei pazienti con *performance status* compromesso o con deficit neurocognitivi.

Qualità globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti affetti da SCLC con malattia estesa e in risposta dopo chemioterapia, un'irradiazione profilattica dell'encefalo (PCI) può essere considerata[211].	**Positiva debole**

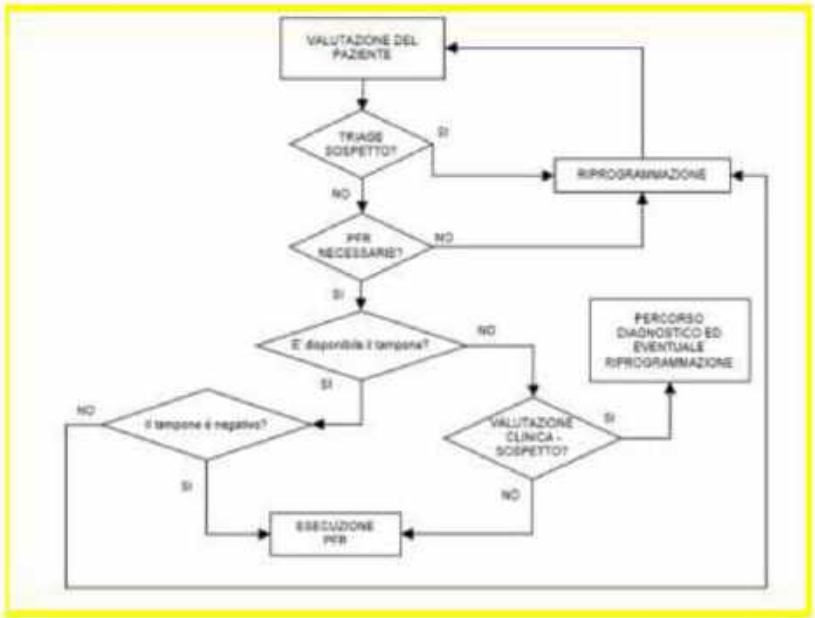
La maggioranza dei pazienti affetti da SCLC tende a recidivare dopo una chemioterapia di prima linea; la ripresa di malattia è solitamente accompagnata dalla presenza di sintomi, con un'aspettativa di vita limitata[212]. I fattori predittivi di risposta al trattamento di seconda linea sono legati al tempo di comparsa della recidiva rispetto al termine del trattamento di prima linea, alla risposta al trattamento precedente e al tipo di terapia utilizzata durante la fase di induzione.

Indicazioni per la gestione dei pazienti con carcinoma polmonare in corso di pandemia da SARS-CoV-2

Da dicembre 2019 vi è una emergenza sanitaria mondiale indotta dalla diffusione del nuovo coronavirus (SARS-CoV-2) che provoca la patologia COVID-19, prevalentemente polmonare, e che si trasmette principalmente attraverso le goccioline (droplet) emesse dal tratto respiratorio ed il contatto diretto/indiretto. Inoltre, poiché il nuovo coronavirus è altamente contagioso ed alcuni pazienti possono essere pauci/asintomatici, l'identificazione precoce della malattia risulta spesso difficile.

Per la sua pecularità la patologia neoplastica polmonare trova alcuni elementi di convergenza con alcuni sintomi del COVID 19 ed alcune necessità diagnostiche e terapeutiche necessitano di una ridefinizione alla luce delle aumentate attenzioni.

I test di funzionalità respiratoria rappresentano un mezzo importante per la diagnosi ed il monitoraggio delle patologie respiratorie ed un importante elemento di valutazione del rischio preoperatorio della chirurgia toraco-addominale. La società italiana di Pneumologia Ospedaliera ha recentemente reso disponibile un position-paper che risponde ad alcuni quesiti specifici che riguardano prevalentemente la fase diagnostica e che vengono riassunti nel seguente algoritmo



La Società Americana di Oncologia Clinica (ASCO) ha pubblicato ASCO Special Report: A Guide to Cancer Care Delivery During the COVID-19 Pandemic, una guida dettagliata alle pratiche

oncologiche da mettere in atto nell'immediato e a breve termine per proteggere la sicurezza dei pazienti e delle equipe mediche, prima di riprendere le operazioni di routine durante la crisi sanitaria dovuta al COVID-19. (asco.org/asco-coronavirus-information)

Le decisioni relative al trattamento cercano di in individuare un punto di equilibrio fra il rischio di esposizione e cure efficaci. Richiedono strette discussioni multidisciplinari e una stretta collaborazione tra gli operatori sanitari e i pazienti. La durata e la gravità della pandemia di COVID-19 non al momento non sono chiare e il solo ritardare l'avvio di un trattamento specifico potrebbe essere inadeguato a fornire un trattamento ottimale ai pazienti oncologici. Assieme alla individuazione del percorso terapeutico per il cancro del polmone, i medici dovrebbero educare i pazienti per aiutarli a prevenire un'ulteriore diffusione di COVID-19 secondo le linee guida dell'OMS e del CDC. I pazienti che vengono informati sul trattamento dovrebbero ulteriormente essere per l'autoisolamento e l'adozione di procedure di sicurezza per se stessi, per gli altri pazienti e per il personale coinvolto nel percorso diagnostico terapeutico.

Visite ambulatoriali

Alta priorità

- Nuova diagnosi o sospetto di carcinoma polmonare con presenza di sintomi correlati (dispnea, dolore, emottisi, etc) o con sospetto di stadio II/IIIA/IIIB o metastatico o carcinoma polmonare a piccole cellule.
- Visite per somministrazione di terapia.

Priorità Intermedia

- Nuova diagnosi o sospetto di carcinoma polmonare localizzato, in stadio clinico I.
- Pazienti nel post-operatorio privi di complicanze.
- Pazienti stabilizzati con nuove problematiche o sintomi legati al trattamento: convertire queste visite per quanto possibile in telemedicina.

Bassa Priorità

- Visite di follow-up per sopravvivenza.
- Visite di follow-up in pazienti a basso e intermedio rischio di recidiva.
- Visite per supporto psicologico (convertire queste visite in telemedicina).

Diagnostica per immagini

Alta priorità

- Pazienti con sintomi respieratori o altri sintomi legati al torace clinicamente rilevanti e correlati al tumore o sintomi legati al trattamento. In pazienti con nuovi sintomi respiratori come la dispnea, tosse, con o senza febbre, è raccomandata una TC del torace.
- Esami di stadiazione per tumori polmonari sospetti in stadio II/III/IV.
- Biopsie per noduli o masse sospette per tumore polmonare in stadio III/IV.
- Rivalutazione della risposta al trattamento nei primi sei mesi o in caso di sospetto di progressione in qualsiasi momento del trattamento.
- Esami diagnostici pre-pianificati in corso di trials clinici.

Priorità Intermedia

- Valutazioni per follow-up in pazienti ad alto rischio di recidiva nel primo anno dal trattamento radicale.
- Esami di stadiazione per neoplasie in stadio clinico I.
- Biopsie per noduli sospetti o masse in stadio I/II o stadio sconosciuto.
- Pazienti stabilizzati con nuovi problemi o sintomi legati al trattamento.
- Valutazione della risposta la trattamento oltre i sei mesi dal completamento dello stesso se la condizione clinica del paziente è stabile o controllata.
- Visite di follow-up per noduli incidentali con le seguenti caratteristiche:
  - Nodulo solido di 50-500 mm^3;
  - Nodulo a base pleurica di 5-10 mm;
  - Nodulo parzialmente solido con componente non solida di diametro ≥ 8 mm;
  - Tempo di raddoppiamento di 400-600 giorni.

Bassa Priorità

- Indagini di follow-up in pazienti ad alto/intermedio rischio di recidiva dopo più di un anno dal completamento del trattamento radicale.
- Indagini dopo un trattamento radicale in soggetti a basso rischio di recidiva.
- Visite di follow-up per noduli incidentali con le seguenti caratteristiche:
  - Nodulo solido < 50 mm^3;
  - Nodulo a base pleurica < 5 mm;
  - Nodulo parzialmente solido con componente non solida di diametro < 8 mm;

- Nodulo non solido < 8 mm;
- Morfologia benogna;
- Tempo di raddoppiamento > 600 giorni.

- Lo screening per carcinoma polmonare può essere deferito fino al termine della pandemia: è ragionevole per la popolazione generale ritardare uno screening con TC a bassa dose che probabilmente non ha impatto sulla sopravvivenza globale.

Chirurgia

Alta priorità

- Drenaggio pleurico ± pleurodesi di effusioni pleuriche, pericardiche, rischio di tamponamento.
- Evacuazione di empiema ed ascessi.
- Neoplasie T2N0 non trattate o dopo chemioterapia di induzione.
- Neoplasie T3/T4 non trattate o dopo chemioterapia di induzione.
- Neoplasie N1/N2non trattate o dopo chemioterapia di induzione.
- Procedure diagnostiche come mediastinoscopia, toracoscopia, biopsia pleurica, endoscopia, procedure transparietali necessarie per diagnosi o stadiazione.

Priorità Intermedia

- Biopsie su sedi con scarsa probabilità di malignità.
- NSCLC resecabili T1AN0 (la chirurgia è preferita; se la chirurgia non è disponibile in alternativa si può procedere a radioterapia stereotassica).
- Indagini diagnostiche o resezione di noduli incidentali con le seguenti caratteristiche:
  - Nodulo solido di 50-500 mm^3;
  - Nodulo a base pleurica di 5-10 mm;
  - Componente solida > 50 mm^3 in nodulo parzialmente solido;
  - Tempo di raddoppiamento < 400 giorni;
  - Nuova componente solida in nodulo non solido pre-esistente.

- Esami di stadiazione per neoplasie in stadio clinico I.
- Biopsie per noduli sospetti o masse in stadio I/II o stadio sconosciuto.
- Pazienti stabilizzati con nuovi problemi o sintomi legati al trattamento.

- Valutazione della risposta la trattamento oltre i sei mesi dal completamento dello stesso se la condizione clinica del paziente è stabile o controllata.
- Visite di follow-up per noduli incidentali con le seguenti caratteristiche:
  - Nodulo solido di 50-500 mm^3;
  - Nodulo a base pleurica di 5-10 mm;
  - Nodulo parzialmente solido con componente non solida di diametro ≥ 8 mm;
  - Tempo di raddoppiamento di 400-600 giorni.

(alternativa alla chirurgia se la chirurgia è indicata ma non disponibile è la radioterapia stereotassica)

Bassa Priorità

- Biosie su lesioni con scarsa probabilità di malignità.
- Nodulo GGO puro operabile (T1a).
- Valutazioni diagnostiche o resezione di tutti gli altri noduli anche incidentali compresi anche i noduli solidi con volume > 500 mm^3 e tempo di raddoppiamento noto > 600 giorni.

(alternativa alla chirurgia se la chirurgia è indicata ma non disponibile è la radioterapia stereotassica)

Oncologia Medica – Stadi precoci

Alta priorità

- Chemioradioterapia concomitante per SCLC malattia limitata, stadio I/II.
- Chemioterapia neoadiuvante (potenzialmente in grado di ritardare la chirurgia di 3 mesi) nello stadio clinico II.
- Chemioterpia adiuvante in stadio T3/T4 o N2 in soggetti giovani e fit.
- Utilizzo di fattori di stimolazione delle colonie per rischio di neutropenia febbrile > 10-15%.

Priorità Intermedia

- La chemioterapia adiuvante negli stadi T2b-T3N0 o N1.deve essere discussa con i pazienti considerando le caratteristiche cliniche e la prognosi.
- Il follow-up tra due cicli deve essere effettuato solo se clinicamente necessario e per telefono;
- Gli esami ematici tra due cicli devono essere eseguiti solo se necessario e preferibilmente da casa.

Bassa Priorità

- La chemioterapia adiuvante in stadio T1A-T2bN0 con fattori prognostici negativi (infiltrazione linfovascolare, sottotipo istologico...) deve prevedere una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e deve essere discussa individualmente con i pazienti.
- La chemioterapia adiuvante in pazienti con comorbidità significative o anziani (> di 70 anni) deve essere discussa e possibilmente omessa.

Oncologia Medica – Stadio localmente avanzato

Alta priorità

- Chemioradioterapia concomitante per SCLC malattia limitata, stadio III.
- Chemioradioterapia concomitante o sequenziale per NSCLC non operabile in stadio III.
- Inizio del Durvalumab in consolidamento nel III stadio (entro 42 giorni).
- Chemioterpia neoadiuvante per lo stadio III.
- Utilizzo di fattori di stimolazione delle colonie per rischio di neutropenia febbrile > 10-15%.

Priorità Intermedia

- Il follow-up tra due cicli deve essere effettuato solo se clinicamente necessario e per telefono;
- Gli esami ematici tra due cicli devono essere eseguiti solo se necessario e preferibilmente da casa.

Bassa Priorità

- La chemioterapia adiuvante in stadio T1A-T2bN0 con fattori prognostici negativi (infiltrazione linfovascolare, sottotipo istologico...) deve prevedere una attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio e deve essere discussa individualmente con i pazienti.
- La chemioterapia adiuvante in pazienti con comorbidità significative o anziani (> di 70 anni) deve essere discussa e possibilmente omessa.

Oncologia Medica – Stadio avanzato

Alta priorità

- Trattamento di prima linea inclusa la chemioterapia, chemio-immunoterapia, immunoterapia da sola o TKIs, al fine di migliorare la prognosi, i sintomi legati al cancro, a la qualità di vita.
- Inizio di chemioterapia di seconda linea o immunoterapia in pazienti sintomatici ed in progressione.
- Inizio di seconda linea con TKIs in pazienti in progressione.
- L'utilizzo di fattori di stimolazione delle colonie deve essere considerato se, nonostante le opportune modifiche di dose il rischio di neutropenia febbrile è > del 10%.
- Per i trattmenti con anti-PD(L)1 i cicli possono essere modificati o ritardati o possono essere ridotte le visite cliniche (ad esempio utilizzando schedule ogni 4 o 6 settimane anziché ogni 2-3 settimane se appropriato e se concesso dalle agenzie regolatorie.

Priorità Intermedia

- Iniziare una terapia di seconda linea, chemioterapia o immunoterapia, in pazienti asintomatici in assenza di malattia rapidamente progressiva.
- Considerare quando possibile agenti orali anziché endovenosi come etoposide o vinorelbina al fine di ridurre i'accesso ospedaliero.
- Il follow-up tra due cicli deve essere effettuato solo se clinicamente necessario e per telefono;
- Gli esami ematici tra due cicli devono essere eseguiti solo se necessario e preferibilmente da casa.
- Per pazienti in trattamento immunoterapico da più di 12/18 mesi, il ritardo del ciclo o l'omissione o più genericamente un aumento dell'intervallo di tempo tra un ciclo e l'altro può essere considerato.

Bassa Priorità

- L'interruzione della immunoterapia dopo 2 anni dall'inizio del trattamento deve essere considerata, tenendo presente la mancanza di evidenze prospettiche.
- Per i pazienti che hanno interrotto una immunoterapia per tossicità, la ripresa del trattamento può essere dilazionata in assenza di progressione.
- Ritardare le terapie antiriassorbitive ossee se non urgenti.

Radioterapia

Alta priorità

- La radioterapia negli stadi II-III inoerabili con controindicazioni per la chemioterapia.
- Chemioradioterapia concomitante (preferenzialmente) o sequenziale per NSCLC inoperabili in stadio II/III.
- Chemioradioterapia concomitante (preferenzialmente) o sequenziale per SCLC in malattia limitata.
- Sindrome della vena cava superiore, emottisi, compressione midollare, dolore osseo severo, e condizioni che mettono il paziente in pericolo di vita e che possono essere trattate con radioterapia.
  - Radiotherapy for inoperable stage II-III cancers, with contra-indications for chemotherapy
  - Concomitant (preferred) or sequential chemoradiotherapy for inoperable NSCLC Stage II/III
  - Concomitant (preferred) or sequential chemoradiotherapy for SCLC limited disease

Priorità Intermedia

- SABR-SBRT in stadio I.
- La radioterapia adiuvante postoperatoria (PORT) per resezioni R1 può essere considerata nel NSCLC alla fine del trattamento adiuvante o ritardata fino a 3 mesi dopo la chirurgia.

Bassa Priorità

- La radioterapia adiuvante postoperatoria (PORT) nello staio N2 R0 deve essere discussa e considerata al termine del trattamento di chemioterapia adiuvante o ritardata fino a 3 mesi dopo la chirurgia.
- La profilassi cranica in pazienti con SCLC in malattia estesa dopo chemioterapia può essere sostituita da una sorveglianza attiva con risonanza magnetica dell'encefalo.
- In situazione che non mettono il paziente in pericolo di vita come dolore osseo moderato o dolore toracico, può essere considerato un trattamento con analgesici e la radioterapia palliativa dovrebbe essere individualizzata in base la rapporto rischio/benefico per ciascun paziente.

Proposta di gestione dei pazienti nella fase 2 dell'infezione da covid-19 (AIOM)

Misure per i pazienti

Pazienti in follow-up o anche pazienti in riabilitazione oncologica

I pazienti in follow-up vengono sottoposti a tampone solo se sintomatici. A questi pazienti viene proposta la modalità di "follow-up" da remoto. I pazienti che accetteranno tale modalità invieranno l'esito degli esami da esaminare a cura del personale medico (posta elettronica dedicata). Segue contatto telefonico o consultazione in telemedicina ove possibile e/o si renda indicato a giudizio del medico. Della prestazione ci sarà traccia nella cartella cartacea od elettronica.

Pazienti in trattamento oncologico attivo (in regime ambulatoriale o di DH)

Tutti i pazienti ad ogni accesso vengono sottoposti a Triage: durante la valutazione verrà registrata l'eventuale presenza o sviluppo nei giorni precedenti di episodi febbrili, tosse o dispnea. L'anamnesi sarà raccolta riguardo a possibili contatti a rischio, sarà rilevata la temperatura corporea ed eventualmente anche la saturazione di ossigeno. All'accesso tutti i pazienti indosseranno mascherina chirurgica ed eseguiranno disinfezione delle mani. L'esecuzione del tampone sarà modulata anche in funzione della curva epidemica e dei contagi in quella particolare area, in quel dato periodo. Certamente nei pazienti sottoposti a terapia ad impatto linfocitopenizzante o immunoterapia l'esecuzione del tampone dovrà essere sempre considerata. Anche i caregivers di questi pazienti dovrebbero periodicamente essere sottoposti a tamponi. In attesa del referto i pazienti attenderanno in appositi locali, ovvero verranno inviati al proprio domicilio.

Pazienti che necessitano di ricovero ordinario

Tutti i pazienti che necessitano ricovero, d'urgenza o programmato, saranno sottoposti a tampone per COVID-19 preferibilmente prima del ricovero, con risultato entro poche ore (massimo 12 ore). Se il paziente, per motivi vari, è già ricoverato, sarà posto, laddove possibile, in isolamento (stanza singola) fino a comunicazione di risultato negativo del tampone.

Pazienti in trials clinici

Le sperimentazioni cliniche non devono essere interrotte nei pazienti già arruolati. Il monitoraggio dei pazienti in corso di sperimentazione clinica, ove possibile, può essere effettuato da remoto, secondo quanto indicato da ogni singolo studio.

Distribuzione diretta o consegna a domicilio dei farmaci

È auspicabile l'attivazione di prescrizioni terapeutiche per tre mesi, al fine di limitare il numero di accessi del paziente o in alternativa del familiare. È da incentivare in questi casi la consegna a domicilio del farmaco prescritto per le terapie orali e/o terapie di supporto di semplice esecuzione.

Misure per gli operatori sanitari e per gli amministrativi che hanno contatto con i pazienti

1. Tutti gli operatori paucisintomatici dovrebbero fare subito il tampone e la sierologia ed essere esentati dal servizio fino all'esito.
2. Fino a quando continua la circolazione del virus, documentata da nuove infezioni nella loro area geografica, tutti gli operatori asintomatici dovrebbero fare un esame sierologico per misurare anticorpi anti SARS-Cov2. Gli operatori asintomatici con sierologia positiva devono eseguire il tampone, se questo è negativo ripeterlo entro 24 ore. Se di nuovo negativo saranno considerati esposti che hanno risolto l'infezione senza segni di malattia.
3. Se il primo screening sierologico è negativo, fino a quando continua la circolazione del virus, si dovrebbe fare regolarmente un tampone a tutto il personale e non ripetere più la sierologia se non dopo tampone positivo.

Contatti di casi accertati

In questi casi è da favorire il "contact tracing" anche da parte degli oncologi, con riferimento soprattutto ai contatti interni, al fine di evitare o ridurre significativamente la diffusione del contagio negli ospedali in generale e nei reparti oncologici in particolare.

Chirurgia oncologica e terapia intensiva

Anche la chirurgia oncologica dovrà essere svolta in unità COVID-free, con la necessità di sottoporre a tampone tutti i pazienti candidati ad un intervento entro 48 ore prima dell'atto operatorio.
Si condivide il programma di stabilizzare in maniera definitiva i posti letto in terapia intensiva che sono stati creati nel periodo dell'emergenza allo scopo di riservare un adeguato numero di questi letti per gli interventi di chirurgia oncologica.

Medicina del Territorio

Per quel che attiene all'assistenza oncologica si ritiene che una serie di attività quali i follow-up dei pazienti non più in trattamento, le attività di screening e di riabilitazione oncologica, come anche tutte le problematiche attinenti alla gestione delle cronicità, possono essere gestite in Strutture Sanitarie territoriali ad hoc di nuova istituzione con una forte e strutturata collaborazione tra specialisti ospedalieri e medici di Medicina Generale.

Telemedicina

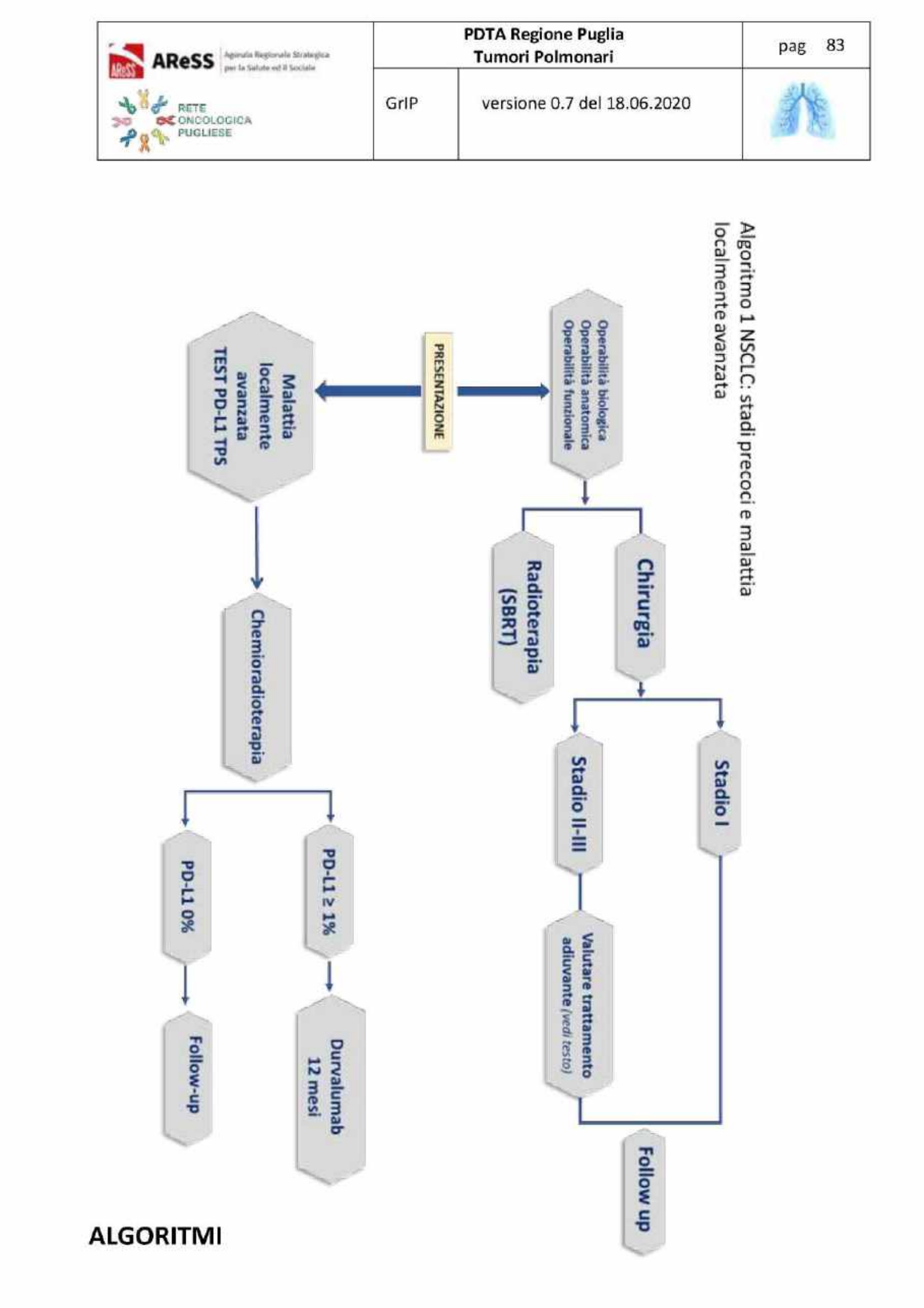
Vanno senza dubbio incentivate forme di telemedicina, soprattutto per i pazienti in follow-up o per quelli sottoposti a trattamenti orali in trattamento presso il loro domicilio. Tali modalità di monitoraggio però dovrebbero prevedere piattaforme omogenee tra i vari ospedali e meccanismi amministrativi che regolino questa attività, che durante la pandemia è stata impropriamente esclusivamente svolta via telefono o email.

Vaccinazioni

Tenendo presente che la infezione da COVID-19 potrà avere una recrudescenza nel periodo autunnale e invernale si suggerisce di vaccinare per l'influenza e lo streptococco tutti i pazienti, i loro caregivers e gli operatori.

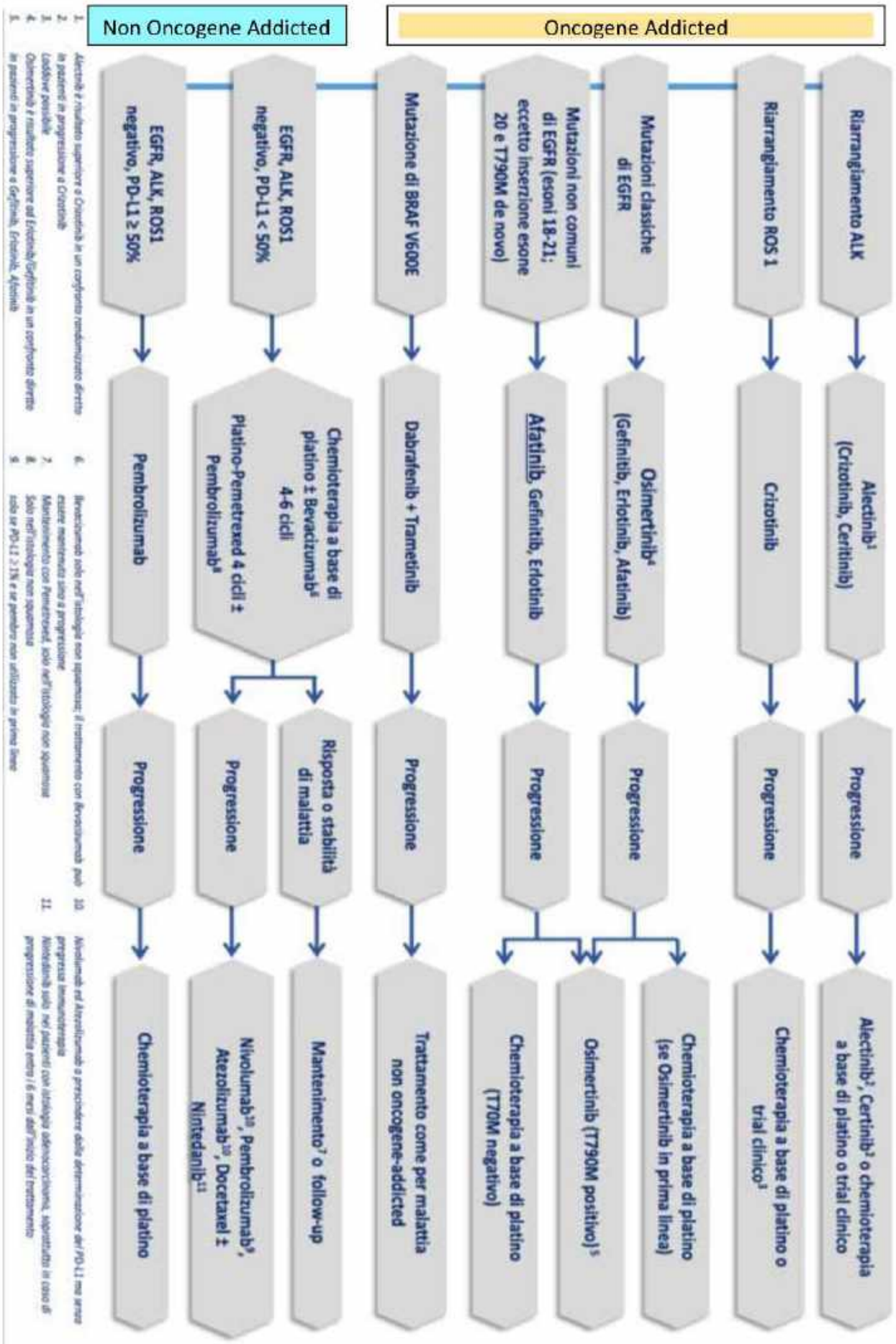
Associazioni dei pazienti

Tutte le associazioni dei pazienti saranno consultate e sarà offerta loro la possibilità di partecipare attivamente alla pianificazione e allo svolgimento di questi processi. Infatti il ruolo delle associazioni è cruciale in questa fase di riorganizzazione dell'assistenza oncologica nell'ambito del Sistema Sanitario Nazionale.


Algoritmo 1 NSCLC: stadi precoci e malattia localmente avanzata
PRESENTAZIONE
Operabilità biologica
Operabilità anatomica
Operabilità funzionale
Malattia localmente avanzata
TEST PD-L1 TPS
Radioterapia (SBRT)
Chirurgia
Chemioradioterapia
Stadio II-III
Stadio I
PD-L1 0%
PD-L1 ≥ 1%
Valutare trattamento adiuvante (vedi testo)
Follow-up
Durvalumab 12 mesi
Follow up

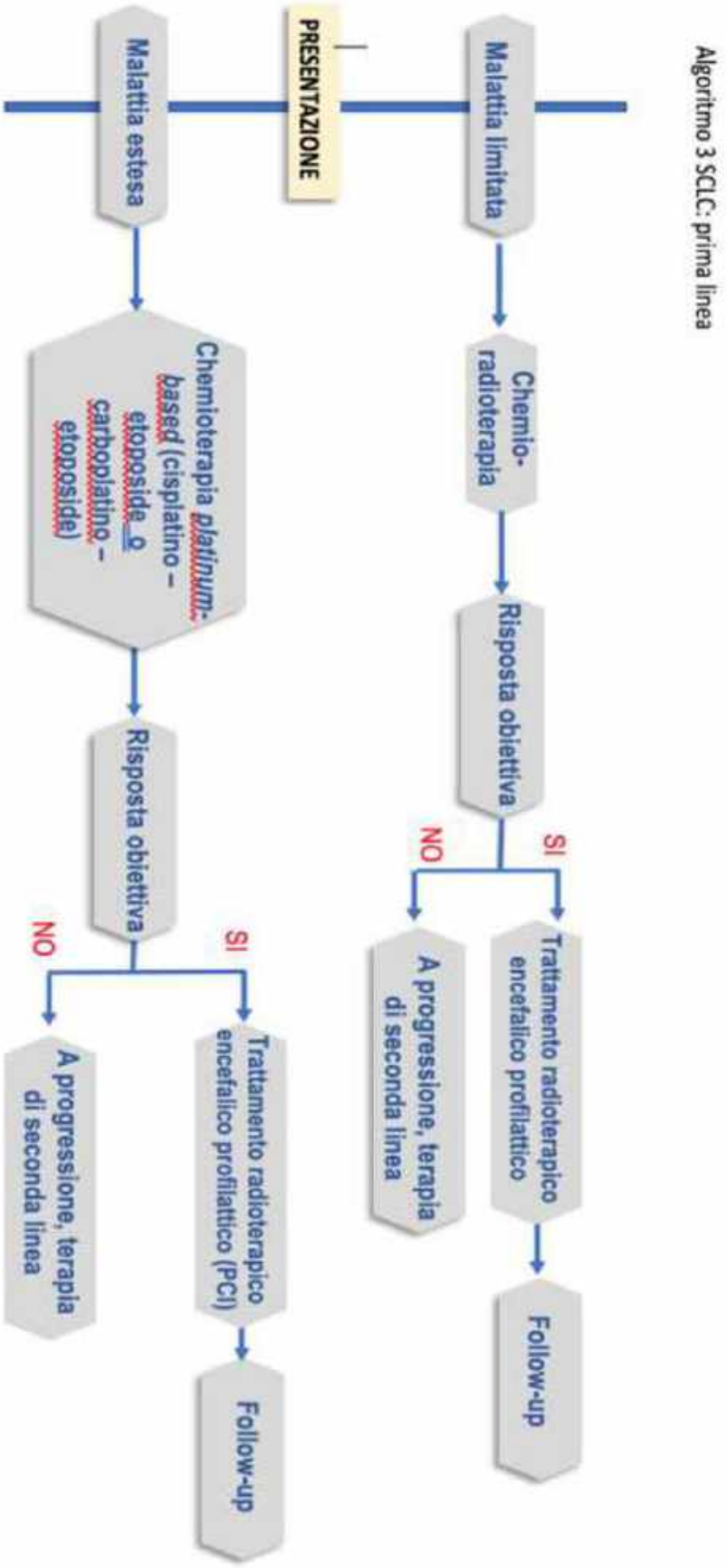
ALGORITMI

Algoritmo 2 NSCLC: malattia avanzata



1. Alectinib è risultato superiore a Crizotinib in un confronto randomizzato diretto in pazienti in progressione a Crizotinib
2. Lasciare possibile
3. Osimertinib è risultato superiore ad Erlotinib/Gefitinib in un confronto diretto in pazienti in progressione a Gefitinib, Erlotinib, Afatinib
4. Bevacizumab solo nell'istologia non squamosa; il trattamento con Bevacizumab può essere mantenuto sino a progressione
5. Mantenimento con Pemetrexed, solo nell'istologia non squamosa
6. Solo nell'istologia non squamosa
7. solo se PD-L1 ≥ 1% e se pembro non utilizzato in prima linea
8. Nivolumab ed Atezolizumab o prescindere dalla determinazione del PD-L1 ma senza progressa immunoterapia
9. Nintedanib solo nei pazienti con istologia adenocarcinoma, soprattutto in caso di progressione di malattia entro i 6 mesi dall'inizio del trattamento
10.
11.

Algoritmo 3 SCLC: prima linea



VERIFICA E MONITORAGGIO DEI PROCESSI E DEGLI ESITI

PROPOSTA DI INDICATORI PDTA TUMORE POLMONARE REGIONE PUGLIA

	NOME	FASE/Episodio	FONTE	STANDARD	SIGNIFICATO	MODALITA' DI GESTIONE INDICATORE
	INDICATORI PRINCIPALI					
1	Tempo intercorrente da prima visita per sospetto di tumore del polmone a indicazione terapeutica	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM 2019 PDTA Regionale	< 40 giorni	Tempestività del percorso diagnostico terapeutico	
2	Percentuale di indagini diagnostiche endoscopiche e/o percutanee **in malattia avanzata** con prelievo adeguato per indagini biomolecolari (EGFR, ALK, ROS1, PDL1)	Programmazione iter diagnostico terapeutico	EDOTTO	> 80%	Appropriatezza diagnostica e terapeutica	
3	pazienti sottoposti a chirurgia con evidenza prechirurgica di coinvolgimento mediastinico di malattia e **non** discussi dal gruppo multidisciplinare	Trattamento chirurgico	Letteratura e Linee guida AIOM 2019	< 5%	Qualità del percorso	
4	% di trattamenti chemio-radioterapici concomitanti (RT max entro 42 giorni dall'inizio della CT) su tutti i trattamenti CT+RT per stadi III	Trattamento integrato	Linee Guida AIOM 2019	50%	Appropriatezza del percorso e della cura	
5	Tempo fra l'intervento chirurgico e la prima visita Oncologica in stadio patologico meritevole di terapia adiuvante	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Parere degli esperti	< 20 giorni	Accesso alle cure	
	INDICATORI SECONDARI					
6	% pazienti sottoposti a chirurgia con intento curativo preceduta da PET	Trattamento chirurgico	Linee guida AIOM 2019 (Edotto)	90%	Accuratezza del percorso	
7	Percentuale di broncoscopie EBUS stadiative diagnostiche	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM 2019	> 80%	Accuratezza diagnostica	
8	Percentuale di biopsie transparietali conclusive diagnostiche	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM 2019	> 80%	Accuratezza diagnostica	

9	Percentuale diagnosi chirurgica/100 diagnosi oncologiche	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Linee guida AIOM 2019	< 20%	Appropriatezza diagnostica	
10	% di pazienti sottoposti a procedura endoscopica stadiativa/100 pazienti con evidenza TC e/o PET di sospetto coinvolgimento mediastinico	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Letteratura e Linee guida AIOM 2019	90%	Appropriatezza della diagnosi e della cura	
11	Tempo di attesa tra indicazione alla Pet (richiesta) ed esecuzione	Programmazione intervento chirurgico	PDTA regionale (flusso informativo NCUP)	Max 10 gg lavorativi	Qualità del percorso	
12	Intervallo temporale fra refertazione istologica e refertazione molecolare nei tumori analizzati con tecniche molecolari	Programmazione iter diagnostico terapeutico	AIOM/SIAPEC (Flusso informativo ARMONIA)	< 10 giorni lavorativi	Accesso alle cure	
13	% di NOS (carcinoma polmonare non a piccole cellule non altrimenti specificato) su tutte le diagnosi di NSCLC	Programmazione iter diagnostic terapeutico	AIOM SIAPEC (Flusso informativo ARMONIA)	< 10%	Accuratezza diagnostica	
14	Numero di pazienti **in stadio I o II** cui non sia stata posta indicazione chirurgica per motivi medici che non viene avviato a radioterapia curativa entro 25 giorni dalla non indicazione chirurgica	Iter terapeutico	Linee Guida AIOM 2019	< 5%	Appropriatezza del percorso e della cura	
15	Tempo fra la determinazione di EGFR, ALK, ROS e PDL1 ed avvio del trattamento sistemico	Programmazione iter diagnostico terapeutico	Letteratura e Linee guida AIOM 2019	< 10 giorni	Tempestività del percorso diagnostico	
16	% mortalità entro 30 gg dall'intervento	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	<5%	Qualità del primo intervento	
17	Numero di resezioni maggiori per anno	Trattamento chirurgico	Linee guida AIOM 2019	> 80 casi	Volumi minimi a garanzia dell'outcome	
18	Numero di stazioni linfonodali asportate radicalmente (si intende linfoadenectomia radicale e non sampling	Trattamento chirurgico	Parere degli esperti	≥ 4		

BIBLIOGRAFIA

1. *I numeri del cancro in Italia 2018*. (Editore, Intermedia, 2018).

2. Stone, C. J. L. *et al.* Improving Timeliness of Oncology Assessment and Cancer Treatment Through Implementation of a Multidisciplinary Lung Cancer Clinic. *J. Oncol. Pract.* JOP.18.00214 (2019). doi:10.1200/JOP.18.00214

3. Stone, E. *et al.* Does presentation at multidisciplinary team meetings improve lung cancer survival? Findings from a consecutive cohort study. *Lung Cancer* **124**, 199–204 (2018).

4. Friedman, E., Kruklitis, R., Patson, B., Sopka, D. & Weiss, M. Effectiveness of a thoracic multidisciplinary clinic in the treatment of stage III non-small-cell lung cancer. *J. Multidiscip. Healthc.* **9**, 267 (2016).

5. Glynn, T. J. E-cigarettes and the future of tobacco control. *CA. Cancer J. Clin.* **64**, 164–8 (2014).

6. Brandon, T. H. *et al.* Electronic Nicotine Delivery Systems: A Policy Statement From the American Association for Cancer Research and the American Society of Clinical Oncology. *J. Clin. Oncol.* **33**, 952–963 (2015).

7. Croyle, R. T., Morgan, G. D. & Fiore, M. C. Addressing a Core Gap in Cancer Care - The NCI Moonshot Program to Help Oncology Patients Stop Smoking. *N. Engl. J. Med.* NEJMp1813913 (2019). doi:10.1056/NEJMp1813913

8. Manser, R. *et al.* Screening for lung cancer. *Cochrane database Syst. Rev.* CD001991 (2013). doi:10.1002/14651858.CD001991.pub3

9. National Lung Screening Trial Research Team *et al.* Reduced Lung-Cancer Mortality with Low-Dose Computed Tomographic Screening. *N. Engl. J. Med.* **365**, 395–409 (2011).

10. LINEE GUIDA NEOPLASIE DEL POLMONE | AIOM. (2019). Available at: https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-del-polmone-2019/.

11. Brierley, J., Gospodarowicz, M. K. (Mary K. . & Wittekind, C. (Christian). *TNM classification of malignant tumours*. (2016).

12. Eberhardt, W. E. E. *et al.* 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **26**, 1573–88 (2015).

13. Gonzalez-Stawinski, G. V *et al.* A comparative analysis of positron emission tomography and mediastinoscopy in staging non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **126**, 1900–5 (2003).

14. Kao, C. H., Hsieh, J. F., Tsai, S. C., Ho, Y. J. & Yen, R. F. Comparison and discrepancy of 18F-2-deoxyglucose positron emission tomography and Tc-99m MDP bone scan to detect bone metastases. *Anticancer Res.* **20**, 2189–92

15. Kumar, R. *et al.* 18F-FDG PET in evaluation of adrenal lesions in patients with lung cancer. *J. Nucl. Med.* **45**, 2058–62 (2004).

16. Lardinois, D. *et al.* Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N. Engl. J. Med.* **348**, 2500–7 (2003).

17. Pieterman, R. M. *et al.* Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron-emission tomography. *N. Engl. J. Med.* **343**, 254–61 (2000).

18. Pozo-Rodríguez, F. *et al.* Accuracy of helical computed tomography and [18F] fluorodeoxyglucose positron

emission tomography for identifying lymph node mediastinal metastases in potentially resectable non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **23**, 8348–56 (2005).

19. van Tinteren, H. *et al.* Effectiveness of positron emission tomography in the preoperative assessment of patients with suspected non-small-cell lung cancer: the PLUS multicentre randomised trial. *Lancet (London, England)* **359**, 1388–93 (2002).

20. Boland, G. W. *et al.* Characterization of adrenal masses using unenhanced CT: an analysis of the CT literature. *Am. J. Roentgenol.* **171**, 201–204 (1998).

21. Romanini, L. *et al. Documento di Consenso SIRM-SIAAIC Gestione dei Pazienti a Rischio di Reazione Avversa a Mezzo di Contrasto*. (2018).

22. ESUR, Guidelines on Contrast Media v 10.0. (2018). Available at: http://www.esur-cm.org/index.php/en/. (Accessed: 10th January 2019)

23. Brockow, K. *et al.* Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* **60**, 150–8 (2005).

24. SIRM & SIBIOC. Documento sulla Richiesta Appropriata di Test Biochimici per la Valutazione del Rischio di Nefrotossicità da Mezzo di Contrasto.

25. European Society of Urogenital Radiology. ESUR Guidelines on Contrast Media. Available at: http://www.esur.org/guidelines/. (Accessed: 10th January 2019)

26. Stacul, F. *et al.* Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur. Radiol.* **21**, 2527–41 (2011).

27. Wahidi, M. M. *et al.* Technical Aspects of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest* **149**, 816–35 (2016).

28. Dhooria, S., Aggarwal, A. N., Gupta, D., Behera, D. & Agarwal, R. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis. *Respir. Care* **60**, 1040–1050 (2015).

29. Aswanetmanee, P., Limsuwat, C., Kabach, M., Alraiyes, A. H. & Kheir, F. The role of sedation in endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Systematic review. *Endosc. ultrasound* **5**, 300–306 (2016).

30. van der Heijden, E. H. F. M. *et al.* Guideline for the Acquisition and Preparation of Conventional and Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration Specimens for the Diagnosis and Molecular Testing of Patients with Known or Suspected Lung Cancer. *Respiration* **88**, 500–517 (2014).

31. Silvestri, G. A. *et al.* Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, e211S-e250S (2013).

32. Rami-Porta, R. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **10**, 990–1003 (2015).

33. Postmus, P. E. *et al.* Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **28**, iv1–iv21 (2017).

34. Bulman, W., Saqi, A. & Powell, C. A. Acquisition and Processing of Endobronchial Ultrasound-guided

Transbronchial Needle Aspiration Specimens in the Era of Targeted Lung Cancer Chemotherapy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* **185**, 606–611 (2012).

35. Trisolini, R. *et al.* Randomized Trial of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration With and Without Rapid On-site Evaluation for Lung Cancer Genotyping. *Chest* **148**, 1430–1437 (2015).

36. Planchard, D. *et al.* Metastatic non-small cell lung cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann. Oncol.* **29**, iv192–iv237 (2018).

37. Cagle, P. T. & Dacic, S. Lung cancer and the future of pathology. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **135**, 293–5 (2011).

38. Scagliotti, G. V. *et al.* Phase III study comparing cisplatin plus gemcitabine with cisplatin plus pemetrexed in chemotherapy-naive patients with advanced-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3543–51 (2008).

39. Sandler, A. *et al.* Paclitaxel-carboplatin alone or with bevacizumab for non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **355**, 2542–50 (2006).

40. Pirker, R. *et al.* Cetuximab plus chemotherapy in patients with advanced non-small-cell lung cancer (FLEX): an open-label randomised phase III trial. *Lancet (London, England)* **373**, 1525–31 (2009).

41. Mok, T. S. *et al.* Gefitinib or carboplatin-paclitaxel in pulmonary adenocarcinoma. *N. Engl. J. Med.* **361**, 947–57 (2009).

42. Travis, W. D. *et al.* Diagnosis of Lung Cancer in Small Biopsies and Cytology: Implications of the 2011 International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society Classification. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **137**, 668–684 (2013).

43. *WHO Classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart*. (WHO, 2015).

44. Rossi, G., Pelosi, G., Graziano, P., Barbareschi, M. & Papotti, M. Review Article: A Reevaluation of the Clinical Significance of Histological Subtyping of Non—Small-Cell Lung Carcinoma: Diagnostic Algorithms in the Era of Personalized Treatments. *Int. J. Surg. Pathol.* **17**, 206–218 (2009).

45. Sigel, C. S. *et al.* Subtyping of Non-small Cell Lung Carcinoma: A Comparison of Small Biopsy and Cytology Specimens. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 1849–1856 (2011).

46. Wallace, W. A. H. The challenge of classifying poorly differentiated tumours in the lung. *Histopathology* **54**, 28–42 (2009).

47. Mukhopadhyay, S. & Katzenstein, A.-L. A. Subclassification of non-small cell lung carcinomas lacking morphologic differentiation on biopsy specimens: Utility of an immunohistochemical panel containing TTF-1, napsin A, p63, and CK5/6. *Am. J. Surg. Pathol.* **35**, 15–25 (2011).

48. Saqi, A. The State of Cell Blocks and Ancillary Testing: Past, Present, and Future. *Arch. Pathol. Lab. Med.* **140**, 1318–1322 (2016).

49. Rekhtman, N. *et al.* Suitability of thoracic cytology for new therapeutic paradigms in non-small cell lung carcinoma: high accuracy of tumor subtyping and feasibility of EGFR and KRAS molecular testing. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 451–8 (2011).

50. Bozzetti, C. *et al.* Reliability of EGFR and KRAS mutation analysis on fine-needle aspiration washing in non-small cell lung cancer. *Lung Cancer* **80**, 35–8 (2013).

51. Paez, J. G. *et al.* EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* **304**, 1497–500 (2004).

52. Lynch, T. J. *et al.* Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **350**, 2129–39 (2004).

53. Pao, W. *et al.* EGF receptor gene mutations are common in lung cancers from "never smokers" and are associated with sensitivity of tumors to gefitinib and erlotinib. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **101**, 13306–11 (2004).

54. Kobayashi, S. *et al.* EGFR mutation and resistance of non-small-cell lung cancer to gefitinib. *N. Engl. J. Med.* **352**, 786–92 (2005).

55. Pao, W. *et al.* Acquired resistance of lung adenocarcinomas to gefitinib or erlotinib is associated with a second mutation in the EGFR kinase domain. *PLoS Med.* **2**, e73 (2005).

56. Park, K. *et al.* Afatinib versus gefitinib as first-line treatment of patients with EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (LUX-Lung 7): a phase 2B, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **17**, 577–589 (2016).

57. Thress, K. S. *et al.* Acquired EGFR C797S mutation mediates resistance to AZD9291 in non-small cell lung cancer harboring EGFR T790M. *Nat. Med.* **21**, 560–2 (2015).

58. Jänne, P. A. *et al.* AZD9291 in EGFR Inhibitor–Resistant Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 1689–1699 (2015).

59. Cross, D. A. E. *et al.* AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. *Cancer Discov.* **4**, 1046–61 (2014).

60. Soda, M. *et al.* Identification of the transforming EML4–ALK fusion gene in non-small-cell lung cancer. *Nature* **448**, 561–566 (2007).

61. Kwak, E. L. *et al.* Anaplastic Lymphoma Kinase Inhibition in Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **363**, 1693–1703 (2010).

62. Shaw, A. T. *et al.* Clinical features and outcome of patients with non-small-cell lung cancer who harbor EML4-ALK. *J. Clin. Oncol.* **27**, 4247–53 (2009).

63. Paik, J. H. *et al.* Screening of Anaplastic Lymphoma Kinase Rearrangement by Immunohistochemistry in Non-small Cell Lung Cancer: Correlation with Fluorescence In Situ Hybridization. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 466–472 (2011).

64. Marchetti, A. *et al.* ALK rearrangement testing by FISH analysis in non-small-cell lung cancer patients: results of the first italian external quality assurance scheme. *J. Thorac. Oncol.* **9**, 1470–6 (2014).

65. Wynes, M. W. *et al.* An international interpretation study using the ALK IHC antibody D5F3 and a sensitive detection kit demonstrates high concordance between ALK IHC and ALK FISH and between evaluators. *J. Thorac. Oncol.* **9**, 631–8 (2014).

66. Shaw, A. T. *et al.* Crizotinib in ROS1-rearranged non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **371**, 1963–71 (2014).

67. Sholl, L. M. *et al.* ROS1 immunohistochemistry for detection of ROS1-rearranged lung adenocarcinomas. *Am. J. Surg. Pathol.* **37**, 1441–9 (2013).

68. Shan, L. *et al.* Detection of ROS1 gene rearrangement in lung adenocarcinoma: comparison of IHC, FISH and real-time RT-PCR. *PLoS One* **10**, e0120422 (2015).

69. Garon, E. B. *et al.* Pembrolizumab for the treatment of non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **372**, 2018–28 (2015).

70. Herbst, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* **387**, 1540–1550 (2016).

71. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1823–1833 (2016).

72. Marchetti, A. *et al.* Multicenter Comparison of 22C3 PharmDx (Agilent) and SP263 (Ventana) Assays to Test PD-L1 Expression for NSCLC Patients to Be Treated with Immune Checkpoint Inhibitors. *J. Thorac. Oncol.* **12**, 1654–1663 (2017).

73. Planchard, D. *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously treated BRAFV600E-mutant metastatic non-small cell lung cancer: an open-label, multicentre phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **17**, 984–993 (2016).

74. Planchard, D. *et al.* Dabrafenib plus trametinib in patients with previously untreated BRAFV600E-mutant metastatic non-small-cell lung cancer: an open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol.* **18**, 1307–1316 (2017).

75. Wang, R. *et al.* RET fusions define a unique molecular and clinicopathologic subtype of non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **30**, 4352–4359 (2012).

76. Drilon, A. *et al.* Cabozantinib in patients with advanced RET-rearranged non-small-cell lung cancer: an open-label, single-centre, phase 2, single-arm trial. *Lancet Oncol.* **17**, 1653–1660 (2016).

77. Oxnard, G. *et al.* OA12.07 Clinical Activity of LOXO-292, a Highly Selective RET Inhibitor, in Patients with RET Fusion+ Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **13**, S349–S350 (2018).

78. Drilon, A. *et al.* PL02.08 Registrational Results of LIBRETTO-001: A Phase 1/2 Trial of LOXO-292 in Patients with RET Fusion-Positive Lung Cancers. *J. Thorac. Oncol.* **14**, S6–S7 (2019).

79. Gainor, J. F. *et al.* Clinical activity and tolerability of BLU-667, a highly potent and selective RET inhibitor, in patients (pts) with advanced RET-fusion+ non-small cell lung cancer (NSCLC). *J. Clin. Oncol.* **37**, 9008–9008 (2019).

80. Nakagawara, A. Trk receptor tyrosine kinases: A bridge between cancer and neural development. *Cancer Letters* **169**, 107–114 (2001).

81. Vaishnavi, A. *et al.* Oncogenic and drug-sensitive NTRK1 rearrangements in lung cancer. *Nat. Med.* **19**, 1469–1472 (2013).

82. Farago, A. *et al.* P1.13-40 Rapid, Robust and Durable Responses to Larotrectinib in Patients with TRK Fusion Non-Small Cell Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **13**, S597–S598 (2018).

83. Drilon, A. *et al.* A next-generation TRK kinase inhibitor overcomes acquired resistance to prior trk kinase inhibition in patients with TRK fusion-positive solid tumors. *Cancer Discov.* **7**, 963–972 (2017).

84. Demetri, G.D.; Paz-Ares, L.; Farago, A.F.; Liu, S.V.; Chawla, S.P.; Tosi, D.; Kim, E.S.; Blakely, C.; Krauss, J.C.; Sigal, D. . et al. Demetri, G.D.; Paz-Ares, L.; Farago, A.F.; Liu, S.V.; Chawla, S.P.; Tosi, D.; Kim, E.S.; Blakely, C.; Krauss, J.C.; Sigal, D.; et al. Efficacy and safety of entrectinib in patients with NTRK fusion-positive (NTRK-fp) tumors:

Pooled analysis of STARTRK-2, . *Ann. Oncol.* **29**, viii713 (2018).

85. Landi, L. *et al.* MA07.06 Crizotinib in ROS1 Rearranged or MET Deregulated Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC): Preliminary Results of the METROS Trial. *J. Thorac. Oncol.* **12**, S380–S381 (2017).

86. Drilon, A. E. *et al.* Efficacy and safety of crizotinib in patients (pts) with advanced MET exon 14-altered non-small cell lung cancer (NSCLC). . *J. Clin. Oncol.* **34**, 108–108 (2016).

87. Wolf, J. *et al.* Capmatinib (INC280) in METΔex14 -mutated advanced non-small cell lung cancer (NSCLC): Efficacy data from the phase II GEOMETRY mono-1 study. . *J. Clin. Oncol.* **37**, 9004–9004 (2019).

88. Paik, P. K. *et al.* Phase II study of tepotinib in NSCLC patients with MET ex14 mutations. . *J. Clin. Oncol.* **37**, 9005–9005 (2019).

89. Sweeney, S. M. *et al.* AACR project genie: Powering precision medicine through an international consortium. *Cancer Discov.* **7**, 818–831 (2017).

90. Fakih, M. *et al.* Phase 1 study evaluating the safety, tolerability, pharmacokinetics (PK), and efficacy of AMG 510, a novel small molecule KRAS G12C inhibitor, in advanced solid tumors. . *J. Clin. Oncol.* **37**, 3003–3003 (2019).

91. Arcila, M. E. *et al.* Prevalence, clinicopathologic associations, and molecular spectrum of ERBB2 (HER2) tyrosine kinase mutations in lung adenocarcinomas. *Clin. Cancer Res.* **18**, 4910–4918 (2012).

92. Dziadziuszko, R. *et al.* Afatinib in NSCLC With HER2 Mutations: Results of the Prospective, Open-Label Phase II NICHE Trial of European Thoracic Oncology Platform (ETOP). *J. Thorac. Oncol.* **14**, 1086–1094 (2019).

93. Robichaux, J. P. *et al.* Mechanisms and clinical activity of an EGFR and HER2 exon 20-selective kinase inhibitor in non-small cell lung cancer. *Nat. Med.* **24**, 638–646 (2018).

94. Li, B. T. *et al.* Ado-trastuzumab emtansine for patients with HER2-mutant lung cancers: Results from a phase II basket trial. in *Journal of Clinical Oncology* **36**, 2532–2537 (American Society of Clinical Oncology, 2018).

95. de Langen, A. J. *et al.* Trastuzumab and paclitaxel in patients with EGFR mutated NSCLC that express HER2 after progression on EGFR TKI treatment. *Br. J. Cancer* **119**, 558–564 (2018).

96. Liu, S. *et al.* Targeting HER2 aberrations in non–small cell lung cancer with osimertinib. *Clin. Cancer Res.* **24**, 2594–2604 (2018).

97. Wang Y, Jiang T, Qin Z, et al. HER2 exon 20 insertions in non-small-cell lung cancer are sensitive to the irreversible pan-HER receptor tyrosine kinase inhibitor pyrotinib. *Ann. Oncol.* **30**, 447–455 (2019).

98. Austin, J. H. *et al.* Glossary of terms for CT of the lungs: recommendations of the Nomenclature Committee of the Fleischner Society. *Radiology* **200**, 327–331 (1996).

99. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Guidelines Version 2.2019. Non-Small Cell Lung Cancer. (2018). Available at: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf.

100. MacMahon, H. *et al.* Guidelines for Management of Incidental Pulmonary Nodules Detected on CT Images: From the Fleischner Society 2017. *Radiology* **284**, 228–243 (2017).

101. Farjah, F., Flum, D. R., Varghese, T. K., Symons, R. G. & Wood, D. E. Surgeon specialty and long-term survival after pulmonary resection for lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **87**, 995–1004; discussion 1005-6 (2009).

102. De Leyn, P. *et al.* Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* **45**, 787–98 (2014).

103. Sugi, K., Kaneda, Y. & Esato, K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer. *World J. Surg.* **24**, 27–30; discussion 30-1 (2000).

104. Bendixen, M., Jørgensen, O. D., Kronborg, C., Andersen, C. & Licht, P. B. Postoperative pain and quality of life after lobectomy via video-assisted thoracoscopic surgery or anterolateral thoracotomy for early stage lung cancer: a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* **17**, 836–844 (2016).

105. Howington, J. A., Blum, M. G., Chang, A. C., Balekian, A. A. & Murthy, S. C. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest* **143**, e278S-e313S (2013).

106. Yan, T. D., Black, D., Bannon, P. G. & McCaughan, B. C. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **27**, 2553–62 (2009).

107. Villamizar, N. R. *et al.* Thoracoscopic lobectomy is associated with lower morbidity compared with thoracotomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* **138**, 419–25 (2009).

108. Baumann, P. *et al.* Outcome in a prospective phase II trial of medically inoperable stage I non-small-cell lung cancer patients treated with stereotactic body radiotherapy. *J. Clin. Oncol.* **27**, 3290–6 (2009).

109. Lagerwaard, F. J., Haasbeek, C. J. A., Smit, E. F., Slotman, B. J. & Senan, S. Outcomes of Risk-Adapted Fractionated Stereotactic Radiotherapy for Stage I Non–Small-Cell Lung Cancer. *Int. J. Radiat. Oncol.* **70**, 685–692 (2008).

110. Ricardi, U. *et al.* Stereotactic body radiation therapy for early stage non-small cell lung cancer: Results of a prospective trial. *Lung Cancer* **68**, 72–77 (2010).

111. Port, J. L. *et al.* A propensity-matched analysis of wedge resection and stereotactic body radiotherapy for early stage lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* **98**, 1152–9 (2014).

112. Li, M. *et al.* Stereotactic body radiotherapy or stereotactic ablative radiotherapy versus surgery for patients with T1-3N0M0 non-small cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Onco. Targets. Ther.* **Volume 10**, 2885–2892 (2017).

113. van Meerbeeck, J. P. *et al.* Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **99**, 442–50 (2007).

114. Eberhardt, W. E. E. *et al.* Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA(N2) and Selected IIIB Non-Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPATUE). *J. Clin. Oncol.* **33**, 4194–201 (2015).

115. Boffa, D. *et al.* Surgically Managed Clinical Stage IIIA–Clinical N2 Lung Cancer in The Society of Thoracic Surgeons Database. *Ann. Thorac. Surg.* **104**, 395–403 (2017).

116. Pöttgen, C., Eberhardt, W., Stamatis, G. & Stuschke, M. Definitive radiochemotherapy <i>versus</i> surgery within multimodality treatment in stage III non-small cell lung cancer (NSCLC) - a cumulative meta-analysis of the randomized evidence. *Oncotarget* **8**, 41670–41678 (2017).

117. Aupérin, A. *et al.* Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **28**, 2181–90 (2010).

118. Richard, P. J. & Rengan, R. Oligometastatic non-small-cell lung cancer: current treatment strategies. *Lung Cancer (Auckland, N.Z.)* **7**, 129–140 (2016).

119. Lanuti, M. Surgical Management of Oligometastatic Non–Small Cell Lung Cancer. *Thorac. Surg. Clin.* **26**, 287–294 (2016).

120. Chansky, K. *et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *J. Thorac. Oncol.* **12**, 1109–1121 (2017).

121. Pisters, K. M. W. *et al.* Cancer Care Ontario and American Society of Clinical Oncology adjuvant chemotherapy and adjuvant radiation therapy for stages I-IIIA resectable non small-cell lung cancer guideline. *J. Clin. Oncol.* **25**, 5506–18 (2007).

122. Strauss, G. M. *et al.* Adjuvant paclitaxel plus carboplatin compared with observation in stage IB non-small-cell lung cancer: CALGB 9633 with the Cancer and Leukemia Group B, Radiation Therapy Oncology Group, and North Central Cancer Treatment Group Study Groups. *J. Clin. Oncol.* **26**, 5043–51 (2008).

123. Ou, W. *et al.* Adjuvant carboplatin-based chemotherapy in resected stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* **5**, 1033–41 (2010).

124. Pignon, J.-P. *et al.* Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation: A Pooled Analysis by the LACE Collaborative Group. *J. Clin. Oncol.* **26**, 3552–3559 (2008).

125. Burdett, S. *et al.* Adjuvant chemotherapy for resected early-stage non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst. Rev.* CD011430 (2015). doi:10.1002/14651858.CD011430

126. Winton, T. *et al.* Vinorelbine plus Cisplatin vs. Observation in Resected Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **352**, 2589–2597 (2005).

127. Douillard, J.-Y. *et al.* Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* **7**, 719–27 (2006).

128. Wakelee, H. A. *et al.* E1505: Adjuvant chemotherapy +/- bevacizumab for early stage NSCLC—Outcomes based on chemotherapy subsets. *J. Clin. Oncol.* **34**, 8507–8507 (2016).

129. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. PORT Meta-analysis Trialists Group. *Lancet (London, England)* **352**, 257–63 (1998).

130. Komaki, R. *et al.* Outcome predictors for 143 patients with superior sulcus tumors treated by multidisciplinary approach at the University of Texas M. D. Anderson Cancer Center. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **48**, 347–54 (2000).

131. Kappers, I. *et al.* Non-small cell lung carcinoma of the superior sulcus: favourable outcomes of combined modality treatment in carefully selected patients. *Lung Cancer* **59**, 385–90 (2008).

132. Rusch, V. W. *et al.* Induction chemoradiation and surgical resection for superior sulcus non-small-cell lung carcinomas: long-term results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160). *J. Clin. Oncol.* **25**, 313–8 (2007).

133. Furuse, K. *et al.* Phase III Study of Concurrent Versus Sequential Thoracic Radiotherapy in Combination With Mitomycin, Vindesine, and Cisplatin in Unresectable Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **17**,

2692–2692 (1999).

134. Curran, W. J. *et al.* Sequential vs. concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 9410. *J. Natl. Cancer Inst.* **103**, 1452–60 (2011).

135. Fournel, P. *et al.* Randomized Phase III Trial of Sequential Chemoradiotherapy Compared With Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 Study. *J. Clin. Oncol.* **23**, 5910–5917 (2005).

136. Huber, R. M. *et al.* Simultaneous Chemoradiotherapy Compared With Radiotherapy Alone After Induction Chemotherapy in Inoperable Stage IIIA or IIIB Non–Small-Cell Lung Cancer: Study CTRT99/97 by the Bronchial Carcinoma Therapy Group. *J. Clin. Oncol.* **24**, 4397–4404 (2006).

137. Dillman, R. O. *et al.* A Randomized Trial of Induction Chemotherapy plus High-Dose Radiation versus Radiation Alone in Stage III Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **323**, 940–945 (1990).

138. Le Chevalier, T. *et al.* Radiotherapy alone versus combined chemotherapy and radiotherapy in nonresectable non-small-cell lung cancer: first analysis of a randomized trial in 353 patients. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 417–23 (1991).

139. Yoon, S. M., Shaikh, T. & Hallman, M. Therapeutic management options for stage III non-small cell lung cancer. *World J. Clin. Oncol.* **8**, 1–20 (2017).

140. Antonia, S. J. *et al.* Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**, 1919–1929 (2017).

141. Antonia, S. J. *et al.* Overall Survival with Durvalumab after Chemoradiotherapy in Stage III NSCLC. *N. Engl. J. Med.* **379**, 2342–2350 (2018).

142. Barlesi, F. *et al.* Routine molecular profiling of patients with advanced non-small-cell lung cancer: Results of a 1-year nationwide programme of the French Cooperative Thoracic Intergroup (IFCT). *Lancet* **387**, 1415–1426 (2016).

143. Farago, A. F. *et al.* Clinicopathologic Features of Non–Small-Cell Lung Cancer Harboring an NTRK Gene Fusion . *JCO Precis. Oncol.* **2018**, 1–12 (2018).

144. Cappuzzo, F., Bemis, L. & Varella-Garcia, M. HER2 mutation and response to trastuzumab therapy in non-small-cell lung cancer [15]. *New England Journal of Medicine* **354**, 2619–2621 (2006).

145. Awad, M. M. *et al.* MET exon 14 mutations in Non-small-cell lung cancer are associated with advanced age and stage-dependent MET genomic amplification and c-Met overexpression. *J. Clin. Oncol.* **34**, 721–730 (2016).

146. Suh, J. H. *et al.* Comprehensive Genomic Profiling Facilitates Implementation of the National Comprehensive Cancer Network Guidelines for Lung Cancer Biomarker Testing and Identifies Patients Who May Benefit From Enrollment in Mechanism-Driven Clinical Trials. *Oncologist* **21**, 684–91 (2016).

147. Han, J.-Y. *et al.* First-SIGNAL: First-Line Single-Agent Iressa Versus Gemcitabine and Cisplatin Trial in Never-Smokers With Adenocarcinoma of the Lung. *J. Clin. Oncol.* **30**, 1122–1128 (2012).

148. Mitsudomi, T. *et al.* Gefitinib versus cisplatin plus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer harbouring mutations of the epidermal growth factor receptor (WJTOG3405): an open label, randomised phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **11**, 121–8 (2010).

149. Maemondo, M. *et al.* Gefitinib or Chemotherapy for Non–Small-Cell Lung Cancer with Mutated EGFR. *N. Engl.*

J. Med. **362**, 2380–2388 (2010).

150. Zhou, C. *et al.* Erlotinib versus chemotherapy as first-line treatment for patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (OPTIMAL, CTONG-0802): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 study. *Lancet. Oncol.* **12**, 735–42 (2011).

151. Rosell, R. *et al.* Erlotinib versus standard chemotherapy as first-line treatment for European patients with advanced EGFR mutation-positive non-small-cell lung cancer (EURTAC): a multicentre, open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **13**, 239–46 (2012).

152. Sequist, L. V. *et al.* Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexed in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With *EGFR* Mutations. *J. Clin. Oncol.* **31**, 3327–3334 (2013).

153. Wu, Y.-L. *et al.* Afatinib versus cisplatin plus gemcitabine for first-line treatment of Asian patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring EGFR mutations (LUX-Lung 6): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **15**, 213–22 (2014).

154. Soria, J. C. *et al.* Osimertinib in untreated EGFR-Mutated advanced non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 113–125 (2018).

155. Planchard, D. *et al.* Postprogression outcomes for osimertinib versu standard-of-care EGFR-TKI in patients with previously untreated EGFR-mutated advanced non–small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* **25**, 2058–2063 (2019).

156. Ramalingam, S. S. *et al.* Overall Survival with Osimertinib in Untreated, EGFR-Mutated Advanced NSCLC. *N. Engl. J. Med.* **382**, 41–50 (2020).

157. Yang, J. C.-H. *et al.* Clinical activity of afatinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harbouring uncommon EGFR mutations: a combined post-hoc analysis of LUX-Lung 2, LUX-Lung 3, and LUX-Lung 6. *Lancet Oncol.* **16**, 830–838 (2015).

158. Yang, C.-H. *et al.* Specific *EGFR* Mutations Predict Treatment Outcome of Stage IIIB/IV Patients With Chemotherapy-Naive Non–Small-Cell Lung Cancer Receiving First-Line Gefitinib Monotherapy. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2745–2753 (2008).

159. Sequist, L. V *et al.* First-line gefitinib in patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring somatic EGFR mutations. *J. Clin. Oncol.* **26**, 2442–9 (2008).

160. De Pas, T. *et al.* Activity of Epidermal Growth Factor Receptor-Tyrosine Kinase Inhibitors in Patients with Non-small Cell Lung Cancer Harboring Rare Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J. Thorac. Oncol.* **6**, 1895–1901 (2011).

161. Wu, J.-Y. *et al.* Effectiveness of tyrosine kinase inhibitors on "uncommon" epidermal growth factor receptor mutations of unknown clinical significance in non-small cell lung cancer. *Clin. Cancer Res.* **17**, 3812–21 (2011).

162. Watanabe, S. *et al.* Effectiveness of gefitinib against non-small-cell lung cancer with the uncommon EGFR mutations G719X and L861Q. *J. Thorac. Oncol.* **9**, 189–94 (2014).

163. Yang, J. C.-H. *et al.* Osimertinib in Pretreated T790M-Positive Advanced Non–Small-Cell Lung Cancer: AURA Study Phase II Extension Component. *J. Clin. Oncol.* **35**, 1288–1296 (2017).

164. Goss, G. *et al.* Osimertinib for pretreated EGFR Thr790Met-positive advanced non-small-cell lung cancer (AURA2): a multicentre, open-label, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol.* **17**, 1643–1652 (2016).

165. Mok, T. S. *et al.* Osimertinib or Platinum–Pemetrexed in *EGFR* T790M–Positive Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **376**, 629–640 (2017).

166. Solomon, B. J. *et al.* First-line crizotinib versus chemotherapy in ALK-positive lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **371**, 2167–77 (2014).

167. Hida, T. *et al.* Alectinib versus crizotinib in patients with ALK-positive non-small-cell lung cancer (J-ALEX): an open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet (London, England)* **390**, 29–39 (2017).

168. Peters, S. *et al.* Alectinib versus Crizotinib in Untreated ALK-Positive Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **377**, 829–838 (2017).

169. Shaw, A. T. *et al.* Ceritinib versus chemotherapy in patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer previously given chemotherapy and crizotinib (ASCEND-5): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet. Oncol.* **18**, 874–886 (2017).

170. Novello, S. *et al.* Alectinib versus chemotherapy in crizotinib-pretreated anaplastic lymphoma kinase (ALK)-positive non-small-cell lung cancer: results from the phase III ALUR study. *Ann. Oncol. Off. J. Eur. Soc. Med. Oncol.* **29**, 1409–1416 (2018).

171. Mazières, J. *et al.* Crizotinib therapy for advanced lung adenocarcinoma and a ROS1 rearrangement: results from the EUROS1 cohort. *J. Clin. Oncol.* **33**, 992–9 (2015).

172. Reck, M. *et al.* Pembrolizumab versus Chemotherapy for PD-L1–Positive Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **375**, 1823–1833 (2016).

173. Scheel, A. H. *et al.* Interlaboratory concordance of PD-L1 immunohistochemistry for non-small-cell lung cancer. *Histopathology* **72**, 449–459 (2018).

174. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. *BMJ* **311**, 899–909 (1995).

175. Gandhi, L. *et al.* Pembrolizumab plus Chemotherapy in Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **378**, 2078–2092 (2018).

176. Gadgeel, S. *et al.* Updated Analysis From KEYNOTE-189: Pembrolizumab or Placebo Plus Pemetrexed and Platinum for Previously Untreated Metastatic Nonsquamous Non-Small-Cell Lung Cancer. *J. Clin. Oncol.* **38**, 1505–1517 (2020).

177. Ciuleanu, T. *et al.* Maintenance pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care for non-small-cell lung cancer: a randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet* **374**, 1432–1440 (2009).

178. Paz-Ares, L. *et al.* Maintenance therapy with pemetrexed plus best supportive care versus placebo plus best supportive care after induction therapy with pemetrexed plus cisplatin for advanced non-squamous non-small-cell lung cancer (PARAMOUNT): a double-blind, phase 3, randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* **13**, 247–55 (2012).

179. Paz-Ares, L. G. *et al.* PARAMOUNT: Final overall survival results of the phase III study of maintenance pemetrexed versus placebo immediately after induction treatment with pemetrexed plus cisplatin for advanced nonsquamous non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* **31**, 2895–902 (2013).

180. Shepherd, F. A. *et al.* Prospective randomized trial of docetaxel versus best supportive care in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-based chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **18**, 2095–103 (2000).

181. Fossella, F. V *et al.* Randomized phase III trial of docetaxel versus vinorelbine or ifosfamide in patients with advanced non-small-cell lung cancer previously treated with platinum-containing chemotherapy regimens. The TAX 320 Non-Small Cell Lung Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* **18**, 2354–62 (2000).

182. Hanna, N. *et al.* Randomized phase III trial of pemetrexed versus docetaxel in patients with non-small-cell lung cancer previously treated with chemotherapy. *J. Clin. Oncol.* **22**, 1589–97 (2004).

183. Shepherd, F. A. *et al.* Erlotinib in previously treated non-small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **353**, 123–32 (2005).

184. Garassino, M. C. *et al.* Erlotinib versus docetaxel as second-line treatment of patients with advanced non-small-cell lung cancer and wild-type EGFR tumours (TAILOR): a randomised controlled trial. *Lancet. Oncol.* **14**, 981–8 (2013).

185. Zhao, N., Zhang, X.-C., Yan, H.-H., Yang, J.-J. & Wu, Y.-L. Efficacy of epidermal growth factor receptor inhibitors versus chemotherapy as second-line treatment in advanced non-small-cell lung cancer with wild-type EGFR: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Lung Cancer* **85**, 66–73 (2014).

186. Brahmer, J. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Squamous-Cell Non-Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 123–35 (2015).

187. Borghaei, H. *et al.* Nivolumab versus Docetaxel in Advanced Nonsquamous Non–Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **373**, 1627–1639 (2015).

188. Herbst, R. S. *et al.* Pembrolizumab versus docetaxel for previously treated, PD-L1-positive, advanced non-small-cell lung cancer (KEYNOTE-010): a randomised controlled trial. *Lancet* **387**, 1540–1550 (2016).

189. Rittmeyer, A. *et al.* Atezolizumab versus docetaxel in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (OAK): a phase 3, open-label, multicentre randomised controlled trial. *Lancet (London, England)* **389**, 255–265 (2017).

190. Reck, M. *et al.* Docetaxel plus nintedanib versus docetaxel plus placebo in patients with previously treated non-small-cell lung cancer (LUME-Lung 1): a phase 3, double-blind, randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* **15**, 143–155 (2014).

191. Koletsis, E. N., Prokakis, C., Karanikolas, M., Apostolakis, E. & Dougenis, D. Current role of surgery in small cell lung carcinoma. *J. Cardiothorac. Surg.* **4**, 30 (2009).

192. Pignon, J. P. *et al.* A meta-analysis of thoracic radiotherapy for small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* **327**, 1618–24 (1992).

193. Warde, P. & Payne, D. Does thoracic irradiation improve survival and local control in limited-stage small-cell carcinoma of the lung? A meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* **10**, 890–895 (1992).

194. Takada, M., Fukuoka, M., Furuse, K. & Al, E. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with cisplatin and etoposide for limited-stage small cell lung cancer: Preliminary results of the Japan Clinical Oncology Group. *Proc Am Soc Clin Oncol* **15**, 1103 (1996).

195. De Ruysscher, D. *et al.* Systematic review and meta-analysis of randomised, controlled trials of the timing of chest radiotherapy in patients with limited-stage, small-cell lung cancer. *Ann. Oncol.* **17**, 543–552 (2006).

196. Turrisi, A. T. *et al.* Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide. *N. Engl. J. Med.* **340**, 265–71 (1999).

197. Mauguen, A. *et al.* Hyperfractionated or accelerated radiotherapy in lung cancer: an individual patient data meta-analysis. *J. Clin. Oncol.* **30**, 2788–97 (2012).

198. Faivre-Finn, C. *et al.* Concurrent once-daily versus twice-daily chemoradiotherapy in patients with limited-stage small-cell lung cancer (CONVERT): an open-label, phase 3, randomised, superiority trial. *Lancet. Oncol.* **18**, 1116–1125 (2017).

199. Perry, M. C. *et al.* Chemotherapy with or without radiation therapy in limited small-cell carcinoma of the lung. *N. Engl. J. Med.* **316**, 912–8 (1987).

200. Perry, M. C., Herndon, J. E., Eaton, W. L. & Green, M. R. Thoracic radiation therapy added to chemotherapy for small-cell lung cancer: an update of Cancer and Leukemia Group B Study 8083. *J. Clin. Oncol.* **16**, 2466–2467 (1998).

201. Work, E., Nielsen, O. S., Bentzen, S. M., Fode, K. & Palshof, T. Randomized study of initial versus late chest irradiation combined with chemotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. Aarhus Lung Cancer Group. *J. Clin. Oncol.* **15**, 3030–7 (1997).

202. Jeremic, B., Shibamoto, Y., Acimovic, L. & Milisavljevic, S. Initial versus delayed accelerated hyperfractionated radiation therapy and concurrent chemotherapy in limited small-cell lung cancer: a randomized study. *J. Clin. Oncol.* **15**, 893–900 (1997).

203. Coy, P. *et al.* The effect of dose of thoracic irradiation on recurrence in patients with limited stage small cell lung cancer. Initial results of a Canadian Multicenter Randomized Trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* **14**, 219–26 (1988).

204. Kies, M. S. *et al.* Multimodal therapy for limited small-cell lung cancer: a randomized study of induction combination chemotherapy with or without thoracic radiation in complete responders; and with wide-field versus reduced-field radiation in partial responders: a Southwest Oncology Group Study. *J. Clin. Oncol.* **5**, 592–600 (1987).

205. Lebeau, B. *et al.* A randomized clinical trial comparing concurrent and alternating thoracic irradiation for patients with limited small cell lung carcinoma. "Petites Cellules" Group. *Cancer* **86**, 1480–7 (1999).

206. Bonner, J. A. *et al.* Phase III comparison of twice-daily split-course irradiation versus once-daily irradiation for patients with limited stage small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.* **17**, 2681–91 (1999).

207. Aupérin, A. *et al.* Prophylactic cranial irradiation for patients with small-cell lung cancer in complete remission. Prophylactic Cranial Irradiation Overview Collaborative Group. *N. Engl. J. Med.* **341**, 476–84 (1999).

208. Le Péchoux, C. *et al.* Standard-dose versus higher-dose prophylactic cranial irradiation (PCI) in patients with limited-stage small-cell lung cancer in complete remission after chemotherapy and thoracic radiotherapy (PCI 99-01, EORTC 22003-08004, RTOG 0212, and IFCT 99-01): a randomised clinical trial. *Lancet. Oncol.* **10**, 467–74 (2009).

209. Roth, B. J. *et al.* Randomized study of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus etoposide and cisplatin versus alternation of these two regimens in extensive small-cell lung cancer: a phase III trial of the Southeastern Cancer Study Group. *J. Clin. Oncol.* **10**, 282–91 (1992).

210. Fukuoka, M. *et al.* Randomized trial of cyclophosphamide, doxorubicin, and vincristine versus cisplatin and etoposide versus alternation of these regimens in small-cell lung cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* **83**, 855–61 (1991).

211. Slotman, B. *et al.* Prophylactic Cranial Irradiation in Extensive Small-Cell Lung Cancer. *N. Engl. J. Med.* **357**, 664–672 (2007).

212. Cheng, S., Evans, W. K., Stys-Norman, D., Shepherd, F. A. & Lung Cancer Disease Site Group of Cancer Care Ontario's Program in Evidence-based Care. Chemotherapy for relapsed small cell lung cancer: a systematic review and practice guideline. *J. Thorac. Oncol.* **2**, 348–54 (2007).

213. Dingemans, A. M. C. *et al.* Treatment Guidance for Patients With Lung Cancer During the Coronavirus 2019 Pandemic. *Journal of Thoracic Oncology* **0**, (2020).

214. COVID-19 Patient Care Information | ASCO. Available at: https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19. (Accessed: 21st June 2020)

215. Lei, S. *et al.* Clinical characteristics and outcomes of patients undergoing surgeries during the incubation period of COVID-19 infection. *EClinicalMedicine* **21**, 100331 (2020).

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE (PDTA)

DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

REGIONE PUGLIA

Allegato composto da n. 47 pagine

alla deliberazione n. 132 del 2020

A.Re.S. PUGLIA

IL SEGRETARIO

Pia Antonella Piacquadio

INDICE

COMPOSIZIONE GRIP 4

PREMESSA 5

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL CARCINOMA ALLA PROSTATA 6

SCOPI E OBIETTIVI 6

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA 7

FATTORI DI RISCHIO 11

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CARCINOMA ALLA PROSTATA 11

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE 12

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ 17

IL PDTA DEL CARCINOMA PROSTATICO 19

ATTIVITA' 21

DIAGNOSI E STADIAZIONE DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA 21

1 STADIAZIONE STRUMENTALE 22

2 VALUTAZIONE ANATOMOPATOLOGICA 24

2.1 FASE PREANALITICA 24

2.2 AGOBIOPSIE PROSTATICHE 24

2.3 CAMPIONE DA PROSTATECTOMIA RADICALE 25

3 FASE ANALITICA – DIAGNOSI ANATOMOPATOLOGICA 25

3.1 ISTOTIPI DELL'ADENOCARCINOMA DELLA PROSTATA (SEC. WHO 2016) 25

3.2 GRADO ISTOLOGICO 26

3.3 INFORMAZIONI RIPORTATE NEL REFERTO PATOLOGICO DELL'AGOBIOPSIA PROSTATICA 27

3.4 INFORMAZIONI RIPORTATE NEL REFERTO ANATOMOPATOLOGICO DI PROSTATECTOMIA RADICALE 28

4 TERAPIA 29

4 .1 PROPOSTE TERAPEUTICHE PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA PROSTATICO 29

6 CRITERI PER LA DEFINIZIONE DEL TRATTAMENTO RADIOTERAPICO 41

VIGILE ATTESA 42

VERIFICA E MONITORAGGIO DEI PROCESSI E DEGLI ESITI 45

PROPOSTA INDICATORI 45

PARTE SPECIALE: MISURE DA ADOTTARE IN CASO DI PANDEMIA COVID-19 CORRELATE

COMPOSIZIONE GRIP

Ruolo	Nome e Cognome
Responsabile e Referente A.re.S.S. per PDTA	Ettore Attolini
Collaboratore Unisalento	Marco Benvenuto
Coordinatore	Michele Battaglia
Gruppo di Coordinamento	Giuseppe Carrieri
Gruppo di Coordinamento	Giancamillo Carluccio
Gruppo di Coordinamento	Giovanni Silvano
Chirurgo	Giuseppe Ludovico
Anatomo Patologo	Giovanni Serio
Radiologo	Elena Ludovico
Radioterapista	Giuseppe Bove
Medico Nucleare	Elio Perrone
Oncologo	Angela Gernone
Oncologo	Vincenzo Chiuri
Oncologo	Camillo Porta
Drafter	Gabriella Milone
Drafter	Francesco Paolo Lisena
Drafter	Antonella Carbone

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari/e al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia

Il PDTA può essere definito come "l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute a al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute" (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura.

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di *governance* delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 di istituzione della Rete Oncologica Pugliese (d'ora innanzi "ROP"), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore della prostata.

Il PDTA delle neoplasie prostatiche si pone rispetto al **programma di screening** come una naturale fase successiva, che va dal momento della diagnosi di neoplasia al trattamento chirurgico e/o medico e a quello riabilitativo.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DEL CARCINOMA ALLA PROSTATA

SCOPI E OBIETTIVI

Lo scopo del presente PDTA è quello di condividere e realizzare un percorso che risulti un miglioramento della qualità della cura del Paziente affetto da carcinoma prostatico. Esso si intende realizzarlo attraverso la formalizzazione e la condivisione tra medici e operatori sanitari di modalità di diagnosi e di trattamento, finalizzate a fornire al Paziente il migliore iter possibile sia in Ospedale che sul territorio, tenendo conto delle risorse umane e delle tecnologie, almeno all'inizio, attualmente presenti all'interno delle ROP.

I principali obiettivi della stesura del PDTA regionale per le neoplasie prostatiche sono:

1. Standardizzare il percorso diagnostico-terapeutico, realizzabile su tutto il territorio regionale, ricorrendo, se il caso, a uomini e mezzi presenti in altri DIONC della ROP, diversi da quelli di "appartenenza per ambito territoriale" del paziente, anche migliorando la tempistica dell'iter diagnostico terapeutico e la comunicazione con i Pazienti

2. Garantire un'efficace assistenza a tutti i pazienti affetti da neoplasie prostatiche che afferiscono alle strutture oncologiche della Regione Puglia attraverso:
   - avvio di percorsi di prevenzione
   - diagnosi precoce ed appropriata;
   - terapie ottimali eseguite in tempi adeguati;
   - regolare follow-up;

3. Elaborare il PDTA di riferimento regionale che sarà poi declinato nelle quattro aree vaste della regione per creare un modello virtuoso ed aggiornato che consenta di trasferire rapidamente ogni significativo miglioramento dell'offerta diagnostica ed assistenziale facilitando la creazione di **Team Multi-Discliplinari (TMD) omogenei** che riescano ad elaborare trattamenti integrati e discussioni condivise e favorendo uno stretto raccordo con la ricerca clinica in crescente e rapida evoluzione.

4. Verifica e monitoraggio di aderenza al PDTA sul tumore della prostata e della qualità delle prestazioni erogate, attraverso un sistema di valutazione di indicatori su esito, volumi, attività ed economici

EPIDEMIOLOGIA DEL CARCINOMA DELLA PROSTATA

Il tumore della prostata è, dopo il cancro del polmone, la seconda neoplasia più frequente e la quinta causa di morte per tumore tra i soggetti di sesso maschile. Essa rappresenta oltre il 20% di tutti i tumori diagnosticati a partire dai 50 anni di età. L'incidenza del carcinoma prostatico ha mostrato un trend in crescita fino al 2003, in concomitanza della maggiore diffusione del test del PSA quale strumento per la diagnosi precoce dei casi prevalenti in una modalità di "screening spontaneo o opportunistico", non essendo stato ancora definitivamente validato lo "screening" di massa dai due studi, quello europeo e l'altro americano. Come per altre neoplasie, è presente un gradiente Nord-Sud tra le diverse Regioni italiane: rispetto ai 99,8 casi/anno tra residenti del Nord-Italia, le Regioni del Centro registrano un meno 20% (79,8/100.000) e quelle del Sud meno 33% (66,8/100.000). Questo importante dato ha una spiegazione multifattoriale, non ultima la diffusione del test del PSA, di imaging specifica come la Risonanza Magnetica Multiparametrica (RMNmp) ed il conseguente ricorso alla biopsia sia random che cognitiva o, meglio, targeted e fusion. Per quanto riguarda la mortalità, nel 2013 si sono osservati 7.203 decessi per cancro prostatico (ISTAT), pur considerando che le comorbilità generalmente presenti nelle persone anziane possono rendere complesso separare i decessi avvenuti **per** tumore della prostata da quelli avvenuti da altre cause in soggetti **con** tumore della prostata, proprio in considerazione della età avanzata di insorgenza dello stesso ed alla presenza di numerose comorbidità della popolazione interessata.

In considerazione della diversa aggressività dei vari tipi istologici di carcinoma prostatico, questo pur trovandosi al secondo posto per incidenza nel sesso maschile, occupa il quinto posto nella scala della mortalità (8% sul totale dei decessi oncologici), nella quasi totalità dei casi riguardanti maschi al di sopra dei 70 anni. Si tratta comunque di una causa di morte in costante diminuzione (-2,5% per anno) da oltre un ventennio. A conferma del diverso ruolo giocato dall'anticipazione diagnostica, legata a una consistente quota di sovradiagnosi di tumori cosiddetti "indolenti" ovvero biologicamente bene differenziati e, quindi, a molto basso rischio di metastatizzare, nell'Italia settentrionale, rispetto al Centro e al Meridione, non si osservano sostanziali differenze

di mortalità per questa neoplasia fra le varie aree del Paese, con livelli assestati sui 15/16 decessi ogni 100.000 abitanti/anno (1).

Data di incidenza e mortalità in Puglia

Incidenza

Incidenza maschi

Area geografica	Casi/anno	Tasso	Confronto
Bari (2006-2008)	725	96.2	●
BAT (2006-2014)	176	74.0	●
Brindisi (2006-2012)	195	71.5	●
Foggia (2006-2008)	364	88.7	=
Lecce (2003-2010)	405	74.9	●
Taranto (2006-2014)	286	71.6	●
*Italia (Airtum 38)**	-	88.6	-

*Fonte AIRTUM (2008-2012)

Mortalità

Mortalità maschi

Area geografica	Decessi/anno	Tasso	Confronto
Bari (2006-2014)	148	15.6	=
BAT (2006-2014)	42	15.9	=
Brindisi (2006-2014)	32	16.1	=
Foggia (2006-2014)	80	15.6	=
Lecce (2006-2014)	106	16.2	=
Taranto (2006-2014)	68	15.3	=
Italia (2006-2012)	-	15.6	-

Fonte Istat

MAPPATURA DEI CENTRI/STRUTTURE SANITARIE INDIVIDUATI/E QUALI NODI DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Innanzitutto, si individuano nella ROP i presidi ospedalieri o le strutture sanitarie dove viene, ad oggi, trattato il carcinoma della prostata. Di queste viene specificato il tipo di *"facilities"* che, al momento, offre alla utenza. In altri termini, si è cercato di fare una mappatura in Puglia di "chi fa cosa" senza, tuttavia, specificare il volume di attività e, soprattutto, gli esiti che, in futuro, rappresenteranno i criteri di valutazione e gli indicatori di qualità delle attività svolte. L'obiettivo finale sarà la certificazione di "accreditamento" delle strutture che entreranno nella ROP.

Di seguito l'elenco delle suddette strutture:

SEDE	Oncologia Medica	Urologia	Radioterapia	Medicina Nucleare	Anatomia Patologica	Radiol.
TARANTO						
Castellaneta	1	1				1
Manduria	1					
SS Annunziata Taranto	1	1	1	1	1	1
Martina Franca	1	1				1
BAT (Barletta-Andria-Trani)						
Andria	1	1	1		1	1
ASL BA						
Molfetta		1				
Carbonara di Bari		1				
Monopoli		1				
Ospedale San Paolo	1					
FOGGIA						
Ospedali Riuniti Foggia	1	1	1	1	1	1
San Giovanni Rotondo	1	1	1	1	1	1
San Severo		1				
Cerignola		1				1
BARI						
AOU Policlinico	1	2	1	1	1	1
Osp.Ped. Giovanni XXXIII		1				
IRCCS Giovanni Paolo II	1	1	1		1	1
Miulli Acquaviva delle Fonti	1	1	1	1	1	1
Mater Dei Hospital		1	1			1
BRINDISI						
Ospedale Perrino	1	1	1	1	1	1
LECCE						
Vito Fazzi Lecce	1	1	1	1	1	1
Casarano		1				
Copertino		1				
Panico Tricase	1	1		1	1	1

NB: Il Servizio di Medicina Nucleare dell'Ospedale Panico di Tricase, al momento, non è provvisto di PET-TC

Come è possibile osservare, in tutti i capoluoghi di Provincia ci sono: l'Urologia, l'Oncologia, la Radiologia, l'Anatomia Patologica, la Medicina Nucleare, la Radioterapia. In teoria, quindi, in tutti i capoluoghi di Provincia, il carcinoma di prostata potrebbe essere trattato in maniera completa: dalla diagnosi alla terapia, sia delle forme localizzate che delle forme avanzate.

FATTORI DI RISCHIO

La storia familiare ha dimostrato di essere il più importante fattore di rischio. Il rischio relativo aumenta con l'aumento del numero di parenti di primo grado diagnosticato con cancro alla prostata, soprattutto se insorto in età inferiore ai 60 anni. Infatti, pur non essendo il carcinoma di prostata un tumore "ereditario", si eredita una labilità genetica a difendersi contro fattori locali quali le infezioni o altri agenti cangerogeni sia endogeni che esogeni quali i ROS (radicali liberi dell'ossigeno). Più giovane è l'età di insorgenza del carcinoma della prostata più si presume sia importante la labilità ed il numero di geni interessati nell'innesco della carcinogenesi.

È stato anche dimostrato che l'etnia è un fattore di rischio, con tassi più elevati riscontrati nelle persone di origine africana o caraibica e tassi più bassi riscontrati tra le persone di origine asiatica

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CARCINOMA ALLA PROSTATA

La speranza di vita al momento della diagnosi per molti pazienti oncologici si allunga di pari passo con la disponibilità di trattamenti sempre più specifici, efficaci e con effetti collaterali moderati o assenti. L'analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici è fondamentale per determinare correttamente l'ammontare delle risorse economiche da destinare al sistema delle cure in campo oncologico. L'identificazione qualitativa e quantitativa di tali bisogni nella situazione corrente e la loro previsione alla luce di possibili scenari di intervento sul territorio costituiscono parametri strategici ai fini di una corretta pianificazione della spesa sanitaria e del suo controllo. L'implementazione del PDTA regionale nei singoli territori consentirà di mettere a punto un modello di stima dei costi basandosi sulle rilevazioni dei consumi di risorse desumibili dalle banche dati amministrative e sulla rilevazione puntuale dei costi per singola prestazione e centro erogatore della ROP. L'analisi consentirà:

- di analizzare lo scostamento tra i costi reali sostenuti a livello aziendale e i costi riconosciuti dalle tariffe dei DRG regionali, soprattutto, per quanto riguarda la chirurgia robot assistita, proprio, del carcinoma della prostata ;
- di confrontare il costo di alcuni PDTA teorici, costruiti sulla base delle linee guida correnti, con il costo effettivo dei PDTA realizzati nel mondo reale, sulla base delle modalità organizzative adottate;
- di analizzare la variabilità nei costi inter ed intra aziendali;
- di valutare il grado di completezza delle informazioni contenute nelle banche dati amministrative correnti rispetto ai registri aziendali e specialistici per patologia;
- di stimare i costi sociali della patologia e dei suoi trattamenti.

Per quanto riguarda il contesto regionale, le informazioni raccolte dai RT, combinate con i dati di natura amministrativa [Banca Dati Apistica Regionale (BDA-R): archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, delle Prestazioni Specialistiche, della Farmaceutica....], offrono la possibilità di ricostruire i PDTA dei pazienti oncologici, di valutarne appropriatezza e aderenza alle linee guida e ai protocolli e di quantificare il corrispondente ammontare di risorse richieste per il sistema sanitario a livello regionale e nazionale.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente mettendo in relazione professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in

un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, sia avviato velocemente all'interno di un preciso percorso di cura verso la diagnosi e terapia in maniera da ridurre il senso di disagio, solitudine e disorientamento all'interno del sistema sanitario e dei suoi servizi.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COrO) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP.

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COrO), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (specialista, mmg, altro) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COrO ed i servizi ad esso correlati.

Il COrO

I COrO sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto
- di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)

I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.

I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica Regionale, indirizzarli ai team multisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

Team Multidisciplinare (TMD)

Il TMD come definito dalla *European Partnership for Action Against Cancer* (EPAAC) è *"un gruppo coordinato di tutte le professioni mediche e sanitarie che si occupano di una specifica malattia* (ndr: in questo caso tumorale), *il cui approccio terapeutico è guidato dalla volontà di giungere a decisioni cliniche condivise basate sull'evidenza, e di coordinare l'esecuzione delle cure in ogni momento del processo terapeutico, incoraggiando i pazienti a essere parte attiva in questo percorso di cura".*

Obiettivi del TMD sono: migliorare l'appropriatezza diagnostica e terapeutica, rendere accessibili le cure disponibili e migliorare la qualità di vita e la compliance dei pazienti, ottimizzando così l'uso delle risorse.

Il TMD è qualificante, indispensabile e strategico nella gestione dei tumori "complessi" come quello prostatico. A seconda delle sedi di malattia il TMD provvederà ad indirizzare il paziente verso la diagnostica più appropriata. E' dimostrato in lavori pubblicati su riviste internazionali come la discussione dei casi nell'ambito di un TMD consenta di aumentare notevolmente la qualità del servizio offerto, principalmente attraverso una riduzione dei tempi dal sospetto diagnostico all'inizio del trattamento con potenziali ricadute anche in termini di sopravvivenza. La discussione collegiale riveste, inoltre, particolare importanza nella decisione terapeutica nei pazienti in ogni

stadio che dovranno essere necessariamente inquadrati nell'ambito del TMD data la molteplicità dei trattamenti possibili

A seconda delle sedi di malattia, il TMD deve identificare e formalizzare dei percorsi facilitati per i pazienti per giungere nella maniera più rapida ed efficace alla definizione del miglior percorso di cura per gli stessi.

Queste le figure professionali che entrano a comporre un gruppo di lavoro multidisciplinare:

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Urologo	Farmacista
Radioterapista	Medico di Base
Anatomopatologo	Palliativista
Radiologo / Radiologo interventista	Psicologo (psico-oncologo)
Infermiere Case Manager	Rappresentante associazioni paziente

Identificazione delle modalità di organizzazione delle riunioni del TMD

- Il TMD **si riunisce in assenza del paziente,** in presenza o in modalità telematica
- Il TMD ha il compito di mantenere una tracciabilità sulle decisioni

- Il TMD ha la possibilità di creare e di revisionare materiale informativo sulla patologia, sulla diagnosi, sulle opzioni terapeutiche e sui programmi di riabilitazione

- Il TMD facilita il percorso diagnostico-terapeutico del paziente mediante una integrazione ottimale tra le diverse unità operative/servizi.

RUOLO DEL COORDINATORE DEL TMD

È una figura professionale scelta fra uno dei medici del TMD, al fine di garantire un approccio multidisciplinare, un'organizzazione coerente con le necessità cliniche e l'organizzazione di incontri settimanali. La scelta del coordinatore è prerogativa del TMD. Il coordinatore rimane in carica per tre anni, con un solo rinnovo di altri tre anni.

In particolare, deve dimostrare capacità organizzative e gestionali.

Le attività svolte dal coordinatore sono:

- Redige l'ordine del giorno del TMD
- Controlla in maniera diretta ed indiretta la metodologica e l'applicazione dell'operatività del TMD;
- Verifica l'approccio multidisciplinare con il pieno coinvolgimento di tutti gli esperti presenti nel gruppo di lavoro;
- E' il riferimento per l'utilizzo della cartella informatizzata;
- Coordina l'attività del *case manager*;
- Si rapporta con la Direzione Sanitaria per tutto ciò che è inerente all'organizzazione ed al corretto funzionamento del TMD.

RUOLO DEL CASE MANAGER

Il *case manager* è la figura di riferimento per il paziente che accede al TMD lungo tutto il periodo diagnostico/terapeutico, accompagnandolo dal momento di assegnazione al TMD fino al completamento del follow-up.

L'obiettivo è quello di creare un rapporto di fiducia e un supporto continuativo con la persona stessa al fine di rendere il percorso di cura il più agevole possibile nel rispetto di una qualità di vita migliore possibile.

Il *case manager* si occupa di:

- organizzare in maniera coordinata i vari appuntamenti ed accessi del percorso stesso, integrandosi con i singoli specialisti, dando particolare attenzione ai bisogni della persona,

fornendo un piano assistenziale di accertamento, pianificazione e valutazione senza trascurare di portare all'attenzione del Team le necessità religiose e culturali soprattutto se di rilevanza rispetto al trattamento

- svolgere la sua attività in stretta collaborazione con il direttore del percorso e con tutto TMD partecipando agli incontri settimanali agevolando la comunicazione tra i vari membri del Team sia internamente della struttura che esternamente (MMG, territorio, assistenti sociali e associazioni di volontariato).
- coordinare l'assistenza di supporto fornendo indicazioni specifiche sulle singole procedure che la persona dovrà effettuare cercando di ridurre lo stress emozionale
- Coadiuvare nella programmazione delle indagini diagnostiche lungo l'intero percorso sollevando dall'incombenza il paziente stesso
- Assicurare continuità assistenziale e centralità della persona

Il *case manager,* quindi, è quotidianamente coinvolto in attività cliniche dirette e indirette finalizzate ad agevolare il percorso assistenziale nell'intento di fornire una qualità di vita "dignitosa" alle persone elette al TMD.

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

I professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza ai pazienti, in funzione delle proprie competenze e integrandosi all'interno dell'equipe multidisciplinare, devono operare per garantire la massima qualità degli interventi diagnostico-terapeutici senza far uscire i pazienti dalla rete assistenziale integrata, e anzi facilitandone l'accesso, qualunque sia il professionista del primo incontro.
Lo specialista che ha in carico il paziente durante il PDTA, in collaborazione con gli altri professionisti sanitari coinvolti nell'assistenza, si impegna ad assicurare:

- La relazione con il paziente e i familiari allo scopo di raccogliere dati anamnestici, analizzare i motivi del ricovero, valutare le condizioni fisiche e un piano di interventi assistenziali da realizzare durante la degenza;
- Affidare il paziente al collega di equipe in caso di passaggio ad una successiva fase dell'assistenza o in caso di complicanza di specifica spettanza di altro specialista;
- Formulare un piano di dimissione garantendo la continuità assistenziale e la collaborazione con i MMG.

Le responsabilità sono declinate secondo la seguente matrice:

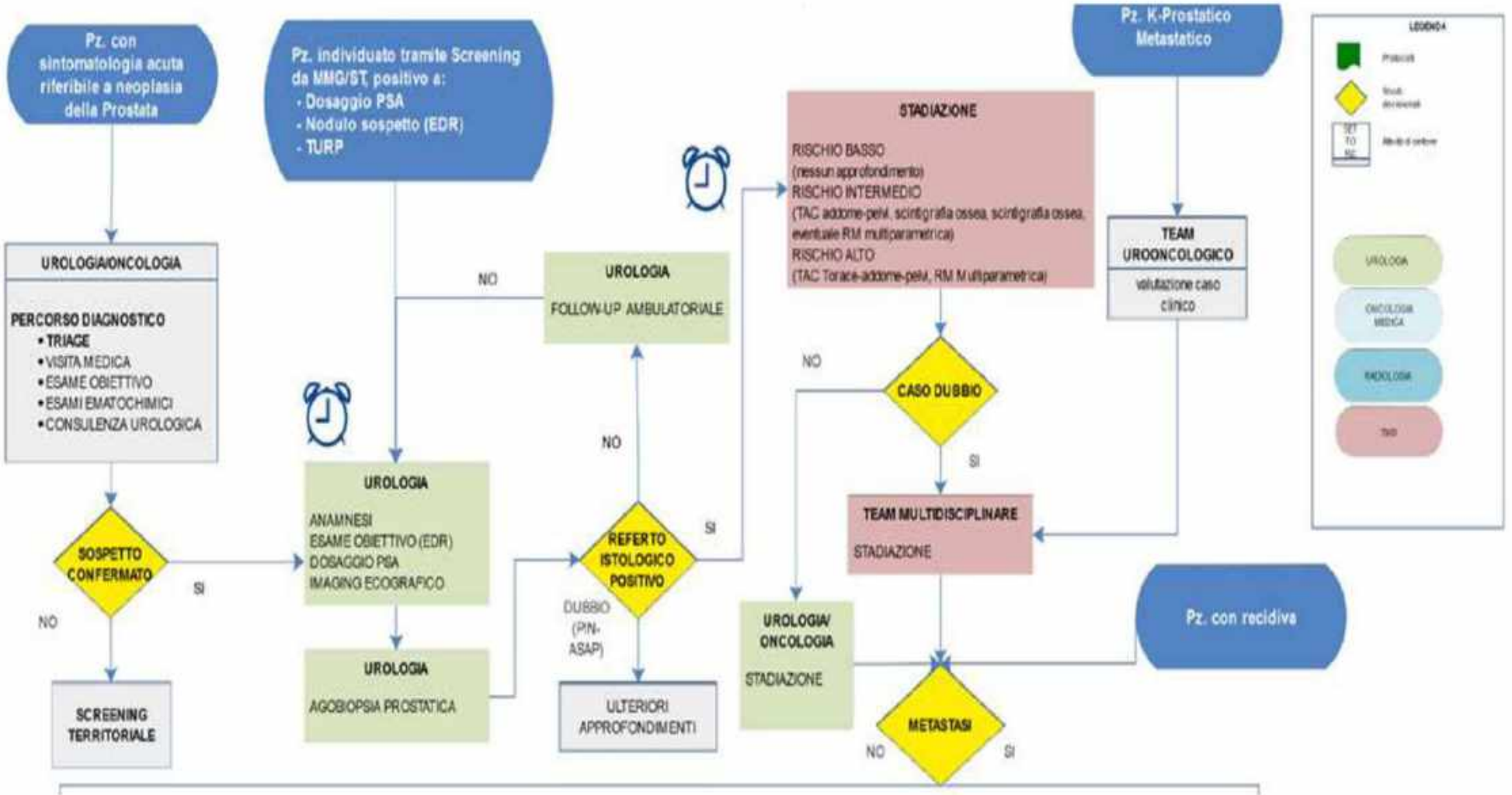
FASI PDTA	MMG	Strutture distrettuali infermiere case manager	oncologo	chirurgo d'organo	cardiologo	radioterapista	anatomo-patologo	radiologo/radiologo interventista	farmacista	altre figure professionali *	paziente
Prevenzione	R	C/R								C	
Diagnosi e stadiazione	I		C	R	C	C	C	R	R	C	I
Terapia medica/radioterapia (pz. non operabili)	I		C	R	R	C	R		R	C	I
Terapia chirurgica (pz. operabili)	I		C	C	R	C	C		C	C	I
Follow-up	R	C/R	I	R	C	C	C/R		C	C	I
Cure palliative	C	R		R	C	C	C/I		C	R	I

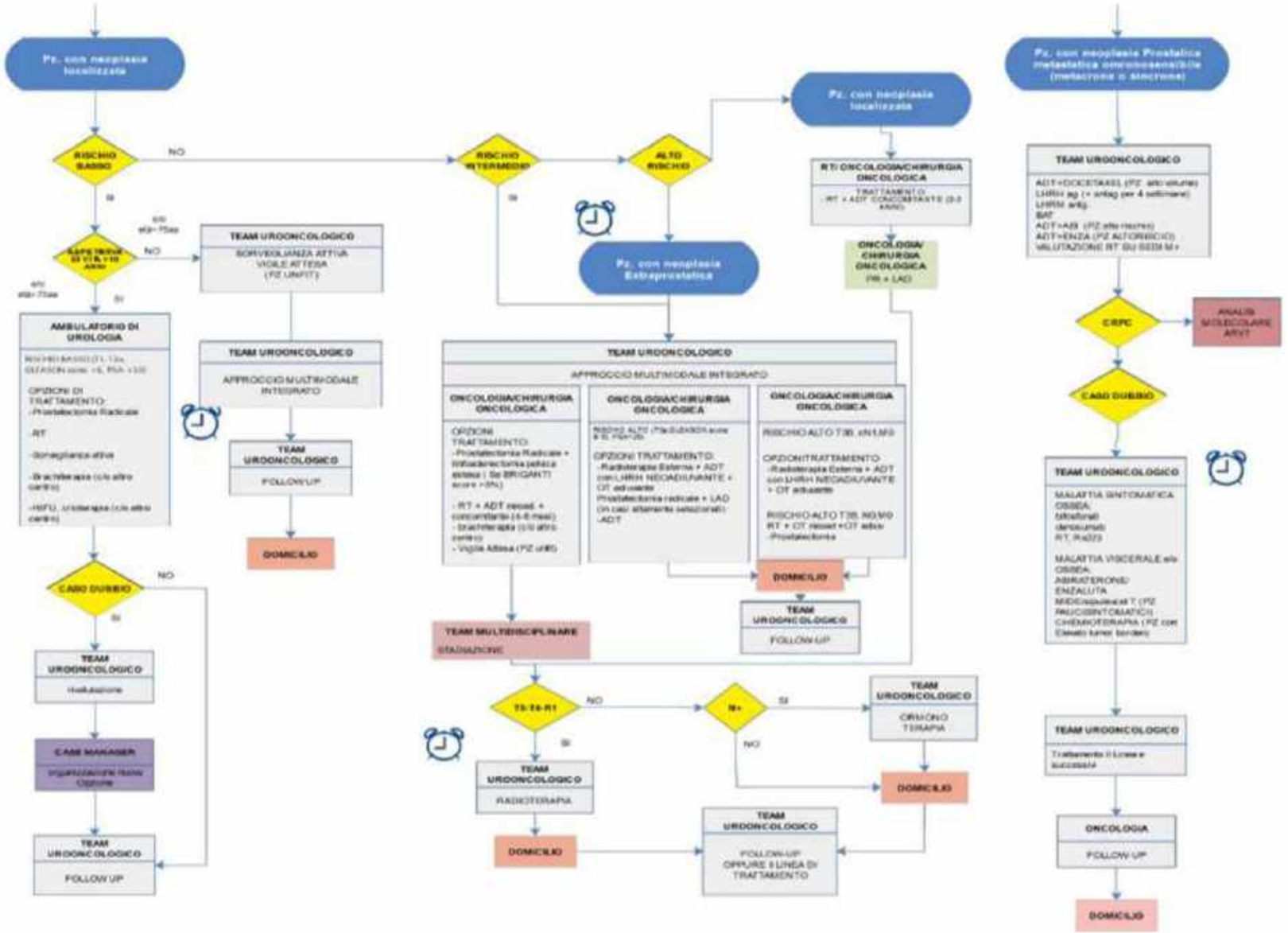
legenda
R:Responsabile
C:Coinvolto
I:Informato
*altre figure prof. medico nucleare,biologo molecolare,palliativista, psicologo, rappresentante

Alla ROP, attraverso i COrO e secondo le modalità stabilite dalla ROP stessa nella normativa che riguarda la loro istituzione, arrivano, pazienti con **accertata diagnosi di carcinoma di prostata, comunque eseguita, tramite**:

- MMG
- Specialisti ambulatoriali
- Pronto Soccorso
- Tutte le altre strutture sanitarie previste nel SSN o nel pubblico privato convenzionato o nel privato

IL PDTA DEL CARCINOMA PROSTATICO




Pz. con neoplasia localizzata
RISCHIO BASSO
NO
SI
TEAM UROONCOLOGICO
SORVEGLIANZA ATTIVA
VIGILE ATTESA
(PZ UNFIT)
AMBULATORIO DI UROLOGIA
OPZIONI DI TRATTAMENTO:
-Prostatectomia Radicale
-RT
-Sorveglianza attiva
-Brachiterapia (o/e altro centro)
-HIFU, crioterapia (o/e altro centro)
CASO DUBBIO
NO
SI
TEAM UROONCOLOGICO
Valutazione
CASE MANAGER
Organizzazione Iter Opzione
TEAM UROONCOLOGICO
FOLLOW UP
TEAM UROONCOLOGICO
APPROCCIO MULTIMODALE INTEGRATO
TEAM UROONCOLOGICO
FOLLOW UP
DOMICILIO
RISCHIO INTERMEDIO
ALTO RISCHIO
Pz. con neoplasia Extraprostatica
Pz. con neoplasia localizzata
RT/ ONCOLOGIA/CHIRURGIA ONCOLOGICA
TRATTAMENTO:
- RT + ADT CONCOMITANTE (2-3 ANNI)
ONCOLOGIA/ CHIRURGIA ONCOLOGICA
(RE + LAD)
TEAM UROONCOLOGICO
APPROCCIO MULTIMODALE INTEGRATO
ONCOLOGIA/CHIRURGIA ONCOLOGICA
OPZIONI TRATTAMENTO:
- Prostatectomia Radicale + linfoadenectomia pelvica estesa (Se BRIGANTI score >5%)
- RT + ADT neoad. + concomitante (4-6 mesi)
- Brachiterapia (o/e altro centro)
- Vigile Attesa (PZ unfit)
ONCOLOGIA/CHIRURGIA ONCOLOGICA
RISCHIO ALTO (Prostatectomia estesa & IE, PSA>20)
OPZIONI TRATTAMENTO:
- Radioterapia Esterna + ADT con LHRHa NEOADIUVANTE + CT adiuvante
Prostatectomia radicale + LAD (in casi attentamente selezionati)
-ADT
ONCOLOGIA/CHIRURGIA ONCOLOGICA
RISCHIO ALTO T3B, N1/M1
OPZIONI TRATTAMENTO:
-Radioterapia Esterna + ADT con LHRHa NEOADIUVANTE + CT adiuvante
RISCHIO ALTO T3B, N0/M0
RT + CT neoad +CT adiuv
-Prostatectomia
DOMICILIO
TEAM UROONCOLOGICO
FOLLOW UP
TEAM MULTIDISCIPLINARE
STADIAZIONE
T3-T4-R1
NO
SI
TEAM UROONCOLOGICO
RADIOTERAPIA
DOMICILIO
N+
SI
NO
TEAM UROONCOLOGICO
ORMONO TERAPIA
DOMICILIO
TEAM UROONCOLOGICO
FOLLOW-UP
OPPURE II LINEA DI TRATTAMENTO
Pz. con neoplasia Prostatica metastatica ormonosensibile (metacrona o sincrona)
TEAM UROONCOLOGICO
ADT+DOCETAXEL (PZ alto volume)
LHRHa ag (+ antag per 4 settimane)
LHRHa antag
BAT
ADT+AAS (PZ alto rischio)
ADT+ENZA (PZ ALTORISCHIO)
VALUTAZIONE RT SU SEDI M+
CRPC
ANALISI MOLECOLARE ARV7
CASO DUBBIO
TEAM UROONCOLOGICO
MALATTIA SINTOMATICA OSSEA:
(Multifocal)
denosumab
R.T. Palliativa
MALATTIA VISCERALE e/o OSSEA:
ABIRATERONE
ENZALUTA
MEDICinaNucleare T (PZ PAUCISINTOMATICI)
CHEMIOTERAPIA (PZ con Elevato tumor burden)
TEAM UROONCOLOGICO
Trattamento II Linea e successive
ONCOLOGIA
FOLLOW UP
DOMICILIO

ATTIVITA'

Diagnosi e stadiazione del Carcinoma della Prostata

Classificazione secondo il TNM:

T - Primary tumour		
TX	Primary tumour cannot be assessed	
T0	No evidence of primary tumour	
T1	Clinically inapparent tumour not palpable or visible by imaging	
	T1a	Tumour incidental histological finding in 5% or less of tissue resected
	T1b	Tumour incidental histological finding in more than 5% of tissue resected
	T1c	Tumour identified by needle biopsy (e.g. because of elevated prostate-specific antigen (PSA) level)
T2	Tumour confined within the prostate[1]	
	T2a	Tumour involves one half of one lobe or less
	T2b	Tumour involves more than half of one lobe, but not both lobes
	T2c	Tumour involves both lobes
T3	Tumour extends through the prostatic capsule[2]	
	T3a	Extracapsular extension (unilateral or bilateral) including microscopic bladder neck involvement
	T3b	Tumour invades seminal vesicle(s)
T4	Tumour is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles: external sphincter, rectum, levator muscles, and/or pelvic wall	
N - Regional lymph nodes[3]		
NX	Regional lymph nodes cannot be assessed	
N0	No regional lymph node metastasis	
N1	Regional lymph node metastasis[4]	
M - Distant metastasis[5]		
MX	Distant metastasis cannot be assessed	
M0	No distant metastasis	
M1	Distant metastasis	
	M1a	Non-regional lymph node(s)
	M1b	Bone(s)
	M1c	Other site(s)

[1] *Tumour found in one or both lobes by needle biopsy, but not palpable or visible by imaging, is classified as T1c.*

[2] *Invasion into the prostatic apex, or into (but not beyond) the prostate capsule, is not classified as pT3, but as pT2.*

[3] *The regional lymph nodes are the nodes of the true pelvis, which essentially are the pelvic nodes below the bifurcation of the common iliac arteries.*

[4] *Laterality does not affect the N-classification.*

[5] *When more than one site of metastasis is present, the most advanced category should be used.*

TNM Clinico (c):

- cT1 Non palpabile ne visibile
- cT1a ≤ 5 cm
- cT1b > 5 cm
- cT1c Agobiopsia

- cT2 All'interno della prostata
- cT2a ≤ meta di un lobo
- cT2b > meta di un lobo
- cT3 oltre la capsula prostatica
- o cT3a extracapsulare
- o cT3b vescicola/e seminale/i
- cT4 Adeso o infiltrante strutture adiacenti
- cN1 Linfonodo/i regionale/i
- cM1 Linfonodo/i non regionale/i
- cM2 Osso/a
- cM3 Altra/e sede/i

Per il carcinoma della prostata caratterizzato dalla eterogeneità istologica, Il Gleason score riscontrato alla biopsia [secondo la classificazione della International Society of UroPathology (ISUP) del 2005)] come è noto, comprende il "grado Gleason". Questo è un punteggio composto dalla somma di due numeri da 1 a 5, a seconda del grado di indifferenziazione, e cioè: il primo numero indica il pattern tumorale più esteso (pattern primario), il secondo il pattern più comune istologico del tumore (pattern secondario), nel caso la neoplasia ne contenga più di uno. In caso di 3 pattern, il primo numero indica il più comune ed il secondo il più indifferenziato, indipendentemente dalla sua estensione. Nel 2014, l'ISUP ha introdotto il "gruppo di grading" per semplificare e meglio caratterizzare da un punto di vista del "rischio di metastasi" il carcinoma della prostata, soprattutto, per semplificare il rischio dei Gleason 7 (somma di 3+4 o 4+3). Di seguito la classificazione in 5 classi di rischio:

Table 4.2.1 International Society of Urological Pathology 2014 grade groups

Gleason score	Grade group
2-6	1
7 (3 + 4)	2
7 (4 + 3)	3
8 (4 + 4) or (3+ 5) or (5 + 3)	4
9-10	5

1 Stadiazione strumentale

In accordo con le linee guida nazionali ed internazionali, a ciascun caso di nuova diagnosi viene attribuita una classe di rischio. In relazione alle caratteristiche istologiche e biochimiche della

neoplasia prostatica, ovvero alle caratteristiche cliniche del paziente (in termini di aspettativa di vita), si pone indicazione ad eventuali approfondimenti diagnostici strumentali.

Rischio molto basso: T1c e Gleason score ≤ 6/grade group 1 e PSA < 10 ng/ml, < 3 frammenti/campioni bioptici positivi, ≤ 50% di neoplasia per ogni frammento/campione e PSA density> 0.15 ng/ml/g (il rapporto fra PSA espresso in ng/ml ed il volume della prostata in cm3. Meglio se il suo calcolo venga fatto scaricando l'App PSA Density Calculator): non è indicato alcun approfondimento diagnostico-strumentale, se la biopsia è guidata da immagini di RMNmp

Rischio basso: T1-T2a e Gleason score ≤ 6/grade group 1 e PSA < 10 ng/ml: non è indicato alcun approfondimento diagnostico-strumentale, se la biopsia è guidata da immagini di RMNmp.

Rischio intermedio favorevole: T2b-T2c o Gleason score 3+4=7 /grade group 2 o PSA 10-20 ng/ml e < 50% di neoplasia nei campioni bioptici: è indicata l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi se esiste una probabilità >10% di coinvolgimento linfonodale [calcolata con il nomogramma di Briganti (https://www.evidencio.com/models/show/670)] o il rischio di patologie di organi diversi dalla prostata che possono far modificare o integrare la scelta terapeutica del tumore prostatico, come i linfonodi pelvici. La mpRMN per la stadiazione locale è anch'essa indicata qualora non sia stata eseguita prima della biopsia. Non è, invece, indicata l'esecuzione di scintigrafia ossea *total body*

Rischio intermedio sfavorevole: T2b-T2c o Gleason score 3+4=7 /grade group 2 o Gleason score 4+3=7 /grade group 3 o PSA 10-20 ng/ml: è indicata l'esecuzione di TAC Addome-Pelvi se esiste una probabilità >10% di coinvolgimento linfonodale (calcolata con il nomogramma di Briganti); la scintigrafia ossea è indicata se T2 e PSA >10 ng/ml; eventuale mpRM per la stadiazione locale, qualora non sia stata eseguita prima della biopsia.

Rischio alto: T3a o Gleason score 8 /grade group 4 o Gleason score 9=4+5/grade group 5 o PSA > 20 ng/ml: è indicata l'esecuzione di TC addome-pelvi se esiste una probabilità >10% di coinvolgimento linfonodale (calcolata con il nomogramma di Briganti); la scintigrafia ossea è sempre indicata; la mpRM è utile per la stadiazione locale.

Rischio molto alto: T3b-T4 o pattern primario Gleason 5 o > 4 campioni positivi per neoplasia con Gleason score 8-10/grade group 4-5: è indicata l'esecuzione di TC addome-pelvi se esiste una

probabilità >10% di coinvolgimento linfonodale (calcolata con il nomogramma di Briganti); la scintigrafia ossea è sempre indicata; la mpRM è utile per la stadiazione locale.

- N.B.: la mpRM è necessaria per la definizione del T se clinicamente il T è > di T2a sia per decidere se è possibile effettuare una "nerve sparing" sia per diagnosticare la iniziale infiltrazione della capsula e/o delle vescichette seminali, dato che il solo esame clinico e l'ecografia transrettale non sono sufficienti per definire il T.

2 Valutazione Anatomopatologica

2.1 Fase Preanalitica

Invio del campione in anatomia

La cura nella compilazione della richiesta di esame istologico è indispensabile e pone le fondamenta per una corretta diagnosi istopatologica.

In particolare, la richiesta va compilata in modo chiaro, indicando gli schemi di campionamento. Essa va corredata dei dati anagrafici, delle informazioni anamnestiche patologiche recenti e remote (diagnosi istologiche precedenti, eventuale terapia ormonale), dei dati di laboratorio (PSA totale e libero e andamento del PSA nel tempo), della motivazione dell'intervento e del sospetto clinico.

Il campione deve essere immerso nel più breve tempo possibile (anche per evitare artefatti da disidratazione-essiccamento, deleteri per la qualità dei preparati istologici) in soluzione acquosa di formaldeide neutra tamponata al 10%, in quantità idonea rispetto alle dimensioni del materiale inviato (rapporto 10/1) ed in contenitori adeguati.

2.2 Agobiopsie prostatiche

Ciascun campione bioptico dovrebbe essere della lunghezza minima complessiva (anche se costituito da più frustoli) di 10 mm. I frustoli (2 al massimo per ogni cassetta) devono essere inviati con l'indicazione della sede del prelievo, fra due spugnette acriliche precedentemente immerse in soluzione fisiologica (metodo sandwich), in modo da essere correttamente allineati. Da ciascun campione paraffinato (blocchetto) si devono inoltre ottenere almeno 2 sezioni istologiche (ematossilina-eosina) e due destinate a eventuali indagini di immunoistochimica.

2.3 Campione da prostatectomia radicale

Il campione operatorio da prostatectomia radicale giunto in laboratorio deve essere:

• orientato, descritto macroscopicamente, pesato e misurato;

• colorato con inchiostro di china, per una più precisa valutazione dei margini di resezione chirurgica.

• fissato in formaldeide neutra tamponata al 10% per un tempo idoneo (da un minimo di 24 ore, ad alcuni giorni) prima di sezionarlo.

È inoltre opportuno:

• separare le vescichette seminali e i condotti deferenti dalla prostata rispettando la lateralità

• sezionare l'apice e la base, rispettando la lateralità, praticando quindi delle sezioni parasagittali medio-laterali;

• ottenere sezioni trasversali (coronali) del parenchima prostatico dello spessore non superiore ai 4 mm, dall'apice verso la base, preferibilmente in toto, in modo da consentire la valutazione ottimale della sede, multifocalità ed eterogeneità del tumore e una esaustiva valutazione dei margini di resezione.

3 Fase Analitica – Diagnosi Anatomopatologica

3.1 Istotipi dell'adenocarcinoma della prostata (sec. WHO 2016)

-adenocarcinoma acinare

Atrofico

Pseudoiperplastico

Microcistico

Ghiandole "a cellule schiumose"

Mucinoso (colloid)

Signet ring-like cell

Pleomorphic giant cell

Sarcomatoide

-Adenocarcinoma duttale

Cribriforme

Papillare

Solido

- tumori Neuroendocrini

-Adenocarcinoma con differentiation neuroendocrina

- tumori neuroendocrini bene-differenziati

- carcinoma neuroendocrino a piccole cellule

- carcinoma neuroendocrino a larghe cellule

3.2 Grado Istologico

Lo score di Gleason è raccomandato come standard internazionale per il *grading* del carcinoma della prostata, essendo uno dei più importanti fattori prognostici indipendenti. In particolare, appare predittivo di vari parametri clinici: sopravvivenza specifica per malattia, progressione e recidiva biochimica dopo Prostatectomia Radicale. La classificazione di Gleason attualmente in vigore (ISUP 2015 modificata), costituisce una versione aggiornata rispetto a quella originale del 1966-67 e alle successive modifiche. Essa individua 5 diversi pattern istologici a differenziazione decrescente. Due pattern verranno sommati per ottenere lo Score di Gleason: il più frequente ed il meno differenziato. Lo Score di Gleason non dovrebbe essere assegnato nei casi in cui la neoplasia presenti significative modificazioni morfologiche da terapia ormonale o da radioterapia. Diversi lavori hanno sottolineato la presenza di una discreta variabilità intra ed inter-osservatore nell'attribuzione dello Score di Gleason

Grade Group

I 9 score di Gleason (2-10) sono stati raggruppati su proposta di Epstein in 5 categorie prognostiche. Questo raggruppamento è fortemente correlato con la recidiva biochimica.

Nella consensus conference del 2014 furono chiariti i dettagli di questo sistema prognostico, il cui uso fu raccomandato insieme al Grading System di Gleason. Questo raggruppamento in gradi è stato validato successivamente da altri studi indipendenti ed è stato recepito nella classificazione WHO del 2016

Grading Group (ISUP 2014 - WHO 2016) - Sistema di Gleason modificato (ISUP 2015)

Grade Group	Gleason score	Descrizione microscopica
1	Dal 2 al 6	Solo ghiandole individuali discrete e ben formate
2	7 (3+4)	Pevelentemente ghiandole ben formate con minor quantità di ghiandole scarsamente formate, fuse o cribriformi
3	7 (4+3)	Pevelentemente ghiandole scarsamente formate, fuse o cribriformi con minor quantità di ghiandole ben formate
4	8 (4+4)	Solo ghiandole scarsamente formate fuse o cribriformi
4	8 (3+5)	Prevalentemente ghiandole ben formate e minore componente priva di ghiandole o con necrosi
4	8 (5+3)	Prevalentemente componente priva di ghiandole o con necrosi e minore quantità di ghiandole ben formate
5	9 o 10	Assenza di formazione di ghiandole (o con necrosi con o senza ghiandole formate fuse o cribriformi

3.3 Informazioni riportate nel referto patologico dell'agobiopsia prostatica

1) Tipo di lesione

2) Sede

In caso di lesione sospetta è utile per rintracciare la lesione in caso di ripetizione della biopsia. In caso di lesione positiva per neoplasia può rappresentare un fattore prognostico.

3) Istotipo della neoplasia

Nella quasi totalità dei casi di carcinoma della prostata diagnosticati su agobiopsia l'istotipo è acinare.

4) Grado della neoplasia secondo Gleason

5)Volume della neoplasia nel referto patologico devono essere riportati il numero delle biopsie con tumore, la quantità di neoplasia espressa o in percentuale rispetto al materiale totale esaminato o in misura lineare (millimetri) o entrambe, in quanto tale parametro ha mostrato significato prognostico e predittivo.

6) Invasione locale. Qualora sia presente tessuto extraprostatico (vescichette seminali, tessuto adiposo o muscolare) infiltrato dal carcinoma, tale reperto va descritto in quanto significativo al

fine della stadiazione.

7) Invasione perineurale.

8) L'invasione vascolare/linfatica, pur rara, qualora presente va segnalata in quanto possibile fattore prognostico.

3.4 Informazioni riportate nel referto anatomopatologico di Prostatectomia Radicale

- Il referto istopatologico su campione operatorio da prostatectomia radicale deve riportare, in maniera puntuale, chiara e concisa, informazioni riguardanti istotipo, grado, stadio della neoplasia e stato dei margini chirurgici, possibilmente, con specifica della estensione in mm ed il pattern di Gleason score degli stessi, ed eventuale presenza invasione perineurale, vascolare, linfatica (LVI), collo vscicale, vescichette seminali, bundles e di estensione extraprostatica (EPE)

Stadiazione Patologica (pTNM AJCC 8a edizione) - Manuale TNM 2018

Primary Tumor (pT)

___ pT2: Organ confined

___ pT3: Extraprostatic extension

___ pT3a: Extraprostatic extension (unilateral or bilateral) or microscopic invasion of bladder neck

___ pT3b: Tumor invades seminal vesicle(s)

___ pT4: Tumor is fixed or invades adjacent structures other than seminal vesicles such as external sphincter, rectum, bladder, levator muscles, and/or pelvic wall

Regional Lymph Nodes (pN)

___ pNX: Regional lymph nodes cannot be assessed

___ pN0: No positive regional nodes

___ pN1: Metastases in regional node(s)

Distant Metastasis (pM) (required only if confirmed pathologically in this case)

___ pM1: Distant metastasis

___ pM1a: Non regional lymph nodes(s)

___ pM1b: Bone(s)

___ pM1c: Other site(s) with or without bone disease

TNM Descriptors

____ m (multiple)

____ r (recurrent)

____ y (posttreatment)

4 Terapia

4 .1 Proposte terapeutiche per pazienti affetti da Carcinoma prostatico:

RISCHIO Very Low: cT1c, GS ≤ 6, PSA< 10ng/ml, presenza di malattia in < 3 cores, ≤ 50% di coinvolgimento di ciascun core, Psadensity<0,15ng/mL/g

Surgery	EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita >20 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita >20 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita <10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita tra 10-20 anni e >20 anni	NO

RISCHIO Low: malattia localizzata, cT1-T2a, Gs=6, PSA<10ng/ml, <3 biopsie positive

Surgery	EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita≥10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita≥10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita<10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita≥10 anni	NO

RISCHIO Intermediate: CT2b-T2c, GS7 PSA 10-20ng/ml

Surgery	EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥10 anni. Non consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≤10 anni	Consigliata sia nei pazienti con aspettativa di vita <10 anni che ≥10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita <10 anni Non consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≥10 anni	Consigliata nei pazienti con aspettativa di vita≥10 anni SOLO SE: -GS con 3 predominante -<50% cores positivi Non consigliata nei pazienti con aspettativa di vita ≤ 10 anni	Consigliata sia nei pazienti con aspettativa di vita <10 anni che ≥10 anni (4-6 mesi) In associazione alla EBRT

RISCHIO High: cT3a, Gs 8-10, PSA>20

Surgery	EBRT	ADT
OPZIONALE Se aspettativa di vita ≥10 anni	TRATTAMENTO PREFERITO. E' utile associare alla ADT, non in mononoterapia. Considerare 6 cicli di docetaxel dopo EBRT.	Si 2-3 anni

RISCHIO Very High: Se più di un fattore di rischio "alto" o in presenza di cT3b-T4, pattern primario 5 del GS,>4 biopsie positive con GS 8-10

Surgery	EBRT	ADT
Non consigliata tranne in alcuni casi selezionati. Solo se non è presente più di un elemento tra: -≥ cT2b - GS 9-10 -elevato numero di biopsie positive ->50% dei core positivi	Trattamento preferito. E' utile associata alla ADT, non in monoterapia. E' utile associata alla ADT e docetaxel	Si 2-3 anni

Terapia Adiuvante: >pT3a, R+, ECE, SVI. Margini chirurgici positivi sono ritenuti particolarmente sfavorevoli se hanno più di 10 mm di coinvolgimento marginale o hanno più di 3 siti di positività.

EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
SI	(Valutare)	(Valutare)	SI (Valutare la durata)

Terapia Salvataggio: (≥2 rialzi consecutivi del PSA, o PSA persistentemente "detectable" dopo la prostatectomia radicale)

EBRT	OBSERVATION	ACTIVE SURVEILLANCE	ADT
SI	Si (Valutare)	SI (Valutare)	SI (Valutare la durata)

Terapia Metastasi ossee

Surgery	EBRT	ADT
NO	SI (a scopo antalgico, rischio di frattura ossea, coinvolgimento midollare, compromissione midollare) Se oligometastatico (fino a 2 localizzazioni ossee) valutare la possibilità di radiotrattare sia il tumore primitivo che le lesioni ossee (fuori linee guida, anche se contemplato in almeno due studi randomizzati)	SI (in monoterapia o in associazione a EBRT) Non indicazione all'associazione con ac. zoledronico nel setting di malattia Hormone-Naïve (sulla base dei dati dello studio STAMPEDE)

Terapia Metastasi Linfonodali cN+

Surgery	EBRT	ADT
Si	Si	Si (Valutare la durata)

Terapia Metastasi Linfonodali pN+

EBRT	Observation	ADT
Si vedi terapia adiuvante +\- ADT	Si in casi selezionati	Preferita in monoterapia o associata a EBRT

Terapia Metastasi Linfonodali: N+ dopo EBRT

Surgery	EBRT	ADT
Sì (se aspettativa di vita >10 anni)	Si se linfonodi locoregionali (non lombo-aortici) Valutare possibilità	Si in monoterapia o associata a EBRT

Terapia recidiva prostatica dopo radioterapia locale

Chirurgia	Osservazione	EBRT	ADT
Si (se aspettativa di vita >10 anni, PSA <10ng/ml, stadio T1-2)	(Da Valutare)	No, eccetto che per casi selezionati	Da valutare

LA RADIOTERAPIA NELLA MALATTIA METASTATICA

Nei pazienti a basso carico di malattia (massimo tre metastasi ossee o linfonodali extrapelviche, ma non metastasi viscerali) si può eseguire la radioterapia sulle localizzazioni metastatiche e/o sul primitivo, in associazione o meno a ADT +/- abiraterone (studi STOMP e STAMPEDE) – vedi tabella 1

Tabella 1 https://www.radioterapiaitalia.it -position-paper-AIRO.

Statement	Appropriatezza	Consenso
Primo scenario clinico: carcinoma della prostata oligometastatico alla diagnosi		
In un paziente con prostata in sede, ≤3 lesioni metastatiche sincrone ossee o linfonodali extra-pelviche, una RT con intento radicale su primitivo e sedi di metastasi in associazione all'ADT può essere offerta in alternativa alla sola ADT	8 (6-9)	91%
In un paziente oligometastatico alla diagnosi con 3 lesioni ossee e candidato a ricevere ADT+AAP, una RT con intento radicale sul tumore primitivo e sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta in aggiunta alla terapia sistemica	7 (3-8)	54%
Secondo scenario clinico: carcinoma prostatico oligoprogressivo sensibile alla castrazione		
In un paziente oligo-ricorrente con ≤3 lesioni (linfonodali o ossee) e tumore primitivo controllato, una RT con intento radicale può essere offerta in alternativa all'ADT per differire il trattamento ormonale	9 (8-9)	100%
Terzo scenario clinico: prima osservazione di carcinoma prostatico resistente alla castrazione (CRPC) oligometastatico		
In un paziente asintomatico o paucisintomatico, affetto da mCRPC con ≤3 lesioni all'imaging metabolico, un tempo di raddoppiamento del PSA> 6 mesi, tempo di insorgenza della resistenza alla castrazione >12 mesi, una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta come alternativa agli ARTA per differire il trattamento sistemico	8 (5-8)	91%
In un paziente asintomatico o paucisintomatico, affetto da mCRPC con ≤3 lesioni linfonodali od ossee, candidato a ricevere ADT+ARTA, una RT con intento radicale sulle sedi metastatiche potrebbe essere offerta insieme al trattamento sistemico	8 (6-9)	91%
Quarto scenario clinico: carcinoma prostatico resistente alla castrazione oligometastatico (CRPC) in trattamento con agenti a bersaglio del recettore per gli androgeni (ARTA)		
In un paziente asintomatico o paucisintomatico affetto da mCRPC in oligo-progressione (≤2 lesioni), che sta ricevendo trattamento con ARTA da almeno 6 mesi, una RT con intento radicale potrebbe essere offerto in alternativa alla modifica del trattamento sistemico in corso	8 (6-9)	91%

Abbreviazioni: RT, radioterapia; ADT, androgen deprivation therapy; AAP, abiraterone acetato + prednisone.

Trattamento farmacologico per la malattia metastatica

L'oncologo analizza l'anamnesi oncologica remota e prossima ed identifica il tipo di malato metastatico:

a) Malattia M1 sensibile alla castrazione.

Sono pazienti mai trattati in precedenza con ADT e quindi potenzialmente sensibili ad essa:

- pazienti con pregressa storia di neoplasia prostatica e recente evidenza di metastasi metacrone, ovvero
- pazienti con diagnosi di carcinoma di prostata con metastasi sincrone.

b) Malattia M0 resistente alla castrazione

Sono pazienti con progressivo incremento del PSA, nonostante valori di castrazione di testosterone (vedi sotto), in assenza di metastasi comprovate all'imaging standard (TC/RM e scintigrafia ossea).

c) Malattia M1 resistente alla castrazione

Sono pazienti già correttamente trattati con ADT, che hanno sviluppato una resistenza ad essa:

- pazienti che sviluppano per la prima volta resistenza all'ADT e necessitano di una terapia per la fase castration-resistant (1° linea)
- pazienti trattati con ADT + farmaco di 1° linea per la fase castration-resistant, che vanno in progressione (2° linea)
- pazienti trattati con ADT + farmaco di 2° linea per la fase castration-resistant, che vanno in progressione (3° Linea).

TERAPIA MEDICA PER LA MALATTIA METASTATICA (M1)

Malattia metastatica (M1) sensibile alla castrazione

Il trattamento di prima linea per il carcinoma della prostata in fase metastatica è rappresentato dalla ormonoterapia con LH-RH analogo o antagonista, equivalente come efficacia all'orchiectomia bilaterale, orchiectomia che rimane un'opzione in pazienti estremamente selezionati (per esempio, per coloro che presentano una scarsissima compliance all'ormonoterapia). L'obiettivo del trattamento con LH-RH analoghi (o antagonisti) è quello di ottenere stabilmente livelli di testosterone pari o <50 ng/dl (1,7 nmol/l) o se possibile < 20 ng/dl (1 nmol/L). L'efficacia del trattamento antiandrogenico deve essere documentata con

periodico monitoraggio dei valori del testosterone sierico, in aggiunta al dosaggio del PSA. Gli LH-RH antagonisti, ed in particolare il Relugolix, antagonista somministrabile per via orale (peraltro non ancora disponibile in Italia) presentano un vantaggio significativo in termini di riduzione delle tossicità cardiovascolari, rispetto agli analoghi, oltre che di velocità di azione.

L'aggiunta di un antiandrogeno all'LH-RH analogo (blocco androgenico totale – BAT) ha dimostrato un incremento marginale in termini di sopravvivenza dei pazienti, rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, e dovrebbe essere utilizzato solo in pazienti con malattia a maggiore aggressività biologica ed estensione.

In pazienti con malattia limitata o poco sintomatica, che desiderino limitare alcuni effetti indesiderati della deprivazione androgenica, come l'impotenza, l'osteoporosi e l'ipotrofia muscolare, può essere considerato l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia, anche se gli studi

randomizzati non hanno dimostrato che il solo anti-androgeno ottenga equivalente sopravvivenza rispetto alla deprivazione androgenica con LH-RH analogo; pertanto, nel caso si scelga tale opzione, il bilancio rischi-benefici di tale opzione deve essere discusso estensivamente con il paziente.

L'utilizzo della deprivazione androgenica intermittente rimane controverso, in quanto studi randomizzati hanno dimostrato un possibile vantaggio di qualità di vita, ma non hanno dimostrato equivalenza di sopravvivenza a lungo termine rispetto al trattamento continuativo, che rimane pertanto il trattamento standard. Qualora il trattamento intermittente si rendesse necessario, su richiesta del paziente e per evidenti ed oggettivi problemi di tolleranza, si può considerare di sospendere il trattamento con LH-RH analogo non prima di 6-7 mesi di trattamento, e solo se il PSA raggiunge valori <4 ng/ml; tale trattamento andrebbe poi ripreso allorquando il PSA raggiunga valori di 10-20 ng/ml o valori analoghi a quelli basali, se il valore iniziale pre-trattamento era <20 ng/ml.

In tutti i pazienti con malattia metastatica sintomatica che iniziano LH-RH analoghi è consigliabile una concomitante terapia antiandrogenica di breve periodo per ridurre il rischio del fenomeno del "flare", terapia antiandrogenica da iniziarsi 7 giorni prima della prima somministrazione dell'LH-RH analogo, o almeno in concomitanza della sua prima somministrazione, e da protrarsi per 4 settimane.

Nel caso di pazienti metastatici con rischio di compressione midollare o significativa ostruzione uretrale potrebbe essere preferibile l'utilizzo degli LH-RH antagonisti, anche se in questi casi è mandatoria una tempestiva valutazione urologica, ortopedica e radioterapica per prevenire il danno midollare e la ritenzione urinaria acuta.

Allorchè venga documentata una franca progressione (anche solo biochimica) di malattia in corso di trattamento con LH-RH analogo, in presenza di livelli di castrazione documentati da un dosaggio della testosteronemia, può essere aggiunto un farmaco anti-androgeno, anche se non ci sono evidenze di un miglioramento della sopravvivenza con questa strategia, e la durata del controllo di malattia è in genere di breve durata.

Pazienti con malattia metastatica ormono-sensibile e buon PS (specialmente quelli più giovani), possono essere candidati ad un trattamento combinato di deplezione androgenica e 6 cicli di chemioterapia con docetaxel trisettimanale. Recenti studi randomizzati hanno infatti dimostrato un vantaggio in sopravvivenza in pazienti sottoposti a chemioterapia in aggiunta all'LH-RH analogo, rispetto al braccio di controllo trattato con solo LH-RH analogo. Il beneficio dell'aggiunta del docetaxel appare particolarmente significativo nei pazienti metastatici con elevato carico di malattia (più di 4 localizzazioni scheletriche o lesioni viscerali). Per quanto considerata come meglio tollerata, la somministrazione settimanale del docetaxel non dovrebbe essere proposta, in quanto documentatamente meno efficace di quella classica trisettimanale.

L'abiraterone acetato è un profarmaco, convertito in vivo nel metabolita attivo abiraterone, in grado di inibire la 17α-idrossilasi/C17,20-liasi (CYP17), un enzima necessario alla biosintesi degli ormoni androgeni nei tessuti testicolari, surrenali e nei tessuti prostatici neoplastici. Abiraterone acetato, da somministrarsi alla dose di 1000 mg/dì, per os, continuativamente, è una ulteriore opzione terapeutica (sempre in associazione alla deprivazione androgenica con LH-RH analogo) per i pazienti affetti da carcinoma metastatico della prostata ormono-sensibile ad alto rischio e di nuova diagnosi

Dal momento che l'assunzione delle compresse di Abiraterone con il cibo determina un aumento dell'esposizione sistemica ad abiraterone e quindi aumenta anche il rischio di eventi avversi, abiraterone dovrebbe essere assunto lontano dai pasti. Abiraterone deve sempre essere somministrato in associazione ad uno steroide, nel setting della malattia ormono-sensibile rappresentato da 5 mg di prednisone (o prednisolone) al giorno.

Sia nella malattia ormono-sensibile, che in quella resistente alla castrazione (vedi sotto), prima di iniziare il trattamento con abiraterone, è necessario misurare i livelli sierici di transaminasi, dosaggio da ripetersi ogni due settimane per i primi tre mesi di trattamento e, successivamente, ogni mese. E' anche indispensabile monitorare ogni mese la pressione arteriosa, il potassio sierico e la ritenzione di liquidi. Tuttavia, pazienti con un rischio significativo di insufficienza cardiaca congestizia, questi parametri devono essere monitorati ogni 2 settimane per i primi tre mesi di trattamento e successivamente mensilmente.

Apalutamide è un inibitore selettivo orale del recettore androgenico (AR) che si lega direttamente al dominio di legame del ligando dell'AR; previene così la traslocazione nucleare dell'AR, inibisce il legame con il DNA e la trascrizione AR-mediata, ed è priva di attività agonista nei confronti dell'AR. Apalutamide è indicata in pazienti adulti per il trattamento del carcinoma prostatico metastatico sensibile alla castrazione, sempre in combinazione con terapia di deprivazione androgenica. La dose raccomandata è 240 mg al giorno. Apalutamide non è raccomandata nei pazienti con anamnesi di crisi convulsive o con altri fattori predisponenti (per esempio, lesioni cerebrali sottostanti, ictus recente – entro un anno, tumori cerebrali primari o metastasi cerebrali). Se si manifesta una crisi convulsiva durante il trattamento con Apalutamide, il trattamento deve essere interrotto definitivamente. Il rischio di crisi convulsive può aumentare nei

pazienti che ricevono medicinali concomitanti che riducono la soglia convulsiva.

Con apalutamide, si sono osservati anche episodi di cadute e fratture; i pazienti trattati con questo farmaco devono pertanto essere preventivamente valutati per il rischio di frattura e cadute. Infine, dal momento che, nei pazienti trattati con apalutamide, si sono verificati anche episodi di cardiopatia ischemica, i pazienti con concomitanti fattori di rischio devono essere monitorati con attenzione e la loro terapia cardiologica ottimizzata. Apalutamide è anche un potente induttore enzimatico e può determinare la perdita di efficacia di molti medicinali di uso comune; pertanto, nel momento in cui viene avviato il trattamento con apalutamide è necessario eseguire un controllo dei medicinali concomitanti.

Malattia metastatica (M0) resistente alla castrazione

Come sopra anticipato, si tratta di pazienti che presentano un progressivo incremento dei valori del PSA, in presenza di valori di testosterone da castrazione ed in assenza di metastasi comprovate all'imaging standard, rappresentata da TC/RM e scintigrafia ossea (ma non dalla PET, sia essa con colina o con PSMA).

In questo peculiare setting terapeutico, a livello globale, sono stati approvati due farmaci: l'apalutamide (le cui caratteristiche sono state discusse sopra) e la darolutamide, un inibitore orale del recettore per gli androgeni, non ancora reso rimborsabile in Italia. Entrambi i farmaci devono sempre essere associati ad un LH-RH analogo.

Malattia metastatica (M1) resistente alla castrazione

E' definita quando la neoplasia progredisce in corso di terapia di deprivazione androgenica, nonostante i livelli di testosterone risultino adeguatamente soppressi (<50 ng/dl o <1,7 nmol/L); per confermare l'effettiva presenza di una malattia resistente alla castrazione è pertanto mandatorio effettuare un dosaggio del testosterone che ne confermi i livelli sierici al di sotto dei limiti di castrazione. La progressione è poi definita dalla presenza di 3 aumenti consecutivi del PSA, a distanza di una settimana l'uno dall'altro, di oltre il 50% sul nadir del PSA (e comunque superiori a 2 ng/mL), ovvero la presenza di una progressione radiologica (definita anche in base ai criteri RECIST in termini di comparsa di 2 o più nuove lesioni ossee o di lesioni nei tessuti molli valutabili alla TC/RM e/o alla scintigrafia ossea).

Nei pazienti in trattamento con BAT, al momento della documentazione della comparsa di malattia resistente alla castrazione, va comunque proseguita la somministrazione del LH-RH analogo (nell'ipotesi che permanga comunque un clone ancora sensibile alla deprivazione androgenica), ma sospeso l'antiandrogeno.

Oltre alla prosecuzione del LH-RH analogo, il trattamento standard dei pazienti con malattia resistente alla castrazione è rappresentato da una delle seguenti opzioni: chemioterapia con docetaxel trisettimanale,

ovvero il passaggio ad una terapia ormonale di seconda generazione con abiraterone acetato o con enzalutamide.

Anche nel caso della malattia resistente alla castrazione, il trattamento chemioterapico con docetaxel deve essere effettuato a cadenza trisettimanale, per un massimo di 6 cicli. Un eventuale rechallenge con il docetaxel è proponibile, se non vi sono altre alternative standard disponibili e se il trattamento iniziale è stato ben tollerato ed ha determinato un tempo libero da progressione di almeno 6 mesi.

Abiraterone acetato, da somministrarsi alla dose di 1000 mg/dì, per os, continuativamente, ed in associazione a 10 mg di prednisone (o prednisolone) è attualmente indicato anche per il trattamento di uomini adulti asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica e per i quali la chemioterapia non è indicata, ovvero a progressione dopo chemioterapia con docetaxel, qualora quest'ultima sia stata somministrata upfront.

Enzalutamide è un altro farmaco ormonale di seconda generazione che inibisce competitivamente il legame degli androgeni ai recettori degli androgeni, e di conseguenza inibisce la traslocazione nucleare dei recettori attivati e l'associazione del recettore degli androgeni attivato con il DNA (anche in situazione di sovraespressione di tali recettori ed in condizioni di resistenza agli anti-androgeni); enzalutamide è indicata per il trattamento di uomini adulti con carcinoma prostatico ad alto rischio resistente alla castrazione, ma non metastatico, ovvero in pazienti metastatici, asintomatici o lievemente sintomatici dopo il fallimento della terapia di deprivazione androgenica, nei quali la chemioterapia non sia indicata o abbia fallito. La dose raccomandata di enzalutamide è di 160 mg al giorno; tale dose può essere assunta con o senza cibo e non necessita della concomitante somministrazione degli steroidi. Enzalutamide è un induttore potente di svariati sistemi enzimatici e può quindi interferire con medicinali molto comuni che sono substrati di questi enzimi o trasportatori. L'uso di enzalutamide è stato associato a convulsioni e pertanto la decisione di iniziare il trattamento in pazienti con anamnesi positiva per convulsione, o di continuarlo in pazienti che sviluppino tale sintomatologia neurologica deve essere considerata caso per caso.

Cabazitaxel è un chemioterapico della famiglia del taxoidi (come il docetaxel) indicato, in combinazione con prednisone o prednisolone, per il trattamento di pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, trattati in precedenza con docetaxel. La dose raccomandata di cabazitaxel è di 25 mg/m^2 somministrata in forma di infusione endovenosa di 1 ora ogni 3 settimane in combinazione con prednisone o prednisolone 10 mg per via orale con somministrazione quotidiana durante il trattamento. Dato il rischio di reazioni da ipersensibilità gravi quali ipotensione e broncospasmo, la somministrazione e.v. di cabazitaxel deve essere preceduta da un adeguato regime di premedicazione, da effettuarsi almeno 30 minuti prima di ogni somministrazione, premedicazione comprendente:

- anti-istaminico (desclorfeniramina 5 mg o difenidramina 25 mg o equivalente),
- corticosteroide (desametasone 8 mg o equivalente) e
- H_2 antagonista (ranitidina o equivalente).

Si raccomanda poi una profilassi con antiemetici, nonché un'idratazione adeguata allo scopo di prevenire l'insorgenza di insufficienza renale.

In assenza di studi randomizzati di confronto diretto, non sono al momento disponibili algoritmi terapeutici specifici per l'utilizzo sequenziale dei farmaci oggi disponibili (abiraterone, enzalutamide, docetaxel, cabazitaxel). In caso di progressione di malattia (sintomatica, radiologica o di incremento del PSA) dopo trattamento di prima linea con docetaxel, le opzioni di seconda linea sono rappresentate da abiraterone acetato, enzalutamide o cabazitaxel. Ad oggi, appare estremamente limitato il beneficio derivabile dal sequenziamento di abiraterone ed enzalutamide (o viceversa), verosimilmente a causa di meccanismi di resistenza crociata che coinvolgono

principalmente il recettore androgenico, mentre il beneficio del trattamento con cabazitaxel non sembra essere inficiato dalla precedente esposizione ad abiraterone o enzalutamide. Al momento non sono però disponibili studi prospettici controllati a sostegno di queste osservazioni.

Per i pazienti con sole metastasi scheletriche sintomatiche, può essere indicato un trattamento con radio-223, un mimetico del calcio che si lega selettivamente all'osso, ed in particolare alle aree interessate da metastasi ossee, tramite la formazione di complessi con il minerale osseo idrossiapatite. L'elevato trasferimento lineare di energia da parte degli emettitori alfa (80 keV/micrometro) induce un'alta frequenza di rotture della doppia elica del DNA delle cellule tumorali adiacenti, con conseguente potente effetto citotossico. Anche effetti addizionali sul microambiente del tumore, compresi osteoblasti ed osteoclasti, contribuiscono all'efficacia *in vivo*. Il raggio d'azione delle particelle alfa emesse dal radio-223 è inferiore a 100 micrometri (meno di 10 diametri cellulari), il che riduce al minimo il danno ai tessuti normali circostanti. Nonostante ciò, l'utilizzo di radio-223 richiede una specifica autorizzazione alla manipolazione dei radionuclidi alfa-emittenti, e la prescrizione "potrà essere effettuata dagli specialisti oncologi, medici nucleari e radioterapisti unicamente a seguito di un processo decisionale condiviso" (Ddr n°17 04/03/2016). L'indicazione al trattamento con radio-223 prevede la sua somministrazione in monoterapia, o in associazione con un LH-RH analogo, in pazienti adulti affetti da carcinoma prostatico metastatico resistente alla castrazione, con metastasi ossee sintomatiche e senza metastasi viscerali note, in progressione dopo almeno due precedenti linee di terapia sistemica per la malattia resistente alla castrazione (diverse dagli analoghi del LH-RH) o non eleggibili ai trattamenti sistemici disponibili per tale patologia. Il regime posologico del radio-223 consiste in un'attività di 55 kBq per kg di peso corporeo, somministrata ad intervalli di 4 settimane per 6 iniezioni; la sicurezza e l'efficacia associate a più di 6 iniezioni di radio-223 non sono state studiate.

Trattamento delle metastasi ossee

In presenza di malattia scheletrica è opportuna una valutazione multidisciplinare (radioterapista oncologo, oncologo medico, palliativista, radiologo interventista, chirurgo del rachide), per ottimizzare il controllo di malattia e la qualità della vita, attraverso le numerose opzioni di cura disponibili, sia sistemiche che locali. Nel paziente con metastasi scheletriche, con dolore e rischio di eventi scheletrici invalidanti (fratture, ecc ...), nella malattia resistente alla castrazione, è indicato associare alla terapia antitumorale, la terapia con bifosfonati, in particolare Acido Zoledronico, previa esecuzione di una radiografia orto-panoramica ed eventuale visita e bonifica odonto-stomatologica (per la prevenzione dell'osteonecrosi mandibolare). La dose di acido zoledronico da somministrare deve tener conto dei valori della clearance della creatinina e necessita di un supplemento di vitamina D. Il trattamento viene proseguito per 1-2 anni.

In alternativa all'acido zoledronico, si può utilizzare il denosumab (alla dose di 120 mg sottocute ogni 28 giorni); pur essendosi dimostrato superiore all'acido zoledronico (ma non su end-points di sopravvivenza), data la rilevante differenza di costi ed il mancato impatto sulla sopravvivenza, se ne consiglia l'utilizzo in pazienti che non tollerano l'acido zoledronico o con insufficienza renale.

VALUTAZIONE MULTIDIMENSIONALE NEL PAZIENTE ANZIANO E CURE SIMULTANEE

Per i pazienti anziani (età superiore a 70 anni) è auspicabile una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale del paziente, il grado di indipendenza, l'aspettativa di vita, e gli eventuali bisogni sociosanitari.

Tramite la VGM è possibile suddividere i pazienti in tre categorie: pazienti fit, pazienti vulverabili e pazienti fragili; conseguentemente, le scelte terapeutiche vanno modulate in base all'appartenenza dei pazienti alle diverse classi. A tal fine, può essere consigliato uno strumento quale il Geriatric Assessment (G8) tool o il Vulnerable Elders-13 survey. Per i pazienti anziani in trattamento chemioterapico (con docetaxel o cabazitaxel) si consiglia l'uso del Cancer and Aging Research Group (CARG) score, dimostratosi in grado di predire la tossicità da chemioterapia in pazienti di età uguale o superiore a 65 anni.

Per tutti i pazienti anziani, ma soprattutto per quelli vulnerabili e fragili, è indicato il ricorso precoce ad un approccio di simultaneous care; con tale termine si indica una precoce integrazione delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita, senza che sia negata al paziente la possibilità di ottenere un beneficio in sopravvivenza da parte di un trattamento oncologico attivo. I malati da avviare ad un programma di cure simultanee rispondono ai seguenti criteri:

- malattia avanzata,
- terapie antitumorali in corso,

- presenza di quadri clinici complessi (per esempio, dolore mal controllato, dispnea, fratture scheletriche, edemi linfatici da compressione, pelvi congelata, malnutrizione, distress psicologico, ecc ...),
- necessità di ricevere cure continuative,
- comorbilità gravi.

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un ambulatorio di cure simultanee nel Centro che ha in cura il paziente, per garantire un adeguato controllo dei sintomi, ed al fine di facilitare il graduale passaggio dalle terapie attive a quelle di fine vita.

6 Criteri per la definizione del Trattamento Radioterapico

RISCHIO BASSO	RISCHIO INTERMEDIO FAVOREVOLE	RISCHIO INTERMEDIO SFAVOREVOLE	RISCHIO ALTO
cT1 cT2a N0 M0, GS≤6 grado1, PSA<10, <3 biopsie positive	cT2b cT2c N0 M0, GS=7 grado2, PSA 10-20, ≥3 biopsie positive	cT2b cT2c N0 M0 GS=7 grado2-3, PSA10-20, >50% dei frustoli, PSA velocity>2ng/anno	cT3a cT4 cN0 cN1 M0, GS 8-10 grado4-5, PSA>20
No ADT	No ADT	ADT Neoadiuvante Concomitante Adiuvante (2-3 anni)	ADT Neoadiuvante Concomitante Adiuvante (2-3 anni)
PROSTATA 1/3 Vescicole seminali	PROSTATA 1/3 Vescicole seminali	Prostata Vescicole seminali LN	PROSTATA Vescicole seminali LN
RADICALE EBRT 74-76Gy (2Gy) BCT 140Gy LDR o HDR	RADICALE EBRT 74-76Gy (2Gy) BCT 140Gy LDR o HDR	RADICALE 78-80 Gy (2Gy) Possibile il boost con brachiterapia	RADICALE 78-80 Gy(2Gy) Possibile il boost con brachiterapia
RADICALE HYPO 70Gy (2.5Gy/fr)	RADICALE HYPO 70Gy (2.5Gy/fr)	RADICALE LN 48-50 (1.8-2Gy)	RADICALE LN 48-50 (1.8-2Gy)
TC/RM di simulazione	TC/RM di simulazione	TC/RM di simulazione	TC/RM di simulazione

RIVALUTAZIONE CLINICO-STRUMENTALE IN CORSO DI TERAPIA SISTEMICA

Quali esami debbano essere eseguiti e quando, per valutare l'andamento della malattia metastatica in corso di trattamento sistemico, non sono ad oggi codificati in modo univoco. La TC del torace e dell'addome (con valutazione dell'encefalo solo in caso di sintomi neurologici) e la scintigrafia ossea rappresentano gli esami di riferimento. La cadenza di esecuzione dipende dal tipo di sintomi, reperti radiologici, andamento del PSA e tipo di trattamenti.

Alcuni pazienti possono richiedere esami di secondo livello (RM, PET con colina o PSMA), ma non si tratta di un approccio standard. La cadenza degli esami viene modulata in base all'estensione e all'aggressività biologica della malattia, ai sintomi, e ai valori di PSA.

L'utilizzo del solo PSA come indice di risposta o progressione al trattamento va valutato con estrema cautela, sia in relazione ai noti fenomeni di aumento paradosso nelle fasi iniziali di trattamento, che al recente riscontro che alcuni farmaci hanno ottenuto un significativo miglioramento in termini di sopravvivenza, in assenza di riduzione del PSA.

ATTIVITA'/ CONTROLLI	**DESCRIZIONE SINTETICA DELL'ATTIVITA'**
Vigile attesa	Valutare la eventuale progressione della malattia a basso rischio e come tale non sottoposta a trattamento locale. Da prevedere una biopsia con cadenza annuale allo scopo di confermare lo status di vigile attesa.
Follow-up dopo trattamento locale	I follow-up vanno effettuati a 3, 6 e 12 mesi dal trattamento nel primo anno, ogni 6 mesi fino al terzo anno, successivamente ogni anno. Durante i follow-up, se il paziente è asintomatico e in assenza di segni di progressione biochimica non devono mai essere richiesti esami specifici tipo scintigrafia ossea, PET-colina, TC, RMN, ecografia prostatica sovrapubica Questi vanno eventualmente richiesti in caso di progressione del PSA o in caso di pazienti con comparsa di dolore osseo o altri segni di progressione clinica DOPO PROSTATECTOMIA 4 settimane. DOPO RADIOTERAPIA a scopo curativo

	Il dosaggio del PSA dopo la radioterapia ha un ruolo meno definito che dopo la chirurgia, in quanto il tessuto prostatico, neoplastico e non, rimane in sede durante e dopo il trattamento radioterapico. Il raggiungimento al nadir di un valore di PSA< 1.0 ng/ml viene considerato indice di "radicalità" del trattamento. Tanto più profondo è il nadir < 1 ng/ml, tanto migliore è la prognosi. Il raggiungimento del nadir deve essere atteso tra 6 e 12 mesi. Un tempo prolungato di raggiungimento del nadir è in genere indice di prognosi più favorevole. Per definire la progressione biochimica dopo radioterapia è necessario un aumento del PSA stesso di 2 ng/ml oltre il nadir post-radioterapico.
Follow-up in corso di trattamento ormonale (o chemioterapico).	Effettua il primo follow-up dopo 3-6 mesi dall'inizio del trattamento ormonale e poi adatta il ritmo del follow-up alla tipologia di paziente: • nel paziente M0 con buona risposta al trattamento i follow-up possono essere fatti ogni 6 mesi. • Nel paziente M1 con buona risposta al trattamento i follow-up possono essere fatti ogni 3-6 mesi. Sotto trattamento di soppressione androgenica, la progressione è altamente improbabile finché il PSA rimane ai valori di nadir raggiunti con la terapia. Pertanto, nei pazienti in trattamento con LH-RH analoghi o antagonisti e con PSA stabilmente ai livelli di nadir, la scintigrafia ossea e gli altri esami strumentali possono essere considerati superflui. Possano fare eccezione le forme di alto grado. Nei pazienti in cui si sospetta la progressione, è sempre necessario dosare il testosterone totale, per capire se si è effettivamente in fase resistente alla castrazione o se esistono problematiche di assorbimento del LH-RH analogo

	(o antagonista). ➢ Nella malattia resistente alla castrazione (CRPC), in corso di terapia con farmaci ormonali di nuova generazione, o con chemioterapia, oltre al dosaggio del PSA è opportuna la rivalutazione strumentale ogni 6 mesi. PER I PAZIENTI IN TRATTAMENTO CHEMIOTERAPICO A causa della "PSA SurgeSyndrome" il PSA non va controllato prima di almeno 8 settimane dall'inizio della chemioterapia.

Verifica e monitoraggio dei processi e degli esiti

Proposta Indicatori

Gli indicatori sono variabili che consentono di determinare il rispetto della metodologia di lavoro del TMD, la capacità attrattiva del TMD, il raggiungimento degli obiettivi terapeutici e il rispetto degli scopi formativi.

- Numero di pazienti che afferiscono al TMD/anno,
- Numero di pazienti che non sono stati inseriti nel percorso TMD,
- Esami diagnostici ripetuti
- Indice di attrazione

Proposta di alcuni indicatori

ELENCO INDICATORI

INDICATORE	FASE/EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % di pazienti con PSA confermato ad almeno 1 settimana di distanza	Diagnosi	Linee Guida EAU e AIOM	>90% dei pz	Presenza di tumore
2.Tempo intercorso tra il giorno della biopsia e la consegna del referto isto patologico	Diagnosi	Parere esperti	< 20 giorni	Adeguatezza tempi refertazione
3. % di pazienti sottoposti a TC addome completo con MDC	Stadiazione	Linee guida	>90% dei pz a rischio intermedio/alto	Adeguatezza della stadiazione
4.Numero di prelievi 12 (+ eventualmente 2) (nota 7 Biopsia)	Stadiazione/ intervento	Parere esperti	> 90 %	Adeguatezza stadiazione
5. % pazienti che necessitano di un ulteriore ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Chirurgia	AGENAS	< 5 %	Qualità dell'intervento
6. Tempo inizio radioterapia esclusiva	Radioterapia	Parere esperto	<90 giorni	Efficienza della Radioterapia
7. N° prostatectomie/anno	Chirurgia	AGENAS/ DOC PCU	>50 procedure/anno	*Expertise team* chirurgico
8. N° nuovi pazienti presi in carico/anno	Oncologia Medica	Doc PCU	>50	*Expertise team* oncologia medica
9.% pazienti con malattia avanzata, in cure simultanee	Oncologia Medica/ Radioterapia	Documento AIOM cure simultanee	>70%	Appropriatezza delle cure
10.% pazienti che hanno ricevuto chemioterapia negli ultimi 30 giorni di vita	Oncologia Medica	Letteratura Documento Regionale	Audit regionale 2013 < 10%	Appropriatezza delle cure
11. % pazienti in cure palliative domiciliari negli ultimi 60 giorni di vita	Oncologia Medica/Radioterapia	Letteratura Documento Regionale	>70%	Appropriatezza *setting* di cura a fine vita

PARTE SPECIALE: Misure da adottare in caso di pandemia Covid-19 correlate

PAZIENTE CON TUMORE DI PROSTATA E INFEZIONE DA COVID-19

- La definizione di caso si basa sulle informazioni attualmente disponibili e può essere rivista in base all'evoluzione della situazione epidemiologica e delle conoscenze scientifiche disponibili (vedi https://www.who.int/health-topics/coronavirus per gli aggiornamenti sulla definizione di caso).

- Durante il periodo di emergenza, in tutti i reparti di Urologia si è osservato una rapida riduzione delle attività cliniche per limitare la diffusione dell'infezione correlata al COVID-19.

- Durante il picco della epidemia, ovviamente, si è cercato di trovare un equilibrio tra il non trattare il paziente, associato al rischio "noto" di progressione e morte nel medio e lungo termine, ed il rischio di contrarre l'infezione da COVID-19 associata a "poco note" complicanze e morte a breve tempo. Per cui è stato quanto mai necessario mettere in relazione la biologia della malattia con le comorbidità del paziente.

- Si è osservata, tra l'altro, la quasi completa scomparsa "dell'abitudine" ad eseguire spontaneamente il dosaggio del PSA, sia per quanto riguarda quello che viene definito lo screening opportunistico o spontaneo associato alla stragrande maggioranza delle diagnosi precoci che per quanto riguarda il follow-up dei pazienti in trattamento per carcinoma della prostata. Il follow-up dei pazienti è stato quasi completamente eseguito tramite teleconsulto.

- Il numero di biopsie prostatiche è stato drasticamente ridotto. Si è limitati a biopsizzare i pazienti con malattia clinicamente avanzata o ad alto volume, quasi sempre in assenza della Risonanza Magnetica Nucleare multiparametrica. Questa, infatti, è stata poco eseguita in questo periodo perché gran parte delle strutture private convenzionate sono rimaste chiuse e quelle pubbliche, il più delle volte, sono state reclutate in percorsi "Covid".

- In quelle realtà ospedaliere in cui si sono preservati percorsi "misti" Covid e no Covid, il numero di trattamenti con intento curativo si è notevolmente ridotto. In particolare, per la prostatectomia radicale è stata registrata una riduzione del 63,8%, sia per il più basso numero di diagnosi che per il ridotto accesso alle sale operatorie per la carenza di anestesisti, a loro volta, massicciamente reclutati nelle Rianimazioni. La radioterapia ha registrato una riduzione di circa 84,6%, essenzialmente, perché i pazienti hanno potuto prolungare il trattamento ormonale neoadiuvante.

- Gli unici trattamenti che non hanno avuto una riduzione sono stati i trattamenti sistemici nei pazienti con malattia avanzata ormone-sensibile o resistenti alla castrazione.

- Le linee guida europee per i pazienti da sottoporre a trattamenti oncologici "invasivi" hanno stilato una serie di raccomandazioni su come trattare i pazienti affetti da tumore di prostata durante l'epidemia, definendo criteri di inclusione molto restrittivi, limitando le chemioterapie di seconda o terza linea a casi estremi per non incorrere nella necessità di assistenza in reparti di Terapia Intensiva.

- Per quanto riguarda le procedure di "screening", si raccomandava di differirle di sei mesi, ed eseguire la visita entro 6 settimane solo per pazienti clinicamente sospetti.

- In particolare, nei pazienti a basso rischio con PSA<10 ng/ml e DRE negativa è stato consigliato di posticipare di almeno sei mesi la procedura. Nei pazienti con DRE sospetta e PSA

maggiore/uguale a 10 ng/ml eseguire la procedura entro 3 mesi anche senza RMN, nei pazienti con sospetta metastasi o sintomatici entro 6 settimane.

- A diagnosi fatta, per pazienti con malattia a basso rischio si sono posticipate le scelte terapeutiche di circa 6 mesi. Nei pazienti a rischio intermedio, si sono eseguite tali procedure entro 3 mesi. Nei pazienti con malattia localmente avanzata, il trattamento è stato eseguito entro 6 settimane.

- Nei pazienti con tumore di prostata metastatico ormone sensibile a basso volume di malattia metastatica in cui è applicabile ADT+EBRT, è stato consigliato di posticipare la EBRT a 6 mesi, nei pazienti ad alto volume di malattia metastatica, invece, si è iniziato il trattamento entro 6 settimane.

- Nei pazienti con malattia metastatatica resistente alla castrazione, il trattamento è stato iniziato entro 6 settimane.

- **Percorsi diagnostico-terapeutici in periodo Covid**

- Per ridurre i rischi di infezioni in questi pazienti si è consigliato eseguire dei percorsi prestabiliti per l'accesso o in ambulatorio o nei reparti di degenza durante l'epidemia.

Quando il paziente raggiunge l'ambulatorio, un personale infermieristico appositamente addestrato al triage deve eseguire il protocollo di stratificazione del rischio di COVID-19 positività, misurando la temperatura corporea e compilando la scheda di triage e consenso informato COVID-19. Al fine di ridurre il più possibile eventuale contagio virale, è vietato l'ingresso dell'accompagnatore salvo condizioni di non autosufficienza del paziente, in tal caso anche l'accompagnatore sarà sottoposto a medesimo triage.

L'accesso al reparto è consigliabile eseguirlo almeno 24 ore prima dell'intervento chirurgico. Quando il paziente giunge in area dedicata, il personale preposto al triage deve eseguire il protocollo di stratificazione del rischio di COVID-19 positività, misurando la temperatura corporea e compilando la scheda di triage e consenso informato COVID-19. Il paziente sarà sottoposto ad esecuzione del tampone rinofaringeo prima di accedere al reparto per la ricerca di SARS-CoV-2 sulle secrezioni e sosterà in un'area dedicata isolata dal reparto fino ad esito del tampone. In caso di negatività, il paziente avrà accesso al reparto, mentre in caso di positività il paziente verrà inviato al proprio medico di medica generale con indicazioni a isolamento domiciliare.

Bibliografia

- 1. Sciarra A, Salciccia S, Maggi M, Del Giudice F, Busetto GM, Musio D, Ciardi A, Catalano C, Cortesi E, Panebianco V.Sciarra A, et al. Prostate Cancer Prostatic Dis. 2020 May 18:1-3. doi: 10.1038/s41391-020-0240-4. Online ahead of print.
- 2. EAU COVID-19 Recommendations

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA)

delle neoplasie mammarie nella Regione Puglia

Allegato composto da n. 80 pagine

alla deliberazione n. 132 del 2020

AGENZIA REGIONALE SANITARIA A.Re.S. PUGLIA

IL SEGRETARIO

Pia Antonella Picaglia

COMPONENTI DEL GrIP

Coordinatore Scientifico: Dr. Saverio Cinieri

Dr. Saverio Cinieri	U.O.C. Oncologia Medica P.O. di Brindisi
Dr. Ettore Attolini	Direttore Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità-CRSS – A.Re.S.S. Puglia
Dr. Marco Benvenuto (drafter)	UniSalento
Dr.ssa Antonella Carbone	Ufficio coordinamento Rete Oncologica A.Re.S.S. Puglia
Dr.ssa Santina Bambace	U.O.C. Radioterapia ASL BAT
Dr.ssa Anna Patrizia Barone (drafter)	U.O.S.D. Risk Management ASL Brindisi
Dr. Stefano Burlizzi	U.O.S.D. Senologia Chirurgica P.O. di Brindisi
Dr.ssa Ciccarese Mariangela (drafter)	U.O.C. Oncologia P.O. Vito Fazzi di Lecce
Dr. Donato De Giorgi	U.O.C. Chirurgia generale P.O. di Gallipoli (LE)
Dr. Valter De Nitto (drafter)	U.O.S.D. Risk Management ASL Brindisi
Dr. Sergio Diotaiuti	U.O.C. Chirurgia Senologica INT Bari
Dr. Gregorio Frascella (drafter)	S.S.D. Medicina Legale – Rischio Clinico
Dr. Francesco Giotta	U.O.C. Oncologia Medica INT Bari
Dr. Dario Loparco	U.O.C. Oncologia Medica P.O. di Brindisi
Prof. Eugenio Maiorano	Cattedra di Anatomia Patologica UNIBA
Dr. Corrado Minervini	U.O.C. Chirurgia Plastica P.O. San Paolo di Bari
Dr. Sergio Giuseppe Modoni	U.O.C. Medicina Nucleare Ospedali Riuniti di Foggia
Prof. Marco Moschetta	U.O. Radiologia ad indirizzo senologico Policlinico di Bari
Dr. Roberto Murgo	U.O.C. Senologia Chirurgica S. Giovanni Rotondo
Dr.ssa Laura Orlando	U.O.C. Oncologia Medica P.O. di Brindisi
Dr. Gennaro Palmiotti	U.O.C. Oncologia Medica INT Bari
Dr. Maurizio Ressa	U.O.C. Chirurgia Plastica INT Bari
Prof. Giuseppe Rubini	Cattedra di Medicina Nucleare UNIBA
Dr. Eugenio Sabato (drafter)	U.O.C. Pneumologia P.O. di Brindisi
Dr.ssa Adelina Usai	Dirigente Professioni Sanitarie Area Ospedaliera
Dr.ssa Angela Vestito	U.O.C. Radiologia e Senologia P.O. San Paolo di Bari

Verifica Contenuti e Approvazione

Nome e Cognome	Data	Firma
Dr. Saverio Cinieri		
Dr. Ettore Attolini		
Dr. Marco Benvenuto (drafter)		
Dr.ssa Antonella Carbone (drafter)		
Dr.ssa Santina Bambace		
Dr.ssa Anna Patrizia Barone (drafter)		
Dr. Stefano Burlizzi		
Dr.ssa Ciccarese Mariangela (drafter)		
Dr. Donato De Giorgi		
Dr. Valter De Nitto (drafter)		
Dr. Sergio Diotaiuti		
Dr. Gregorio Frascella (drafter)		
Dr. Francesco Giotta		
Dr. Dario Loparco		
Prof. Eugenio Maiorano		
Dr. Corrado Minervini		
Dr. Sergio Giuseppe Modoni		
Prof. Marco Moschetta		
Dr. Roberto Murgo		
Dr.ssa Laura Orlando		
Dr. Gennaro Palmiotti		
Dr. Maurizio Ressa		
Prof. Giuseppe Rubini		
Dr. Eugenio Sabato (drafter)		
Dr.ssa Adelina Usai		
Dr.ssa Angela Vestito		

ACRONIMI

A.Re.S.S.: Agenzia Regionale Strategica per la Salute e il Sociale -Puglia
AIOM: Associazione Italiana di Oncologia Medica
AIRO: Associazione Italiana di Radioterapia ed Oncologica Clinica
BLS: Biopsia Linfonodo Sentinella
BU: Breast Unit
CAC: complesso areola-capezzolo
Classificazione TNM: T = Tumore Primitivo; N = Linfonodi regionali; M = metastasi a distanza
CMF: Ciclofosfamide, Methotrexate, 5-Fluorouracile
COrO: Centro di Orientamento Oncologico
DCIS: ductal carcinoma in situ = carcinoma duttale in situ
EONS: European Oncology Nursing Society
EUSOMA: European Society of Breast Cancer Specialists
FNAC: Fine Needle Aspiration Cytology
GRiP: Gruppo tecnico Ristretto di Progetto
Gy: Gray
IARC: International Agency for Research on Cancer
IORT: Radioterapia IntraOperatoria
LABC: Carcinoma Mammario Localmente Avanzato
LNS: Linfonodo sentinella
M.D.M.: Meeting Multidisciplinare
MMG: Medico di Medicina Generale
Needle Core Biopsy/N-CB: agobiopsia
PDTA: Percorso Diagnostico-Terapeutico Assistenziale
RMN: Risonanza Magnetica Nucleare
RT: Radioterapia
S.S.N.: Servizio Sanitario Nazionale
U.O.: Unità Operativa
Vacuum Assisted Breast Biopsy/VABB: biopsia della mammella con agoaspirazione

INDICE

INTRODUZIONE 7
1. EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA IN PUGLIA 9
2. MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE 13
3. DIAGNOSI STRUMENTALE 15
3.1 Diagnosi radiologica in donne sintomatiche 15
3.2 Prevenzione secondaria in donne asintomatiche 16
3.3 Sorveglianza specifica per donne ad alto rischio 17
4. DIAGNOSTICA ANATOMO-PATOLOGICA 17
4.1 Esame anatomo-patologico di lesioni mammarie 17
4.2 Esame del linfonodo sentinella 19
5. DEFINIZIONE DEL PERCORSO CHIRURGICO 20
FASE 1: RECLUTAMENTO 20
FASE 2: RICOVERO 21
FASE 3: INTERVENTO 22
6. MEDICINA NUCLEARE 23
6.1 Linfonodo Sentinella (LNS) 23
Identificazione, prelievo ed esame del LNS 23
7. CHIRURGIA PLASTICA RICOSTRUTTIVA 24
7.1 Prima visita presso l'ambulatorio di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva 24
7.2 Timing della ricostruzione mammaria: ricostruzione immediata versus ricostruzione differita 25
7.3 Tecniche chirurgiche di ricostruzione mammaria 25
7.4 La ricostruzione post chirurgia conservativa 26
7.5 Adeguamento della mammella controlaterale 26
7.6 Ricostruzione del complesso Areola-capezzolo 26
7.7 Follow-up delle pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria 26
8. TERAPIA NEOADIUVANTE E ADIUVANTE 26
8.1 Esami richiesti per la stadiazione 26
8.2 Terapia neoadiuvante 27
8.2.1 Criteri di selezione della paziente 27
8.2.2 Esami strumentali al basale pretrattamento neoadiuvante 27

8.2.3 Criteri di selezione dei regimi di trattamento preoperatori 28
8.2.4 Procedure post trattamento medico neoadiuvante 28
8.3 Terapie sistemiche adiuvanti 28
8.3.1 Criteri di scelta del trattamento 29
8.3.2 Tipologia di trattamento 29
8.3.3 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2 29
8.3.4 Ormonoterapia adiuvante 29
10. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT) 34
11. COUNSELING GENETICO 34
Terapie sistemiche neo/adiuvanti nei tumori mammari BRCA1/2 positivi 35
12. FOLLOW UP 35
13. IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE 36
Ambiti di integrazione e intervento del MMG nel PDTA 36
14. LE PROFESSIONI SANITARIE DEL PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DEL PAZIENTE AFFETTO DA NEOPLASIA MALIGNA DELLA MAMMELLA 37
15. UMANIZZAZIONE 38
Obiettivi 39
Strumenti per la realizzazione delle cure umanizzate 39
16. ALGORITMI 41
1. Valutazione e stadiazione 41
2. Valutazione e stadiazione/Trattamento e stabilizzazione 42
3. Trattamento e stabilizzazione (parte 1) 43
4. Trattamento e stabilizzazione (parte 2) 44
17. FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ 45
18. PROPOSTA DI INDICATORI 46
Indicatori di Performance del PDTA (di Processo e di Esito) 46
1. Indicatori di Processo 46
2. Indicatori di Esito 49
19. BIBLIOGRAFIA 50
20. ALLEGATI 51

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente ...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari/e al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia. Il PDTA può essere definito come "l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute a al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute" (Tozzi, 2014). Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura. La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini. In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 di istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore del Cr della Mammella. Il PDTA del Cr della Mammella si pone rispetto al programma di screening come una naturale fase successiva, che va dal momento della diagnosi di neoplasia al trattamento chirurgico e/o medico e a quello riabilitativo.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

INTRODUZIONE

Con Deliberazione di Giunta regionale 22 maggio 2018, n. 854 è stata istituita nella Regione Puglia la rete delle *Breast Unit*. È ormai considerato prioritario, per tutte le organizzazioni sanitarie, individuare e sviluppare modelli assistenziali di presa in carico dei pazienti con patologia oncologica mammaria, in grado di rispondere adeguatamente alla complessità dei fenomeni legati alla gestione della stessa.

È stato pertanto istituito, in Regione Puglia, un gruppo di lavoro multiprofessionale con l'obiettivo di definire un percorso diagnostico-terapeutico assistenziale (PDTA) di riferimento per i pazienti affetti da neoplasia maligna della mammella, un percorso uniforme che privilegi la multidisciplinarietà, eliminando le duplicazioni diagnostiche e tecnologiche, garantendo la continuità assistenziale

attraverso i vari livelli della rete e la partecipazione informata dei pazienti alle attività di prevenzione, assistenza e riabilitazione.

SCOPI E OBIETTIVI

Lo scopo del presente documento è quello di definire un PDTA a valenza regionale, finalizzato alla completa presa in carico dei pazienti affetti da neoplasia maligna della mammella, all'ottimizzazione della gestione della malattia ed al miglioramento della qualità della vita degli stessi.

Questo PDTA nasce dall'esigenza di fornire un modello regionale di articolazione del percorso assistenziale, nel rispetto delle linee-guida AIOM 2018 attualmente in vigore, che garantisca in modo condiviso il migliore livello di appropriatezza nell'applicazione e nella sorveglianza di procedure comuni in tutte le fasi del percorso, dalla prevenzione, alla diagnosi, alla terapia, alla riabilitazione e follow-up. È frutto di un lavoro di interazione tra diversi esperti delle discipline coinvolte nella gestione della patologia oncologica mammaria, in cui sono stati armonizzati i contributi di ciascuno e condivisi indicatori di processo e di esito finalizzati alla valutazione dell'appropriatezza del suddetto percorso.

Nel documento sono descritti tutti i passaggi fondamentali del percorso assistenziale per carcinoma mammario: accesso e gestione della fase diagnostica, trattamento primario, terapia adiuvante e neoadiuvante, follow-up, riabilitazione. È stata invece esclusa la trattazione della gestione della malattia metastatica.

Il PDTA descrive specifiche sequenze spaziali e temporali di attività e comportamenti che individuano chiaramente "*chi fa cosa, come e quando*", le modalità di collegamento funzionale dei diversi luoghi deputati all'assistenza, le regole affinché i pazienti possano accedere a determinati servizi/prestazioni in maniera semplificata, chiara ed equa.

Il presente documento può pertanto essere considerato un modello di percorso a cui fare riferimento per i pazienti con patologia oncologica mammaria, a prescindere dalle modalità di accesso delle stesse (screening, ambulatorio di patologia, rischio eredo-familiare, spontaneo o clinico).

Esso, comunque, non esclude l'autonomia delle scelte individuali dei pazienti in merito all'adesione al percorso descritto né tantomeno limita l'autonomia decisionale dei singoli professionisti sanitari in rapporto a situazioni specifiche, le cui scelte andranno adeguatamente motivate.

Inoltre, il documento rappresenta una solida base per lo sviluppo di PDTA sulle neoplasie maligne della mammella, costruiti a livello aziendale e/o di Area Vasta e le cui indicazioni terranno conto delle contingenti realtà locali.

Il PDTA regionale è un documento dinamico e pertanto "aperto" a tutti gli interventi di aggiornamento richiesti dall'evoluzione nel tempo dell'evidenza scientifica, delle linee guida e delle normative regionali e/o nazionali sull'argomento.

1. EPIDEMIOLOGIA DEI TUMORI MALIGNI DELLA MAMMELLA IN PUGLIA

Il carcinoma della mammella è la neoplasia più frequentemente diagnosticata nelle donne, in totale (30% dei tumori maligni) e nelle varie fasce d'età (Pool AIRTUM 2010 - 2015: 0-49 anni (41%), 50-69 anni (35%), 70+ anni (22%). Per il 2018 è stato stimato in Italia un numero di nuovi casi di carcinoma mammario pari a 52.300 (Stime AIOM/AIRTUM 2018).

In Puglia, utilizzando i dati del Registro Tumori 2003-2015, l'A.Re.S.S. ha stimato l'incidenza e la mortalità del tumore della mammella, per area di residenza e per periodo di disponibilità dei dati. I tassi di incidenza e di mortalità nelle diverse aree geografiche pugliesi, standardizzati sulla popolazione europea, sono presentati nella tabella 1. Per la Puglia è stato stimato un tasso di incidenza standardizzato pari a 147.96 casi x 100.000 e un tasso standardizzato di mortalità pari a 35,93 x 100.000.

Tabella 1. Registro Tumori PUGLIA. Anni 2003-2015. Incidenza e mortalità del tumore della mammella, per area di residenza. Tassi standardizzati (TSD) popolazione europea.

AREA	INCIDENZA MEDIA	INCIDENZA TSD	MORTALITA' MEDIA	MORTALITA' TSD
BA. Anni 2006-2009	853	137.15	206	31.46
BT. Anni 2006-2015	246	145.45	67	36.71
BR. Anni 2006-2012	289	134.42	75	33.03
FG. Anni 2006-2009	390	124.18	105	31.5
LE. Anni 2003-2010	530	124.11	154	32.64
TA. Anni 2006-2015	431	154.7	102	32.34
POOL PUGLIA		147.96		35.93
AIRTUM (2008-2013)		116.5		

La sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi in Italia risulta essere pari all'87%, con livelli leggermente inferiori nel Meridione. La percentuale stimata per la Puglia è pari all'85%, con valori variabili dall'83,6% dell'area di Foggia all'87% di quella di Taranto (tabella 2).

Tabella 2. Registro Tumori PUGLIA. Anni 2003-2014. Sopravvivenza a 5 anni, per area geografica

Area geografica	Sopravvivenza a 5 anni
BAT (2006-2014)	85.6%
Brindisi (2006-2012)	84.7%
Foggia (2006-2008)	83.6%
Lecce (2003-2010)	85.7%
Taranto (2006-2014)	87.0%

In Italia, il trend di incidenza dei tumori maligni della mammella appare in leggero aumento (+0,3% per anno) mentre continua a calare, in maniera significativa, la mortalità (-0,8% per anno).
Per tutte le province pugliesi, l'incidenza del tumore maligno della mammella mostra un andamento variabile da un anno di rilevazione all'altro. Comunque, confrontando i dati dell'ultimo anno disponibile rispetto al primo, per tutte le province, ad eccezione di quella di Brindisi, si segnala un aumento di incidenza (Bari +4,6%, BT +7,6%, Brindisi -4,4%, Foggia +4,3%, Lecce +5,3%, Taranto +11,4%).
Anche la mortalità presenta un andamento variabile da un anno di rilevazione all'altro, sia in aumento che in diminuzione. Tuttavia, confrontando i dati dell'ultimo anno disponibile rispetto al primo, per tutte le province, ad eccezione di quella di Foggia, si registra un aumento di mortalità per tumore maligno della mammella (Bari +7,6%, BT +7,2%, Brindisi +33%, Foggia -12,7%, Lecce +10,9%, Taranto +1,1%).

In merito agli interventi chirurgici eseguiti in Puglia per tumore maligno della mammella, nel I semestre 2018 sono stati effettuati n. 1675 interventi su pazienti residenti, il 6,7% in più di quelli registrati nel I semestre 2017 (tabella 3). La percentuale più alta si è registrata in strutture della provincia di Bari (47,3%), seguite da quelle di Foggia (16,7%) e di Lecce (15,2%).

Tabella 3. Ricoveri di residenti pugliesi con intervento chirurgico eseguito in Puglia per Tumore Maligno della Mammella, per provincia di ricovero - Anno-2017 - Protocollo PNE - Fonte SDO

Provincia di ricovero	N. interventi I SEMESTRE 2018	%	N. interventi I SEMESTRE 2017	%
BA	793	47,3	738	47,2
FG	279	16,7	272	17,4
LE	255	15,2	232	14,9
TA	164	9,8	139	8,9
BR	131	7,8	122	7,8
BT	53	3,2	59	3,8
TOTALE	**1675**	100	**1562**	100

Interessante è anche la conoscenza della provincia in cui i cittadini pugliesi, operati in Puglia, vengono ricoverati. Se si analizzano gli interventi chirurgici eseguiti in Puglia per tumore maligno della mammella su pazienti residenti, distinguendo i ricoveri effettuati nella stessa o in altra provincia, risulta che nel 2017 sono stati effettuati n. 2923 interventi (tabella 4), con una evidente disomogeneità territoriale per provincia riguardo ai flussi di ricovero intra-regionali.

Tabella 4. Ricoveri di residenti pugliesi con intervento chirurgico eseguito in Puglia per Tumore Maligno della Mammella, per provincia di ricovero - Anno-2017 - Protocollo PNE - Fonte SDO

ASL di residenza	PROVINCIA DI RICOVERO				Totale
	Stessa Provincia		Altra provincia		
	N.	%	N.	%	N.
BARI	961	97,0	30	3,0	991
BT	107	37,8	176	62,2	283
BRINDISI	191	64,7	104	35,3	295
FOGGIA	421	96,8	14	3,2	435
LECCE	455	92,3	38	7,7	493
TARANTO	276	64,8	150	35,2	426
TOTALE	**2411**	**82,5**	**512**	**17,5**	**2923**

Per quanto riguarda la mobilità extra-regionale, nel 2017, su 3303 interventi per tumore maligno della mammella eseguiti su residenti pugliesi, l'88% sono stati effettuati nella regione di appartenenza dei pazienti (tabella 5).

Tabella 5. % Ricoveri di residenti pugliesi con intervento chirurgico per tumore maligno della mammella, per regione di ricovero –Anno-2017 - Protocollo PNE – Fonte SDO

Provincia di residenza	Regione di ricovero		
	Puglia	Altra regione	Totale
BARI	94,6%	5,4%	100%
BT	89,1%	10,9%	100%
BRINDISI	83,3%	16,7%	100%
FOGGIA	87,7%	12,3%	100%
LECCE	79,2%	20,8%	100%
TARANTO	87,1%	13%	100%
REGIONE	***88%***	***12%***	***100%***

C'è tuttavia una frammentazione della rete di offerta, che conta nel 2017 ben 50 presidi ospedalieri che hanno trattato chirurgicamente i tumori maligni della Mammella. Un gran numero di questi presidi (20) hanno eseguito nel 2017 meno di 10 interventi/anno.
Si riporta di seguito una tabella esplicativa del trend tra il 2017 e 2018 di interventi per CR della Mammella nelle strutture regionali

IL PRIMO MATTONE DELLA RETE: I CENTRI DI SENOLOGIA...2017 (PRIMA)

IL PRIMO MATTONE DELLA RETE: I CENTRI DI SENOLOGIA...2018 (DOPO)

2. MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la **presa in carico del paziente** mettendo **in relazione professionisti, strutture e servizi** che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della **continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa**. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, sia avviato velocemente all'interno di un preciso percorso di cura verso la diagnosi e terapia in maniera da ridurre il senso di disagio, solitudine e disorientamento all'interno del sistema sanitario e dei suoi servizi.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COrO) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COrO), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (MMG, altri specialisti o da altre strutture) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COrO ed i servizi ad esso correlati.

Il COrO

I COrO sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto
- di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)
I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.
I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.
I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica Regionale, indirizzarli ai team multisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.
Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

Team Multidisciplinare

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.
In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.
Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze

3. DIAGNOSI STRUMENTALE

Il percorso inizia per tutti pazienti dalla Radiologia Senologica (indipendentemente dalla presenza o meno di una diagnosi istologica), con accesso a iter differenziati sulla base della distinzione in 3 categorie:

1. diagnosi radiologica in donne sintomatiche
2. prevenzione secondaria in donne asintomatiche
3. sorveglianza specifica per donne ad alto rischio

3.1 Diagnosi radiologica in donne sintomatiche

L'autodiagnosi o diagnosi clinica di un quadro clinico dubbio/sospetto da parte del medico curante o altro specialista, porterà la donna ad accedere ad una prenotazione prioritaria degli esami diagnostici di base, rivolgendosi a COrO, oppure al CUP per l'accesso a centri di radiologia senologica in ambito di Breast Unit, con una richiesta riportante una classe di priorità U o B e il quesito diagnostico. La mastodinia non può essere considerata motivo di accesso prioritario alla diagnostica senologica.

Il percorso dell'urgenza deve comprendere tutti gli accertamenti necessari a definire la diagnosi: per le donne con età ≥ 40 anni l'accertamento iniziale è la mammografia associata all'esame clinico ed eventuale ecografia, mentre per le donne con età < 40 anni l'accertamento iniziale è la visita senologica con l'esame ecografico.
Il radiologo senologo valuterà se modificare o integrare con altri tipi di indagine in base ai principi di appropriatezza diagnostica e ai criteri di giustificazione ed ottimizzazione dell'esame radiologico, effettuando la "presa in carico" della paziente fino a completamento dell'iter diagnostico.
È importante ricordare la valutazione ecografica delle stazioni linfonodali ascellari in caso di sospetto clinico-strumentale.

Allo stato attuale, per la sua alta sensibilità ma relativa bassa specificità, la Risonanza Magnetica Mammaria (RM) rappresenta una possibile risorsa in grado di integrare le altre tecniche di *imaging*, sempre su indicazione del team multidisciplinare. Laddove disponibile, la Mammografia con mezzo di contrasto iodato (CESM) può sostituire la RM in casi selezionati e in cui non è possibile eseguire la RMN sebbene indicata.

La refertazione di ciascun esame radiologico deve essere affidata a radiologi esperti, possibilmente rifacendosi ai criteri del sistema di classificazione BI-RADS© (Breast Imaging Reporting and Data System) dell'ACR (American College of Radiology).

L'inquadramento diagnostico della patologia mammaria fornito da procedure percutanee mini-invasive è propedeutico alla corretta programmazione del trattamento terapeutico. Esse sono rappresentate da: agoaspirato percutaneo con ago sottile, agobiopsia percutanea semplice (Needle Core Biopsy/N-CB) o supportata da sistemi automatizzati e informatizzati (Vacuum Assisted Breast Biopsy/VABB), agocentesi, localizzazione preoperatoria di lesioni non palpabili in caso di intervento chirurgico conservativo.

<u>Follow-up</u>

Non ci sono indicazioni univoche sulla gestione del follow-up clinico strumentale.

In linea di massima, la prima mammografia di controllo viene consigliata non prima di 6 mesi dal completamento del trattamento radioterapico sul parenchima mammario residuo e, quindi, circa 12 mesi dopo l'intervento chirurgico. Successivamente, è raccomandato ripeterla annualmente.
La durata del follow-up non dovrebbe essere inferiore ai 10 anni e andrebbe definito sulla base dell'età della donna e dell'aspettativa di vita. Superati i 10 anni, in assenza di diffusione sistemica della patologia primitiva e terminato ogni trattamento farmacologico, sarà premura del MMG indirizzare la paziente ai controlli successivi, sulla base dei protocolli previsti per la popolazione generale a seconda delle varie fasce d'età.

3.2 Prevenzione secondaria in donne asintomatiche

La prevenzione secondaria periodica (screening) è rivolta a donne asintomatiche al fine di effettuare una diagnosi di carcinoma mammario in stadio precoce e, quindi, offrire trattamenti meno aggressivi, con l'obiettivo di ridurre la mortalità da tumore della mammella e ottenendo, allo stesso tempo, eccellenti risultati in ambito prognostico ed estetico.

Attualmente nella Regione Puglia lo screening programmato è previsto per la fascia d'età compresa tra i 50 e i 69 anni: è un programma totalmente gratuito e l'invito attivo garantisce equità di accesso a tutto il percorso, costantemente monitorato attraverso specifici indicatori che consentono di rilevare la continuità e la qualità dell'intero programma, favorendo trattamenti chirurgici prevalentemente conservativi, terapie adiuvanti, mediche e radioterapiche.

La riduzione della mortalità per le donne di 50-69 anni è stata stimata dal gruppo di lavoro IARC pari al 23% per le tutte le donne invitate (aderenti e non) e del 40% per le donne aderenti allo screening. Questa distinzione è fondamentale per il messaggio sull'utilità dello screening mammografico da comunicare alle donne.

Le donne dovrebbero essere inoltre adeguatamente informate circa la possibilità di andare incontro a falsi positivi o a sovradiagnosi, intesa come diagnosi e trattamento di un tumore che non si sarebbe reso clinicamente evidente nel corso della loro vita in assenza di screening.

L'invito attivo, al momento, avviene mediante lettera per posta, considerando l'elenco dell'anagrafe regionale degli assistiti. Le donne di 50-69 anni che non sono ancora state invitate dal programma di screening o non hanno precedentemente aderito o per le quali è già passato l'intervallo previsto, possono contattare i centri screening per concordare l'appuntamento per la mammografia e rientrare successivamente nel programma.

In caso di esito negativo la risposta deve essere comunicata per lettera. La risposta deve essere standard e specificare chiaramente la negatività per lesioni tumorali, non segnalando eventuali alterazioni di tipo benigno. Laddove vi sia un dubbio da parte di uno o entrambi i lettori, la donna deve essere contattata per poter procedere ad approfondimenti in ambito di radiologia senologica dedicata (alla stessa stregua delle pazienti sintomatiche).

Per quanto concerne la diagnosi precoce in donne asintomatiche secondo modalità spontanea, essa prevede l'accesso ad esami clinico-strumentali idonei all'età, mediante richiesta medica fornita dal MMG o altro specialista, che riporti codici di priorità non urgente.

3.3 Sorveglianza specifica per donne ad alto rischio

Nelle donne ad alto rischio per importante storia familiare di carcinoma mammario o perché portatrici di mutazione di BRCA1 e/o BRCA2, i controlli strumentali dovrebbero essere iniziati all'età di 25 anni, con l'esecuzione dell'ecografia mammaria a cadenza semestrale, o 10 anni prima dell'età di insorgenza del tumore nel familiare più giovane. La mammografia dovrebbe essere eseguita a partire dai 35 anni e ripetuta annualmente. La Risonanza Magnetica Mammaria con mezzo di contrasto (mdc) con cadenza annuale di screening, trova indicazione nelle donne ad alto rischio definite come segue:

- mutazione BRCA1 o BRCA2;
- lifetime risk>25-30% secondo i comuni modelli di predizione del rischio (anche senza mutazione BRCA1/2);
- sindrome di Li-Fraumeni, Cowden o Bannayan-Riley-Ruvalcaba;
- pregressa radioterapia toracica tra i 10 e i 30 anni.

Come in altre regioni, in questo gruppo di pazienti andrebbe definito un PDTA specifico relativo ai tumori eredo-familiari di mammella e/o ovaio e/o pancreas.

4. DIAGNOSTICA ANATOMO-PATOLOGICA

4.1 Esame anatomo-patologico di lesioni mammarie

Può essere eseguito in contesto pre-operatorio, intra-operatorio e post-operatorio.

Esami pre-operatori

Constano di:

- Esami citopatologici
  - Per esfoliazione (erosioni del capezzolo, neoplasie ulcerate)
  - Da secrezioni spontanee del capezzolo
  - Per agoaspirazione di lesioni palpabili
- Esami istopatologici
  - Per agobiopsia guidata da lesioni palpabili
  - Per biopsia percutanea stereotassica da lesioni non palpabili

Ciascun esame dovrà pervenire secondo modalità predefinite tra il Medico prelevatore e il Servizio di Anatomia Patologica referente, nei tempi più brevi e previa adeguata fissazione dei preparati, unitamente al modulo di richiesta, riportante i dati anagrafici, precedenti anamnestici rilevanti (neoplastici e non, mammari ed extra-mammari), i riscontri clinico-strumentali rilevanti ai fini dell'indagine, il consenso all'esecuzione dell'analisi e all'eventuale ritiro del referto da parte di terzi delegati (secondo termini di legge) o alla consegna di copia dello stesso all'U.O. ove il prelievo è stato eseguito, nonché idonea impegnativa del S.S.N. per le corrispondenti prestazioni richieste. Nel caso di adozione di sistemi informatici per la compilazione/inoltro della richiesta, il Medico richiedente dovrà farsi carico di inserire, sotto la propria personale responsabilità, tutti i dati utili e necessari ai fini della definizione della lesione, con particolare riferimento alla sede e alla lateralità.

Nel caso di esami diagnostici effettuati su pazienti candidabili a eventuale terapia neoadiuvante (chiaramente identificate per tali nella richiesta), gli stessi comprenderanno la definizione dei

parametri prognostico-predittivi (recettori per estrogeni e per il progesterone, Ki67 e status di Her2/neu) utili ai fini della successiva programmazione terapeutica da parte del Team multidisciplinare. La definizione dei parametri prognostico-predittivi dovrà essere comunque sempre effettuata almeno *su campioni bioptici da lesioni di dimensioni ≤1 cm.*

L'U.O. di Anatomia patologica dovrà garantire il rilascio del referto nei tempi più brevi, comunque non superiori a 10 giorni lavorativi (compresa la caratterizzazione biologica – *vedi seguito*), ai fini della programmazione del successivo iter terapeutico. Il referto dovrà riportare il giudizio diagnostico conclusivo secondo le modalità indicate dalle Linee Guida internazionali (C1-5 per citologici e B1-5 per istologici)

Esami intra-operatori

Constano di:

- Esami citopatologici
  - Per apposizione
- Esami istopatologici
  - Previa criopreservazione

Ciascun esame dovrà pervenire secondo modalità prestabilite (per giorno, ora e modalità di esecuzione) tra il Chirurgo prelevatore e il Servizio di Anatomia Patologica referente, nei tempi più brevi e con invio a fresco del campione, unitamente al modulo di richiesta (vedi prec.). L'U.O. di Anatomia patologica dovrà garantire il rilascio del referto temporaneo (comunicato anche telefonicamente) nei tempi più brevi, comunque non superiori a 40'. I risultati dell'esame intraoperatorio, comprensivi della data, dell'ora e del nominativo a cui l'esito è stato comunicato, nonché dell'esame macroscopico dettagliato di quanto pervenuto, dovranno essere comunque inclusi nel successivo referto relativo all'esame di preparati definitivi.

Esami post-operatori

Constano di:

- Esami istopatologici
  - Previa adeguata e tempestiva fissazione
- Caratterizzazione biologica
  - Per sole neoplasie maligne

Ciascun esame dovrà pervenire secondo modalità predefinite tra il Chirurgo prelevatore e il Servizio di Anatomia Patologica referente, nei tempi più brevi e previa adeguata fissazione dei preparati. A tal riguardo, il Chirurgo dovrà garantire tempi di ischemia fredda non superiori a 30', nonché la più rapida immersione in fissativo. Nel caso di invio previsto del campione operatorio in tempi successivi (>6h) all'asportazione, il Chirurgo dovrà concordare con il Patologo referente modalità di congrua penetrazione del fissativo nel campione (es. a mezzo di incisioni mirate che non alterino la morfologia della lesione ed i suoi rapporti topografici) unitamente al modulo di richiesta (vedi prec.). L'U.O. di Anatomia patologica dovrà garantire il rilascio del referto nei tempi più brevi, comunque non superiori a 8 giorni lavorativi (12 giorni per casi che richiedono caratterizzazione biologica – *vedi seguito*), ai fini della programmazione del successivo iter terapeutico. Il referto dovrà riportare, in caso di neoplasia maligna, i seguenti elementi:

- Dati macroscopici della neoplasia (tipologia di campione, numero, dimensione, sede, distanza della neoplasia dai margini identificati da repere, corrispondenza dei margini chinati)
- Eventuali estensive alterazioni da inadeguata preservazione, da fotocoagulazione e/o da pregresse terapie sistemiche, che interferiscano con l'interpretazione morfologica, con la determinazione dell'istotipo e/o del grado e/o dei parametri prognostico-predittivi
- Istotipo (non speciale e/o istotipi speciali ed eventuale reciproca prevalenza in %)
- Grado istologico (sec. Elston-Ellis mod.)
- Presenza/assenza di invasione vascolare (focale/estesa)
- Presenza di componente in situ (focale = <50%, estesa = 50-75%, prevalente = >75%) ed eventuale presenza di necrosi
- Presenza di invasione perineurale
- Stato dei margini di resezione (per chirurgia conservativa) chinati, della cute, del capezzolo (se asportato) e della fascia del muscolo pettorale
- Eventuali rilevanti lesioni associate
- Numero di linfonodi isolati e numero (dimensione per micro-) di metastasi riscontrate
- Stadiazione pTNM (2017) (comprensiva di sub-classificatori: y, r, *is, m, sn, mic*)
- Parametri prognostico-predittivi:
    - Recettori per estrogeni*
    - Recettori per il progesterone*
    - Frazione di cellule neoplastiche proliferanti**
    - Status di Her2/neu***
    - Eventuali ulteriori test molecolari validati****

*Espressi come percentuale di nuclei di cellule neoplastiche marcate
** Espressa come percentuale media di nuclei di cellule neoplastiche marcate in 3 separati HPF
*** Determinato con metodo immunoistochimico o di ibridazione molecolare e riportato come *Score* sec. Linee Guida ASCO/CAP 2018
****Previa richiesta del Curante o su indicazione del Team multidisciplinare, da effettuarsi presso Servizi di riferimento di Anatomia Patologica Hub/spoke

N.B.: Se consentito in ragione della tempistica, esame macro- e micro-scopico, parametri prognostico-predittivi ed esame del linfonodo sentinella devono confluire in un unico referto, firmato comunque dal Patologo referente e, se del caso, da eventuale altro personale Sanitario che ha contribuito alle valutazioni.

4.2 Esame del linfonodo sentinella

Consiste nell'esame istopatologico del linfonodo identificato con apposito tracciante (vitale o radiomarcato) in paziente con diagnosi di carcinoma invasivo ovvero, in casi selezionati, di neoplasia in situ ad alto rischio (per dimensioni e grado).

Sono eleggibili all'esame le pazienti candidate a terapia neoadiuvante (secondo indicazioni del team multidisciplinare) o a chirurgia, con esame clinico-strumentale negativo per metastasi linfonodale o sospetto, previo accertamento con citologia agoaspirativa, con esito negativo per neoplasia.
Non sono eleggibili all'esame pazienti con:

- carcinoma infiammatorio e/o mastite carcinomatosa
- neoplasia T3-4 (previa discussione multidisciplinare)

Il linfonodo prelevato dev'essere inviato entro 10' dal prelievo al Servizio di Anatomia Patologica di riferimento, secondo le modalità di preservazione adeguate alle successive procedure analitiche.

L'esame può essere condotto secondo una delle seguenti modalità, predefinite per ciascun centro, previo esame e conseguente descrizione macroscopica dettagliata del campione pervenuto:

1. Intraoperatoria, su linfonodo non fissato, previo congelamento e taglio consecutivo di sezioni dello spessore di 5 micrometri, a intervalli di 100 micrometri, sino a esaurimento del campione, colorate con Ematossilina-Eosina. Le sezioni residue tra gli intervalli di taglio dovranno essere conservate per eventuali colorazioni immunoistochimiche, se necessarie; discrezionalmente, il patologo referente potrà giovarsi dell'esame di preparati citologici, allestiti per apposizione
2. Analisi molecolare con metodo OSNA (One Step Nucleic Acid Hybridization), su linfonodo non fissato, fatto pervenire in condizioni refrigerate nel più breve intervallo possibile
3. Esame su preparati fissati e inclusi con modalità standard, previo taglio consecutivo di sezioni dello spessore di 5mm, a intervalli di 100 mm, sino a esaurimento del campione, colorate con Ematossilina-Eosina. Le sezioni residue tra gli intervalli di taglio dovranno essere conservate per eventuali colorazioni immunoistochimiche.

Il corrispondente referto diagnostico deve indicare le modalità di esecuzione dell'esame, il numero e la dimensione del/i linfonodo/i esaminato/i, l'esito dello stesso e, in caso di riscontro di metastasi, l'estensione massima (in mm. o in numero di copie di mRNA) della stessa.

Nel caso di analisi effettuate con metodo molecolare esperite da personale non specialista in Anatomia Patologica, il referto dev'essere firmato dal responsabile dell'analisi congiuntamente con il Patologo che ha effettuato l'esame macroscopico.

5. DEFINIZIONE DEL PERCORSO CHIRURGICO

Il percorso chirurgico prevede **quattro fasi principali**, sequenziali, in ognuna delle quali sono identificate competenze specifiche.

FASE 1: RECLUTAMENTO

Le pazienti affette da patologia mammaria possono accedere ai servizi della struttura di riferimento per gli accertamenti diagnostici e per i relativi percorsi terapeutici transitando attraverso le seguenti strutture:

1. Senologia Diagnostica
2. Ambulatorio di Chirurgia Senologica. Nell'U.O. di Chirurgia Senologica accedono diverse tipologie di pazienti affette da patologia mammaria
   a. **Presentazione spontanea** su indicazione del medico curante
   b. **Diagnostiche Senologiche extra-aziendali:** con diagnosi accertata o sospetta di patologia mammaria maligna e in alcuni casi di patologia benigna
   c. **Diagnostica Senologica Aziendale**
   d. **Oncologia Medica** per prima visita o per rivalutazione dopo terapia Neoadiuvante

A) **Le pazienti con accesso diretto,** prenotatesi personalmente chiamando un numero telefonico, accedono all'ambulatorio di Chirurgia Senologica con una richiesta di prima visita di Chirurgia Senologica e la documentazione diagnostica in proprio possesso.

Un Chirurgo Senologo ed una Breast Nurse registrano l'impegnativa, compilano la scheda personale (per patologia benigna) o la cartella clinica (per patologia dubbia o neoplastica) in tutte le sue parti anamnestiche, prendono visione della documentazione allegandone copia in cartella clinica, visitano la paziente, somministrano l'informativa al trattamento dei dati sensibili, attivano l'esenzione per patologia laddove possibile.

Il **Chirurgo Senologo** prepara quindi una scheda riassuntiva del caso da presentare alla Breast Unit (meeting multidisciplinare di patologia) in caso di paziente non immediatamente operabile. Il meeting multidisciplinare si svolge una volta alla settimana alla presenza di un Radiologo Senologo, un Anatomo-Patologo, un Oncologo Medico, un Radioterapista, una Breast Nurse e una Psiconcologa (quando necessario un Chirurgo Plastico Ricostruttivo), una segretaria/care manager.

La Breast Nurse prende in carico la paziente rappresentandone il punto di riferimento sia nella fase della chirurgia oncologica sia nelle successive eventuali fasi della chirurgia ricostruttiva, organizzando tutti gli esami e le visite specialistiche necessarie per la programmazione dell'intervento, della stadiazione di malattia, il proseguimento dell'iter terapeutico in oncologia e radioterapia.

Lo/a Psico-oncologo/a garantisce adeguato supporto psicologico in tutte le fasi del percorso terapeutico prima, durante e dopo la degenza in reparto ed in particolare il giorno della comunicazione del programma chirurgico ed i giorni antecedente e successivo all'intervento.

Il/la Data Manager, quando regolarmente inserito/a nel percorso, inserisce i dati di tutte le pazienti operate per carcinoma mammario in un database (SQTM/QT breast etc.)
Nel M.D.M. le pazienti saranno affidate ai Radiologi Senologi in caso di necessità di ulteriori procedure diagnostiche (RM, agobiopsia etc.) o agli Oncologi Medici se selezionate per terapia medica neoadiuvante, o avviate al percorso chirurgico.

Tutte le pazienti presentate nel M.D.M. immediatamente operabili vengono convocate telefonicamente c/o l'ambulatorio di Chirurgia Senologica entro 3-5 giorni per l'apertura della cartella clinica, l'inserimento nella lista d'attesa e la programmazione degli esami preoperatori. La lista d'attesa si basa su criteri principalmente cronologici, ma anche clinici ed anagrafici.

FASE 2: RICOVERO

Le pazienti che devono essere sottoposte alla biopsia del linfonodo sentinella si ricoverano il giorno precedente l'intervento. La Breast Nurse verifica che la paziente abbia portato con sé tutta la documentazione anagrafica e medica oltre all'occorrente per il ricovero che viene dettagliato su uno stampato consegnato al momento della prenotazione. La Breast Nurse compila la cartella infermieristica. Il Chirurgo Senologo compila la cartella clinica nelle sue componenti necessarie, visita nuovamente la paziente marcando la mammella da operare e la posizione della patologia, acquisisce il consenso informato all'intervento, già discusso nelle fasi preliminari, ed all'inserimento in eventuali studi clinici a cui l'U.O. partecipa. Nel corso della prima giornata di ricovero, la paziente

completa gli esami ematochimici e di stadiazione, la eventuale rivalutazione o reperage prechirurgico da parte del Radiologo senologo, incontra lo/a Psico-oncologo/a e viene inviata in Medicina Nucleare per la linfoscintigrafia viene valutata dall'anestesista. Infine la Breast Nurse fornisce alla paziente tulle le raccomandazioni per il giorno successivo (rispetto del digiuno, assunzione di farmaci, depilazione e igiene personale) ed ai parenti informazioni circa gli orari dell'intervento e le modalità di accesso al reparto.
Le pazienti che non devono effettuare la biopsia del linfonodo sentinella seguono la stessa procedura ad eccezione dell'accesso alla Medicina Nucleare.

FASE 3: INTERVENTO

Il giorno dell'intervento chirurgico la paziente viene preparata dalle infermiere di reparto che verificano la correttezza delle procedure pre-chirurgiche e compilano la corrispondente check list firmandola. La paziente viene quindi prelevata e accompagnata in sala operatoria corredata di cartella clinica.

In sala operatoria la paziente viene accolta da una infermiera del blocco operatorio e da una infermiera del Servizio di Anestesia che procedono alle proprie fasi di verifica compilando la corrispettiva check list e procedendo alle manovre pre-anestesiologiche e pre-chirurgiche.

Il Chirurgo Senologo verifica la correttezza delle procedure (completezza della cartella clinica incluso il consenso informato, preparazione della paziente, marcatura del lato da operare e localizzazione della lesione da asportare, disegno della ricostruzione quando contemplata), compila l'apposita sezione della check list, quindi affida la paziente all'Anestesista.

Dimissioni
La dimissione delle pazienti ricoverate in Day Surgery (DS) o Day Service (DS) avviene in giornata dopo controllo dei vari parametri e della medicazione.

La dimissione delle degenti in ricovero ordinario (RO) avviene con la medicazione e la compilazione di una lettera di dimissione per il Medico di Medicina Generale.

Sia per le pazienti in DS che in RO verrà compilata la lettera di dimissione nella quale sarà specificata la terapia domiciliare, le date e gli orari delle medicazioni successive. Viene fornito un recapito telefonico cui rivolgersi, negli orari previsti, per ogni problema che dovesse insorgere. Per le medicazioni di controllo eseguite entro i 30 giorni dalla dimissione, la paziente non deve munirsi di impegnativa (prestazioni associate al ricovero). Una volta pronto l'esame istologico, il Senologo porta il caso in discussione al Team (riunione settimanale). La decisione sul prosieguo terapeutico (sia in termini di modalità che di tempistica) viene presa collegialmente sulla base dei dati definitivi (estensione del tumore, grading istologico, stato recettoriale).

6. MEDICINA NUCLEARE

6.1 Linfonodo Sentinella (LNS)

Identificazione, prelievo ed esame del LNS

Razionale e motivazioni

Nell'approccio chirurgico al carcinoma della mammella in cui è prevista la mastectomia o la quadrantectomia, l'interessamento linfonodale al momento della diagnosi è di circa il 30-50% delle pazienti e scende al 10% per neoplasie di diametro inferiore al centimetro.

Lo studio del linfonodo sentinella è utilizzato nelle donne con cavo ascellare clinicamente ed ecograficamente negativo o nelle pazienti con linfonodi clinicamente sospetti ma con citologia negativa.

Non vengono candidate alla biopsia del linfonodo sentinella (BLS) le pazienti affette da mastite carcinomatosa (o carcinoma infiammatorio) e quelle con esame citologico positivo dopo agoaspirato linfonodale percutaneo.

Nelle pazienti candidate a terapia neoadiuvante, la BLS può essere eseguita prima della terapia neoadiuvante o al momento della chirurgia definitiva. La strategia relativa al momento di esecuzione del linfonodo sentinella va discussa sia nel M.D.M. che con la paziente.

In caso di sospetto clinico e/o strumentale, si deve procedere ad accertamento citologico/istologico del linfonodo. Sia per i pazienti sottoposti a chirurgia in prima battuta sia per i pazienti che hanno intrapreso terapia neoadiuvante seguita da chirurgia, il caso deve essere nuovamente discusso al meeting interdisciplinare dopo l'intervento.

Nella presa in carico della paziente per la quale sia prevista la biopsia del LNS, il chirurgo programma con il Medico Nucleare la linfoscintigrafia preoperatoria.

La linfoscintigrafia per la ricerca del linfonodo sentinella risulta essere fondamentale per valutare l'interessamento metastatico linfonodale, e selezionare le pazienti da sottoporre a linfoadenectomia ascellare, in quanto consente di valutare le vie di drenaggio linfatico di una lesione mammaria per determinarne i distretti linfonodali di competenza e, nell'ambito di questi, individuare il linfonodo "sentinella".

Indicazioni

1) Carcinoma infiltrante, N0 clinico e strumentale T1, T2.
2) T3, T4 solo dopo previa discussione multidisciplinare.
3) Tumori multicentrici; N.B. il tasso di positività linfonodale nei carcinomi multicentrici è più elevato rispetto a tumori unicentrici di analoghe dimensioni.
4) Prima o dopo chemioterapia neoadiuvante se N0, previa discussione multidisciplinare.
5) In caso di pregresso intervento mammario maggiore solo se la sede del pregresso intervento non sia interposta tra il tumore e l'ascella.
6) Nel carcinoma duttale in situ nelle forme ad alto rischio per grado, dimensioni e palpabilità.

Controindicazioni

- Carcinoma infiammatorio.

Esame del LNS

Il linfonodo sentinella viene prelevato all'inizio dell'intervento chirurgico, posto in un contenitore o in una provetta sterile e inviato al laboratorio di Anatomia Patologica. In caso di esame biomolecolare con metodo OSNA (One Step Nuclei acid Amplification), la provetta con il linfonodo deve essere a sua volta posta in un contenitore termico con ghiaccio e inviato nel più breve tempo possibile in Anatomia Patologica.
Nei casi di carcinoma duttale in situ in cui sia richiesto l'esame del linfonodo sentinella questo va eseguito preferibilmente con metodica istologica.

7. CHIRURGIA PLASTICA RICOSTRUTTIVA

La ricostruzione mammaria ha il fine di ricostruire, dopo intervento chirurgico demolitivo per neoplasia mammaria, una neo-mammella esteticamente ottimale e simmetrica alla controlaterale. L'intervento di ricostruzione mammaria va interpretato come momento integrante dell'iter terapeutico del carcinoma mammario.
È stato scientificamente dimostrato che l'intervento di ricostruzione mammaria non peggiora in alcun modo la prognosi del tumore della mammella, ma che al contrario, se correttamente eseguito, può avere influenza positiva sull'equilibrio psicologico, sulle difese immunitarie e sulla qualità di vita della paziente.
La ricostruzione mammaria dovrebbe essere effettuata con modalità multidisciplinare coinvolgendo, ove presenti, chirurghi esperti in Chirurgia Plastica e Ricostruttiva.

7.1 Prima visita presso l'ambulatorio di Chirurgia Plastica e Ricostruttiva

L'iter ricostruttivo ha inizio con la prima visita che viene effettuata presso un ambulatorio dedicato di Chirurgia Plastica. La modalità di accesso a tale ambulatorio è diversa a seconda che la ricostruzione mammaria debba avvenire contestualmente all'intervento di asportazione del tumore (ricostruzione immediata) o a distanza di tempo dallo stesso (ricostruzione differita). Infatti, nel caso di ricostruzione mammaria differita, la paziente accede all'ambulatorio di Chirurgia Plastica per la prima visita con richiesta del MMG previa prenotazione della stessa tramite CUP. Invece, nel caso della ricostruzione mammaria immediata, la paziente viene inviata in genere dal Chirurgo Senologo. Durante la prima visita le pazienti che afferiscono all'ambulatorio vengono informate sul timing ricostruttivo e sulle diverse possibilità ricostruttive.

La scelta della tecnica ricostruttiva ottimale per ciascuna paziente tiene conto di una serie di fattori che vengono presi in considerazione durante la prima visita. Tra questi:

- caratteristiche del tumore (tipo, sede e dimensione)
- caratteristiche della mammella (forma, volume, dimensione, ptosi). In particolare riguardo alle dimensioni della mammella distinguiamo per praticità mammelle a dimensione piccole o medio/piccole (corrispondenti alla coppa A/B) e mammelle medio-grandi o grandi (corrispondenti alla coppa C/D o superiore)
- tipo di difetto residuo alla rimozione del tumore: asportazione limitata al tumore (tumorectomia) o ad un quadrante (quadrantectomia) della mammella, asportazione di tutta la mammella (mastectomia), risparmio dell'involucro cutaneo, conservazione del complesso areola-capezzolo (CAC), etc.

- timing della ricostruzione (immediata o differita)
- disponibilità di tessuti autologhi (lembi, tessuto adiposo)
- caratteristiche fisiche e condizioni generali della paziente, eventuali comorbidità, pregressi trattamenti medici e/o chirurgici
- desiderio e scelta della paziente (es. rifiuto delle protesi e/o di cicatrici aggiuntive, rifiuto di interventi complessi, disponibilità all'adeguamento della mammella controlaterale etc.)
- terapie adiuvanti previste (ove possibile).

7.2 Timing della ricostruzione mammaria: ricostruzione immediata versus ricostruzione differita

La ricostruzione mammaria, come accennato, può essere immediata o differita: si parla di ricostruzione immediata qualora questa venga effettuata contestualmente all'intervento di asportazione del tumore (es. mastectomia o quadrantectomia) e di ricostruzione differita quando viene eseguita a distanza di tempo dallo stesso.

La ricostruzione immediata, salvo specifiche controindicazioni, deve essere considerata sempre l'opzione chirurgica principale in quanto offre alle pazienti vantaggi estetici e psicologici (es. preservazione dell'immagine corporea della femminilità), senza influenzare la storia naturale della malattia né interferire con il follow up oncologico. In questo caso la corretta integrazione fra Chirurgo Senologo e Chirurgo Plastico consente l'esecuzione di interventi mirati a garantire la radicalità oncologica unita ad un soddisfacente risultato estetico.

Il differimento dell'intervento ricostruttivo viene consigliato solo in caso di pazienti in condizioni generali scadenti, con elevato rischio operatorio e di complicanze post-operatorie ed in pazienti con carcinoma in stadio avanzato o con mastite carcinomatosa infiammatoria, per permettere quanto prima l'inizio delle terapie adiuvanti.

La necessità di radioterapia adiuvante spesso si palesa solo dopo l'esame istologico definitivo: sono ben noti gli effetti avversi della radioterapia sul risultato estetico della ricostruzione, sia essa protesica che con tessuti autologhi, sebbene decisamente peggiori nella ricostruzione protesica.

In caso di dubbio, previa discussione del caso nel Team Multidisciplinare e una chiara discussione con la paziente anche in relazione ai rischi di sequele in caso di radioterapia adiuvante, una valida opzione può essere la cosiddetta ricostruzione immediata-differita, che consiste nel posizionamento di un espansore al momento della mastectomia, differendo la scelta della tecnica ricostruttiva definitiva dopo il risultato dell'esame istologico.
Una volta stabilito il timing ricostruttivo, si procede alla scelta della tecnica più adeguata.

7.3 Tecniche chirurgiche di ricostruzione mammaria

Le tecniche chirurgiche di ricostruzione mammaria possono essere raggruppate essenzialmente in 3 tipi:

1. Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di tessuti autologhi
2. Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di presidi protesici
3. Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di protesi e di tessuti autologhi insieme

4. Tecniche chirurgiche che prevedono l'utilizzo di protesi mammarie e di membrane

7.4 La ricostruzione post chirurgia conservativa

Un cenno a parte merita la ricostruzione mammaria volta a ricostruire difetti residuati alla chirurgia oncologica conservativa (tumorectomia, quadrantectomia). Anche per questo tipo di ricostruzione valgono i concetti generali sopra esposti. Infatti, anche in questo caso la ricostruzione mammaria può essere immediata o differita, tuttavia, ancora più che in caso di mastectomia, è auspicabile che l'intervento ricostruttivo sia realizzato contestualmente all'intervento demolitivo per ottenere un risultato ottimale. Infatti, nella ricostruzione differita, la presenza degli esiti cicatriziali, la probabile distorsione del complesso areola-capezzolo, nonché gli esiti da radioterapia a cui la paziente sarà stata inevitabilmente sottoposta, renderebbero più indaginoso l'intervento ricostruttivo e comprometterebbero il risultato estetico finale.
Quanto alle tecniche ricostruttive, anche in questo caso esse si basano sull'uso di impianti protesici o sull'utilizzo di tessuti autologhi.

7.5 Adeguamento della mammella controlaterale

Spesso, per ottenere una buona simmetria tra la mammella ricostruita e la controlaterale, sia in seguito a mastectomia che dopo intervento conservativo, si rende necessario intervenire anche sulla mammella sana. Si parla in generale di procedure di "adeguamento" della mammella sana a quella ricostruita. Tale procedura può essere eseguita sia contestualmente all'intervento demolitivo e alla ricostruzione immediata, sia in un secondo tempo, a stabilizzazione avvenuta.

7.6 Ricostruzione del complesso Areola-capezzolo

La ricostruzione del complesso areola-capezzolo è il passaggio finale della ricostruzione mammaria e contribuisce ad ottimizzarne il risultato estetico. Le varie tecniche chirurgiche proposte prevedono la mobilizzazione di lembi locali per la ricostruzione del capezzolo (es. star flap o arrow flap) e l'innesto di cute generalmente prelevata dall'inguine o in alternativa il tatuaggio per la ricostruzione dell'areola.

7.7 Follow-up delle pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria

Le pazienti sottoposte a ricostruzione mammaria vengono periodicamente controllate presso gli ambulatori di Chirurgia Plastica. I controlli sono sempre contestualmente clinici e fotografici. Le mammografie ed ecografie mammarie eseguite dalle pazienti per il follow up oncologico vengono regolarmente prese in visione. Talora vengono prescritti alle pazienti esami aggiuntivi (es. ecografia in caso di sospetto clinico di complicanze come sieroma o ematoma oppure la RMN per controllare lo stato di una protesi impiantata in caso di sospetto di rottura).

8. TERAPIA NEOADIUVANTE E ADIUVANTE

8.1 Esami richiesti per la stadiazione

Una stadiazione pre-operatoria con esami strumentali, non è raccomandata in assenza di sintomi e/o segni di malattia sistemica nelle pazienti a basso rischio di recidiva (N-).

Nelle pazienti a più alto rischio di recidiva (alto N, T3-T4, ≥ T3N1M0) o con segni clinici o di laboratorio sospetti per la presenza di localizzazioni secondarie, è indicata una stadiazione biochimica e strumentale completa con marcatori tumorali (CEA, CA15.3), TAC total body, scintigrafia ossea.

8.2 Terapia neoadiuvante

Si intende il trattamento sistemico del carcinoma mammario prima della terapia chirurgica potenzialmente radicale. Il trattamento consiste nella chemioterapia associata o meno alla terapia biologica in funzione del sottogruppo di appartenenza del tumore mammario.

La terapia neoadiuvante con endocrinoterapia è una modalità di trattamento prevista da riservare ad alcuni sottogruppi di malattia endocrino-sensibile e nei casi identificati come nello Special Article AIOM per emergenza Covid-19 del 25.04.2020 "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19" (all. 1).

8.2.1 Criteri di selezione della paziente

Carcinoma mammario localmente avanzato (stadio IIB-IIIC): indipendentemente dal sottotipo di tumore mammario sono ideali candidate al trattamento preoperatorio perché nella maggior parte dei casi non suscettibili di chirurgia conservativa e perché il rischio di recidiva giustifica un programma di chemioterapia sistemica.

Carcinoma mammario in stadio iniziale (I o IIA): le pazienti con stadio iniziale possono essere candidate a trattamento preoperatorio dopo discussione multidisciplinare nei seguenti casi:

- qualora la chirurgia conservativa non sia proponibile (elevato rapporto tumore/ mammella o se l'esito cosmetico atteso sia subottimale a causa di una particolare localizzazione tumorale)

- se appartenenti alla categoria di tumore triplo negativo o HER-2 positivo, sottogruppi molto chemiosensibili e che di norma sarebbero comunque candidate ad un trattamento postoperatorio

- carcinoma mammario HR+/Her-2 negativo, basso ki67: ruolo meno chiaro della neoadiuvante negli studi rispetto alla sola terapia ormonale.

Il trattamento endocrino preoperatorio può essere riservato alle pazienti non candidabili alla chemioterapia e fortemente endocrino-responsive o alle pazienti anziane *frail*. Sebbene non sia stato identificato uno standard nella durata della terapia endocrina neoadiuvante, gli studi suggeriscono una durata di almeno 4-6 mesi con monitoraggio frequente della risposta clinica e approccio chirurgico nel caso in cui insorgessero segni di progressione.

8.2.2 Esami strumentali al basale pretrattamento neoadiuvante

- agobiopsia mammaria e agoaspirato/biopsia dei linfonodi ascellari se clinicamente o ecograficamente sospetti, per la determinazione delle caratteristiche istopatologiche, dello stato dei recettori ormonali, HER-2 e Ki67. Raccomandato il posizionamento di clips

radiopache intratumorali o reperi dermatografici di superficie per facilitare la successiva chirurgia, specialmente quando è attesa una significativa eradicazione/riduzione della massa tumorale.

- **Imaging**: ecografia e mammografia sono esami sufficienti.
  In aggiunta agli esami radiologici di primo livello, la RMN rappresenta lo strumento più idoneo per la valutazione nelle pazienti sottoposte a trattamento preoperatorio, poiché fornisce informazioni aggiuntive necessarie nei casi di malattia multicentrica, specie nella mammella densa alla mammografia, in casi di coinvolgimento dei linfonodi della catena mammaria interna, di invasione dei muscoli della parete toracica, oltre a dare informazioni aggiuntive necessarie nei casi di malattia multicentrica, mammella densa all'RX mammografia, in casi di linfonodi della catena mammaria interna, invasione dei muscoli della parete toracica; la RMN è mandatoria se la paziente presenta mutazione del BRCA1/2 e nelle diagnosi di carcinoma lobulare.
- Stadiazione di malattia per la ricerca di eventuali metastasi a distanza: nei casi in stadio clinico I o II non è necessario procedere con esami strumentali mentre risulta necessario lo staging nei casi III o nei casi di carcinoma infiammatorio o nei pazienti con sintomi clinici sospetti.

8.2.3 Criteri di selezione dei regimi di trattamento preoperatori

I regimi chemioterapici utilizzati nel contesto adiuvante sono efficaci anche come trattamenti neoadiuvanti.
Nelle donne con carcinoma mammario triplo negativo e BRCA positivo l'aggiunta del platino ad uno schema standard di trattamento dovrebbe essere preso in considerazione.

8.2.4 Procedure post trattamento medico neoadiuvante

La chirurgia mammaria al termine del trattamento neoadiuvante dovrà essere programmata entro 3-8 settimane dal termine della terapia sistemica.
Sono raccomandati l'esame fisico, l'ecografia ascellare e mammaria e/o la mammografia.
La RMN mammaria è utile nei casi in cui il tumore non fosse stato ben visualizzato o se non disponibile alla valutazione basale o per una migliore definizione dell'estensione di malattia post-trattamento. Sono raccomandati l'esame clinico, la mammografia, l'ecografia mammaria e ascellare e la RMN (o CESM in alternativa). Nelle pazienti in cui è stata posta l'indicazione a eseguire test genetico per mutazione BRCA, l'esito del test, se non già noto, dovrà essere disponibile al momento della pianificazione chirurgica.
La terapia endocrina adiuvante è indicata in presenza di espressione dei recettori ormonali (HR+) su campione bioptico pretrattamento.
La radioterapia è indicata dopo la chirurgia mammaria sulla base delle caratteristiche cliniche iniziali del tumore (cT e cN) e delle informazioni acquisite dopo l'intervento chirurgico.

8.3 Terapie sistemiche adiuvanti

Le terapie sistemiche adiuvanti hanno lo scopo di ridurre il rischio di recidiva in pazienti che sono state operate radicalmente e quindi sono libere da malattia. Le evidenze scientifiche derivanti dalle metanalisi periodiche dell'EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group) hanno dimostrato una riduzione significativa del rischio di recidiva e di morte con la polichemioterapia, la terapia endocrina e la terapia con farmaci anti-HER-2.

8.3.1 Criteri di scelta del trattamento

L'indicazione ai trattamenti sistemici viene posta sulla base di parametri clinico-patologici e biologici che permettono di stimare il rischio di recidiva (fattori prognostici) e/o di predire la risposta alle terapie (fattori predittivi). I parametri biologici rivestono un ruolo sia predittivo che prognostico. Altri fattori da considerare nel processo decisionale fanno riferimento alle comorbidità della paziente e alle preferenze della stessa. I criteri di massima di indicazione al trattamento sono di tipo clinico, biologico e patologico: età, stadio TNM, presenza di recettori ormonali, HER2, grading, Ki67, istotipo e, qualora disponibili, i profili di espressione genica. I fattori prognostici non devono essere analizzati singolarmente ma integrati tra di loro.
È importante che la chemioterapia venga iniziata non appena la paziente abbia completato il percorso operatorio e comunque entro e non oltre 90 giorni dall'intervento, specie nei tumori triplo negativi, dal momento che un ulteriore ritardo potrebbe avere un effetto detrimentale sulla prognosi.

Si può decidere di non somministrare alcun trattamento adiuvante nei tumori microinvasivi e nei pT1a se pN0, in base ai fattori biologici favorevoli associati (G1, bassi livelli di Ki-67 ed alti livelli di ER), età (avanzata) della paziente e presenza di comorbidità. Un altro fattore da considerare è l'istologia; i tumori ad istologia tubulare/cribriforme, mucinosa o papillare, a prognosi migliore rispetto ai duttali, soprattutto se pN0, possono essere trattati con la sola terapia ormonale e possono anche non ricevere alcun trattamento adiuvante se pN0 e pT<1cm.

Il carcinoma lobulare infiltrante, che rappresenta il 5-15% di tutti i tumori della mammella, sembrerebbe essere meno responsivo ai trattamenti chemioterapici, come indicato da studi in neoadiuvante dove la risposta completa patologica è risultata inferiore. La rara variante pleomorfa del carcinoma lobulare ha un decorso clinico più aggressivo della variante classica e dovrebbe essere trattata in accordo alle caratteristiche biologiche in maniera sovrapponibile al carcinoma duttale infiltrante. Va considerata la chemioterapia nei tumori lobulari in aggiunta alla ormonoterapia quando associata ad elevato rischio di ripresa sulla base del T (pT3/pT4) e dell'N (pN2/pN3).

8.3.2 Tipologia di trattamento

Per gli schemi di polichemioterapia di terza generazione contenenti taxani il confronto tra gli studi ha mostrato una preferenza per la somministrazione sequenziale dopo antracicline.

8.3.3 Terapia adiuvante con agenti anti-HER2

Nelle pazienti con carcinoma mammario operato HER2-positivo candidate a chemioterapia adiuvante, in aggiunta alla chemioterapia deve essere preso in considerazione il trastuzumab, anticorpo monoclonale per il dominio extracellulare di HER2.
I dodici mesi rappresentano al momento la durata ottimale del trattamento con trastuzumab.

8.3.4 Ormonoterapia adiuvante

L'ormonoterapia è indicata per le pazienti con tumore ormonoresponsivo intendendo con ciò la presenza almeno della ER oppure della PGR positività superiore all'1%; nessuna indicazione nei tumori con recettori ormonali negativi. Nei tumori microinvasivi l'eventuale prescrizione di ormonoterapia deve basarsi sulla determinazione dei recettori ormonali nella componente invasiva. La scelta del tipo e della durata della terapia ormonale deve tenere conto dello stato premenopausale o postmenopausale della paziente e del rischio di recidiva.

Nel caso di indicazione a chemioterapia + ormonoterapia, quest'ultima viene generalmente iniziata al completamento della chemioterapia.

9 RADIOTERAPIA

La radioterapia nella maggioranza dei casi di tumore mammario segue la chirurgia o la chemioterapia dopo chirurgia. Si raccomanda nelle discussioni multidisciplinari di avviare precocemente le pazienti al percorso radioterapico per poter rispettare i tempi di esecuzione del trattamento non oltre la ventesima settimana dalla chirurgia in assenza di percorso chemioterapico e non oltre le 4-6 settimane dalla fine della chemioterapia se questa è inclusa nel management della malattia della paziente.

La radioterapia nel caso di necessità di chemioterapia adiuvante alla chirurgia segue quest'ultima in quanto i regimi con antracicline e taxani controindicano una concomitanza per evitare l'incidenza maggiore di tossicità cardiache, polmonari e cutanee.

Ci sono particolari situazioni in cui è controindicata in maniera assoluta o relativa come la gravidanza, l'impossibilità a mantenere la posizione di trattamento, malattie del collagene in fase attiva o particolari cardiopatie e o pneumopatie o pregressa radioterapia sulla regione di interesse.

Inoltre particolari attenzioni vanno poste alle pazienti portatrici di pace maker (IDP) o defibrillatore (ICD) in quanto la loro posizione in regione sottoclaveare comporta una possibilità di raggiungere una dose oltre la soglia di danneggiamento del dispositivo che diventa pericolosa se il pz è dipendente dallo stesso.

Si mettono in atto delle misure per ridurre al minimo la dose e si collabora con il cardiologo per monitorare il pz prima, durante e dopo la seduta radioterapica.

È fortemente raccomandato non superare la dose totale di 2 Gy all' IDP, e di 1 Gy per l'ICD.

9.1 CARCINOMA NON INFILTRANTE

9.1.1 Carcinoma lobulare in situ

Non indicazioni alla radioterapia complementare dopo biopsia o escissione chirurgica sia nel carcinoma in situ nella variante lobulare classica che in quella pleomorfa.

9.1.2 Carcinoma duttale in situ (DCIS)

La **radioterapia sull'intera ghiandola mammaria residua (WBI) dopo terapia chirurgica conservativa** sia nel DCIS ad alto/intermedio grado sia nel DCIS a basso grado è indicata anche se con percentuali di riduzione del rischio di recidiva locale diverse (del 15,2% rispetto alla sola chirurgia in quello ad alto/intermedio grado e di 5,8% in quello a basso grado).

Il frazionamento è quello standard con dose totale di 50 Gy e dose frazione di 2 Gy al di/5 gg settimana.

L'ipofrazionamento può essere utilizzato con uguale controllo locale e tossicità a lungo termine.

Il sovradosaggio (boost) sul letto operatorio può essere indicato in caso di margini positivi o < a 2 mm, età < a 50 anni.

Dopo la mastectomia, in assenza di specifici fattori di rischio, **non vi è indicazione** alla radioterapia complementare.

9.2 CARCINOMA INFILTRANTE

9.2.1 Dopo chirurgia conservativa

La radioterapia ha un ruolo adiuvante alla chirurgia sia nel carcinoma infiltrante che nel microinfiltrante in quanto determina una riduzione statisticamente significativa di ogni recidiva rispetto alla sola chirurgia e impatta, in particolare nelle pazienti con positività linfonodale, sulla riduzione assoluta della mortalità per malattia e per ogni causa rendendosi equivalente alla mastectomia in termini di sopravvivenza globale e cancro specifica.

Il **volume di irradiazione** nelle pazienti con **linfonodi negativi** è l'**intera ghiandola mammaria** con dosi totali di 50 Gy e dose frazione di 2 Gy al di/5 gg settimana con un sovradosaggio tra 10 e 16 Gy sul letto operatorio a seconda dello stato dei margini, in modalità sequenziale o concomitante.

Il trattamento radiante può essere omesso nelle pz con età > a 70 aa, recettori positivi, con margini chirurgici > a 2 mm, in terapia ormonale adiuvante.

Frazionamenti non convenzionali, ipofrazionati, di cui il più frequente è con dose totale di 40 Gy e dose frazione di 2,66 Gy di/5 gg settimana seguiti da sovradosaggio di 10 Gy sono ugualmente efficaci in termini di controllo locale ed effetti collaterali.

Il boost può essere omesso nelle pz con età > a 70 aa, HR positivi, con margini chirurgici > a 2 mm indipendentemente dal frazionamento scelto.

Il **volume di irradiazione** nelle pazienti **con 4 o più linfonodi ascellari positivi** comprende oltre la **ghiandola mammaria anche le stazioni linfonodali locoregionali** con dose totale di 50 Gy e dose frazione di 2 Gy al di/5 gg settimana.

Il **volume di irradiazione** nelle pazienti con **1-3 linfonodi ascellari positivi**, **può comprendere** anche le **stazioni linfonodali locoregionali** in base alla presenza di almeno due o più caratteristiche biologiche sfavorevoli (età ≤ 40-45 anni, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, grading elevato, rapporto tra numero di linfonodi positivi e numero di linfonodi escissi > 20-25%).

9.2.2 Dopo chirurgia demolitiva

Nelle pazienti **pT1-2 con linfonodi negativi non** c'è indicazione a **radioterapia** sulla parete toracica eccetto che in casi di margini positivi (malattia sul margine chinato)

o < a 1 mm o in presenza di invasione linfovascolare estesa.

Nelle pazienti **pT1-2 pN1 si suggerisce la radioterapia su parete e drenaggi** in presenza di fattori di rischio (età ≤ 40-45 anni, dimensioni tumorali ≥ 3,5-4 cm, G3, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, estensione extracapsulare della metastasi linfonodale, nodal ratio > 20-25%) per un rischio di recidiva loco-regionale, senza radioterapia, che può superare il 20%, con conseguente impatto negativo sulla sopravvivenza globale

Nelle pazienti **pT3 con linfonodi negativi c'è** indicazione a **radioterapia sulla parete toracica** quando presenti almeno due fattori di rischio (età ≤ 40-45 anni, negatività recettoriale, presenza di invasione linfovascolare, grading elevato).

Nelle pazienti **pT3-4 con linfonodi positivi c'è** indicazione a **radioterapia sulla parete toracica e i drenaggi linfonodali.**

Nelle pz pT4 pN0 e in quelle con carcinoma infiammatorio trattato con chemioterapia neoadiuvante e mastectomia radicale **è indicata la radioterapia su parete toracica e drenaggi linfonodali.**

9.3 CARCINOMA OCCULTO

Rappresenta meno dell'1% di tutti i tumori mammari, è caratterizzato da metastasi linfonodali ascellari in assenza di lesioni mammarie rilevabili all'esame clinico e strumentale.

Dopo la chirurgia dell'ascella, l'intervento radiante sulla mammella va discusso nel meeting multidisciplinare dopo revisione della letteratura, valutandone rischi/benefici.

9.4 GESTIONE DELL'ASCELLA IN CASO DI MANCATA DISSEZIONE ASCELLARE DOPO MACROMTX NEL LN SENTINELLA NELLA CHIRUURGIA CONSERVATIVA E DEMOLITIVA

La **radioterapia è indicata,** secondo alcuni studi europei, **anche sui drenaggi, ascella compresa** in quanto, se il In sentinella è macrometastatico, il rischio di coinvolgimento dei linfonodi ascellari non-SN è del 40-58%

Tecnicamente il I° e il II° livello linfonodale ascellare andrebbero sempre contornati, in modo da verificare la reale copertura con i campi tangenti, che potrebbero eventualmente essere modificati per includere questi livelli all'interno di dosi adeguate.

9.5 RADIOTERAPIA DOPO CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE (NACT)

Recenti studi evidenziano come la risposta patologica completa al trattamento chemioterapico sia un fattore prognostico predittivo indipendente dai sottotipi molecolari. I risultati di un'analisi combinata degli studi NSABP 18 e 27 suggeriscono di valutare le indicazioni alla RT e la scelta dei volumi in base alla risposta alla chemioterapia.

È importante quindi stadiare bene il T e l'N prima e dopo NACT

9.5.1 Radioterapia dopo chirurgia post NACT

L'irradiazione della mammella residua è indicata sempre in caso di **chirurgia conservativa.**

Può essere **omessa sulla parete toracica** nei tumori **cT1-2 cN1** dopo completa risposta alla NACT sia del T che dell'N **dopo chirurgia demolitiva**.

L'irradiazione **della parete toracica** può essere **presa in considerazione** nelle pazienti **cT3 cN0** con completa risposta dopo NACT e chirurgia demolitiva.

È indicata la **radioterapia su parete e drenaggi** nelle pz con carcinoma **localmente avanzato** dopo NACT e mastectomia.

L'irradiazione delle stazioni linfonodali dovrebbe essere proposta **dopo terapia medica neoadiuvante e dissezione ascellare se ci sono linfonodi patologici**, per ridurre il rischio di recidiva locoregionale.

Non vi è parere unanime sulla **radioterapia** delle stazioni linfonodali **in caso di risposta patologica completa alla NAT** dopo dissezione ascellare.

La **radioterapia ascellare non** dovrebbe essere eseguita in caso di ascella clinicamente sia negativa che positiva pre- NAT e negativa alla **successiva biopsia del linfonodo sentinella**, perché il rischio di recidiva loco regionale è basso.

9.6 TECNICHE PARZIALI DI IRRADIAZIONE MAMMARIA (PBI)

In classi selezionate di pazienti con malattia T1-T2 entro 2.5 cm, in assenza di ca in situ diffuso e di malattia multicentrica, margini > a 3 mm, età > a 50 aa, pN0 oltre che con caratteristiche fenotipiche di Luminale A si può irradiare il letto chirurgico dopo terapia conservativa.

Le metodiche utilizzate sono la **radioterapia intraoperatoria** che può essere usata in unica frazione di 21 Gy senza l'aggiunta della radioterapia a fasci esterni (EBRT) o come boost anticipato alla EBRT.

La **PBI con fasci esterni ad intensità modulata** sul letto operatorio previo studio con clips in titanio per individuare il letto operatorio.

La **brachiterapia ad alto dose rate** con l'impianto di cateteri guida nel letto operatorio al momento dell'intervento e collegati successivamente all' apparecchio remote after loading che veicola i fili di iridio 192 negli stessi.

9.7 RADIOTERAPIA CON ESPANSORI O PROTESI DEFINITIVE IN TASCHE MUSCOLARI DOPO CHIRURGIA DEMOLITIVA

La presenza di protesi definitiva non è una controindicazione ma esistono effetti collaterali da discutere approfonditamente, sia in ambito multidisciplinare sia con la paziente.

La radioterapia infatti può comportare un aumento del tasso di complicanze chirurgiche, incrementandolo del 6-10%, a seconda del tipo di procedura ricostruttiva utilizzata.

L'opzione espansore, protesi seguita da RT é consigliata da molti Autori soprattutto se viene effettuata chemioterapia adiuvante. Infatti, questa opzione comporta minori tassi globali di fallimento anche se con una maggiore incidenza di contrattura capsulare. Solamente nel 10-15% dei casi, però, tale contrattura è severa.

Nel caso di radioterapia in presenza di espansore dopo la sua sostituzione con protesi definitiva aumenta l'incidenza di fibrosi tissutale.

9.8 CARCINOMA DELLA MAMMELLA MASCHILE

La chirurgia è demolitiva e la radioterapia segue le stesse regole applicate nelle neoplasie femminili.

10. RADIOTERAPIA INTRAOPERATORIA (IORT)

La IORT come trattamento esclusivo (dose 21 Gy) è indicata in pazienti a basso rischio di recidiva locale.
In base ai documenti di consenso ASTRO e ESTRO e ai dati presenti in letteratura, si propone la IORT esclusiva, anche al di fuori di studi clinici, a pazienti che presentino le seguenti caratteristiche:

- età superiore ai 60 anni in stato post-menopausale;
- neoplasia di diametro inferiore o uguale a 2 cm valutato radiologicamente;
- istotipo non lobulare;
- malattia unifocale;
- malattia con profilo biologico favorevole (gruppo fenotipico Luminal A);
- assenza di metastasi linfonodali;
- margini chirurgici microscopicamente negativi (RX pezzo operatorio);
- geometria favorevole.

La IORT come boost sul letto tumorale (dose 10 Gy) viene eseguita routinariamente, in base alle disponibilità di risorse, negli stadi I e II a geometria favorevole e nelle LABC, dopo chemioterapia neoadiuvante, quando candidate a intervento conservativo.

11. COUNSELING GENETICO

Il 13% dei tumori mammari dipende da una predisposizione ereditaria correlata a geni ad alta e moderata penetranza.
I due geni principalmente coinvolti nella predisposizione ereditaria di tali neoplasie sono il BRCA1, posto sul cromosoma 17, e il gene BRCA2, posto sul cromosoma 13. Le mutazioni a carico di questi geni conferiscono un aumentato rischio di sviluppare un tumore della mammella e dell'ovaio. Inoltre mutazioni genetiche a carico del gene BRCA2 conferiscono un aumentato rischio di tumore della mammella maschile.
L'importanza di questi dati e l'impatto di tale incidenza nei portatori di mutazioni ha reso necessaria la consulenza oncogenetica per la ricerca di tali mutazioni.
I test genetici devono essere esclusivamente offerti dopo adeguata consulenza oncogenetica, mediante la quale gli individui o i membri di una famiglia possano comprendere pienamente il significato di ciò che viene loro proposto, le determinanti ereditarie, le opzioni di gestione clinica e possano scegliere autonomamente il percorso più adeguato. La consulenza deve favorire e

promuovere una scelta informata autonoma e consapevole rispetto sia al test genetico (quando indicato) sia alle scelte di sorveglianza e/o prevenzione (sorveglianza intensificata, farmaco-prevenzione, chirurgia profilattica).
La consulenza oncogenetica verrà proposta ogni volta che la paziente sia considerata ad alto rischio per tumore ereditario sulla base dei criteri condivisi dalle linee guida AIOM.

Nel caso in cui la paziente affetta da carcinoma mammario geneticamente indotto sia candidabile ad intervento chirurgico *d'emblée*, la consegna del referto dovrà avvenire entro 4 settimane dalla diagnosi di neoplasia ed il percorso di consulenza dovrà prevedere in tutte le fasi la presenza dello psicologo clinico. Nel caso in cui sia dimostrata una alterazione patogenetica dei geni BRCA 1 o 2 o TP 53 e qualora sia identificato un rischio su base famigliare >20%, i soggetti rientrano nel programma di sorveglianza mammaria (vedi paragrafo 2.3) e nella visita ginecologica semestrale con ecografia pelvica transvaginale e dosaggio Ca 125.

Alle stesse pazienti viene altresì offerta una proposta di prevenzione chirurgica che consiste in annessiectomia profilattica e / o in mastectomia profilattica con ricostruzione protesica. Nel caso in cui, nel corso della sorveglianza in paziente sana, venga riscontrata una neoplasia, la paziente rientra nel PDTA e il medico che gestisce il caso tiene conto della mutazione nella scelta dei trattamenti successivi.

Il referto viene consegnato alla donna in sede di consulenza post test; copia del referto viene inviata al medico richiedente la consulenza.

Terapie sistemiche neo/adiuvanti nei tumori mammari BRCA1/2 positivi
Il carcinoma mammario BRCA correlato si manifesta più frequentemente in giovani donne rispetto alle forme sporadiche. Rispetto alle forme BRCA2 correlate e a quelle sporadiche, il carcinoma mammario BRCA1 mutato è spesso associato a caratteristiche istopatologiche indicative di una prognosi sfavorevole (tumori ad alto grado, con alto tasso di proliferazione, tripli negativi).
Esistono dati che dimostrano una aumentata chemiosensibilità con derivati del platino nelle pazienti con carcinoma mammario BRCA mutato.
In caso di carcinoma mammario BRCA mutato e suscettibile di trattamento neoadiuvante, l'utilizzo della chemioterapia neoadiuvante con regimi contenenti platino deve essere considerato poiché ha prodotto percentuali di risposte complete patologiche tra il 58% e il 77%.
Non esistono evidenze consolidate di utilizzo di regimi contenenti platino in fase adiuvante; pertanto, al momento, il regime chemioterapico adiuvante nei BRCA mutati è sovrapponibile a quello proposto ai tumori duttali infiltranti che necessitano di chemioterapia adiuvante (v. capitolo terapia medica adiuvante).

12. FOLLOW UP
Il follow-up è finalizzato al controllo dei pazienti trattati per tumore maligno della mammella, per l'identificazione di un'eventuale ripresa della malattia, la valutazione degli esiti e degli effetti collaterali dei farmaci e per l'educazione a corretti stili di vita e le relative adesioni ad esso. Consiste nella valutazione clinica (ogni 6 mesi al primo anno, poi ogni 6-12 mesi) e nella mammografia con con eventuale ecografia mammaria bilaterale ed ecografia ascellare (annuale). L'utilizzo dei marcatori e di altri esami di stadiazione va riservato esclusivamente nei casi ad elevato rischio di

recidiva. La donna viene seguita dallo specialista fino al termine dell'ormonoterapia. Durante questo periodo sarà a cura dello stesso programmare gli esami più idonei al monitoraggio di possibili eventi avversi (ecocardiografia, densitometria ossea, visita ginecologica con eventuale ecografia transvaginale).

13. IL RUOLO DEL MEDICO DI MEDICINA GENERALE

La figura del Medico di Medicina Generale (MMG) riveste un ruolo centrale nel sistema assistenziale nazionale, vero fulcro nel processo di cura e nella gestione cronica del paziente; nei più recenti e autorevoli studi la sua figura professionale è considerata quella più meritevole di fiducia. Tuttavia, le attuali raccomandazioni e linee guida sembrano prevedere che tra MMG e Breast Unit (BU) il solo link sia rappresentato dalla richiesta, da parte del primo, di visita specialistica e/o indagini di primo livello. In realtà, diversi sono gli ambiti di integrazione ed intervento del MMG nel PDTA del carcinoma della mammella.

Ambiti di integrazione e intervento del MMG nel PDTA

1. Promozione e veicolo di messaggio di PREVENZIONE
2. Promozione di COMPORTAMENTI virtuosi nelle donne assistite
3. Valutazione di primo livello della FAMILIARITÀ
4. Valutazione della mammella MASCHILE
5. Rapporto con il COrO di competenza
6. Adeguata informazione, integrazione e interazione con con la/le Breast Unit (BU) territoriali di riferimento
7. Gestione e coinvolgimento nella RIABILITAZIONE e reinserimento nella vita regolare
8. Gestione del FOLLOW UP

1 – Il compito del MMG deve essere incentrato in questa fase sull'informazione e formazione delle pazienti riguardo all'importanza della prevenzione. Deve, inoltre, svolgere un ruolo di controllo sull'adesione soprattutto ai programmi di screening organizzato; al MMG devono essere comunicati gli elenchi delle pazienti convocate per lo screening.

2 – Il MMG deve farsi promotore e supportare tutte le campagne informative con finalità preventive incentrate sull'adozione di corretti stili di vita degli assistiti.

3 – Il MMG ha un ruolo fondamentale nella raccolta dell'anamnesi familiare, informazioni che dovranno poi essere conferite al COrO e BU, se necessario. Inoltre ha altresì la responsabilità di avviare un coinvolgimento i familiari più prossimi del/della paziente.

4 – La patologia della mammella maschile, a causa della sua epidemiologia, biologia, presentazione clinica, evoluzione, trattamento e prognosi rappresenta un problema particolarmente complesso: infatti, a fronte di una severità della prognosi e di una difficoltà diagnostica, essa viene esclusa dai programmi di screening in ordine a considerazioni epidemiologiche. Compito del MMG è la conoscenza del problema, punto di partenza per il sospetto clinico e l'avvio alla valutazione specialistica sia clinica che diagnostica nell'ambito del team multidisciplinare. Ogni assistito che

presenti un "nodulo" della mammella maschile, soprattutto se monolaterale, andrebbe avviato al team multidisciplinare di competenza che lo seguirà in accordo con il PDTA.

5 – Il MMG deve avviare la paziente al COrO di competenza, dopo un confronto con la stessa, e condividere l'opportunità di affidarsi ad un percorso diagnostico terapeutico assistenziale riconosciuto, rispettoso delle decisioni della donna e – ove richiesto – del contesto familiare. Particolare importanza deve essere data alla comunicazione. Il MMG possiede conoscenze e competenze per relazionarsi con il paziente in maniera misurata fornendo informazioni corrette sugli strumenti organizzativi a disposizione per il paziente finalizzati al raggiungimento della diagnosi.

6 – Il rapporto tra MMG e team multidisciplinare deve essere collaborativo, in una integrazione di ruoli. Il Medico di MG deve fornire tutti gli elementi utili per poter inquadrare rapidamente ed efficacemente il paziente. Il FSE (Fascicolo Sanitario Elettronico) appena implementato da Pugliasalute deve avere un focus dedicato cui accedere, deve contenere una breve sintesi dell'anamnesi familiare, remota e prossima, indicare terapie in corso, patologie concomitanti, allergie, precedenti chirurgici, ecc., e, possibilmente fornire anche qualche notizia sul contesto familiare e sulla psicologia del paziente. È necessario indicare il recapito telefonico e la mail del MMG. Il Gruppo interdisciplinare informerà costantemente delle proprie decisioni il MMG nei vari step, condividendole e integrandole con spirito costruttivo. In particolare, deve essere comunicata l'opzione terapeutica e il cronoprogramma. Se richieste, devono essere fornite tutte le informazioni sugli effetti collaterali e indesiderati delle terapie e le modalità di trattamento. Le dimissioni devono essere un reale "riaffidamento" al MMG, descrivendo il percorso effettuato, i programmi, i controlli, le possibili problematiche e le opportune soluzioni. Nel reciproco rispetto dei ruoli e con l'obiettivo della accessibilità alle cure, nell'interesse della paziente devono essere semplificati gli aspetti burocratici, pur nell'osservanza delle normative vigenti.

7 – Il MMG riveste un ruolo da protagonista nel percorso successivo, caratterizzato dalla riabilitazione, anche protratta nel tempo, e soprattutto dal reinserimento del paziente nell'ambiente familiare, lavorativo e sociale. L'obiettivo deve essere quello di far percepire adeguatamente e con serenità la guarigione, il tempo libero da malattia o la persistenza della stessa, parallelamente ad una presa in carico della cronicità.

8 – Il follow up richiede una *compliance* del paziente che il MMG deve supportare adeguatamente. È opportuno spiegare l'importanza dei controlli che vengono effettuati nel tempo, che sono una garanzia di sicurezza delle cure e di timing corretto di sorveglianza. Nel caso in cui il percorso non dovesse svolgersi secondo quanto previsto nel PDTA, il MMG affiancherà il paziente per il superamento di eventuali difficoltà.

14. LE PROFESSIONI SANITARIE DEL PERCORSO DI DIAGNOSI E CURA DEL PAZIENTE AFFETTO DA NEOPLASIA MALIGNA DELLA MAMMELLA

La complessità e la natura multidisciplinare del percorso di diagnosi e cura della paziente affetta da tumore della mammella richiede il coinvolgimento e l'attività congiunta e coordinata di diversi professionisti qualificati e con specifica formazione nel trattamento della patologia, pertanto la multiprofessionalità e multidisciplinarietà diventano i punti cardine del percorso della donna con cancro alla mammella.

Infermiere

È dimostrato il valore aggiunto dell'assistenza infermieristica specializzata che, operando in stretto rapporto con gli specialisti identificati dalle Unità Operative di riferimento, può essere di grande aiuto alla paziente che deve affrontare un percorso di diagnosi e terapia molto impegnativo dal punto di vista psico-emotivo e fisico.

Nelle Linee Guida EONS, EUSOMA e Royal College of Nursing, l'Infermiere viene definito come il Professionista che prende in carico la donna con patologia mammaria dal momento della diagnosi fino al follow up, come colui che facilita la comunicazione con la donna, i familiari e i caregiver, fornendo informazioni su tutti i trattamenti e il supporto emotivo in ogni fase del percorso.

Ha conoscenza delle procedure diagnostiche, chirurgiche e ricostruttive, sui trattamenti medici e radioterapici, assicurando la continuità assistenziale e la centralità della persona.

Tecnico Sanitario di Radiologia Medica

Collabora con il medico radiologo nell'attività di diagnostica clinica seguendo le indicazioni dello stesso. Esegue le indagini diagnostiche necessarie dopo aver accuratamente accertato le generalità della donna. Richiede inoltre alla stessa la sottoscrizione del modulo di accertamento di gravidanza. Nell'ambito dell'attività di screening accoglie la donna accertandone l'identità ed eseguendo l'esame mammografico, previa raccolta dell'anamnesi clinica utile al medico radiologo per la refertazione.

Nell'ambito della Risonanza magnetica opera in presenza e collaborazione del medico radiologo eseguendo le sequenze indicate e necessarie al raggiungimento della diagnosi corretta. Si occupa del posizionamento della donna all'interno del gantry e dell'esecuzione dell'esame.

Tecnico Sanitario di Radiologia Medica operante presso La Radioterapia Oncologica

Programma e gestisce l'erogazione delle prestazioni di sua competenza, in collaborazione diretta con il medico radioterapista e con l'esperto in fisica medica secondo protocolli preventivamente definiti. Esegue e coordina tutte le operazioni necessarie ad iniziare il piano di trattamento secondo le indicazioni del radioterapista e dell'esperto in fisica medica, provvedendo in particolare all'acquisizione dei dati relativi al posizionamento del singolo paziente e delle immagini per la determinazione dei volumi e per lo studio della disposizione dei fasci. Collabora alla determinazione della distribuzione di dose che viene congiuntamente approvata dal medico radioterapista e dall'esperto in fisica medica; prepara i dispositivi ausiliari da applicare per il trattamento quali i mezzi di immobilizzazione del paziente, le schermature e i compensatori personalizzati. Effettua inoltre il controllo della centratura e dei dispositivi di schermatura e di immobilizzazione e al simulatore; infine effettua il trattamento radioterapico secondo le indicazioni contenute nella cartella di trattamento ed è responsabile della loro corretta applicazione.

15. UMANIZZAZIONE

L'Umanizzazione è "la capacità di rendere i luoghi di cura e le stesse pratiche medico-assistenziali aperti, sicuri e senza dolore, conciliando politiche di accoglienza, informazione e comfort con percorsi assistenziali il più possibile condivisi e partecipati con il cittadino" (Turco, 2006).

In passato lo sviluppo della medicina ha sempre condotto verso un approccio parcellizzato sulla malattia o sull'organo, con una scarsa considerazione sul malato come entità psicosomatica.

Questo approccio per molto tempo ha influenzato la ricerca, l'organizzazione sanitaria, la formazione degli operatori sanitari e la relazione medico-paziente.
Oggi finalmente si assiste ad una evoluzione che va dalla medicina *disease centered* ad una medicina *patient oriented* ridefinendo il rapporto medico-paziente.
Tanto che, anche se con molto ritardo, si intende il nuovo ospedale come luogo a misura d'uomo centrato sulla persona e sulle sue esigenze della speranza, della guarigione, della cura e della serenità dell'affidarsi.

Obiettivi
Cosa significa concretamente umanizzare? Prendere in carico il cittadino nel percorso di cura; curare la relazione tra professionisti sanitari e pazienti e familiari; prestare attenzione al comfort degli ambienti e ai processi organizzativi vicini alle esigenze dei cittadini; assicurarsi la trasparenza e l'accessibilità delle informazioni nonché la partecipazione civica quale contributo al buon andamento della qualità dei servizi e dei processi organizzativi.
La finalità del processo di umanizzazione delle cure avviene attraverso il cambiamento dell'approccio culturale e l'adozione di strumenti operativi idonei.
L'orientamento è quello di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura attraverso un processo *bottom-up*, valorizzando le richieste dell'utenza e la qualità delle procedure necessarie, al fine di garantire la migliore cura in ogni fase di malattia.

Strumenti per la realizzazione delle cure umanizzate

1. ***Ambienti***

a. Strategie progettuali che mettano in evidenza il benessere fisico e psicologico
b. Superamento delle barriere architettoniche
c. Orientamento dei percorsi interni
d. Riduzione della percezione di segregazione
e. Strutture con requisiti propri dell'edilizia alberghiera
f. Integrazione di spazi e servizi di supporto ai pazienti e familiari
g. Uso del colore e strutture emozionali
h. Progettazione del verde

Disporre architettonicamente in maniera quasi terapeutica gli spazi sanitari, passando magari per complementi di design e un'illuminazione emozionale, permette di trasformare la stanza di infusione o una semplice sala d'attesa in una stanza più accogliente, aperta alla comunicazione e primo terreno di incontro per il riconoscimento della "persona".

2. ***La figura dello Psiconcologo***

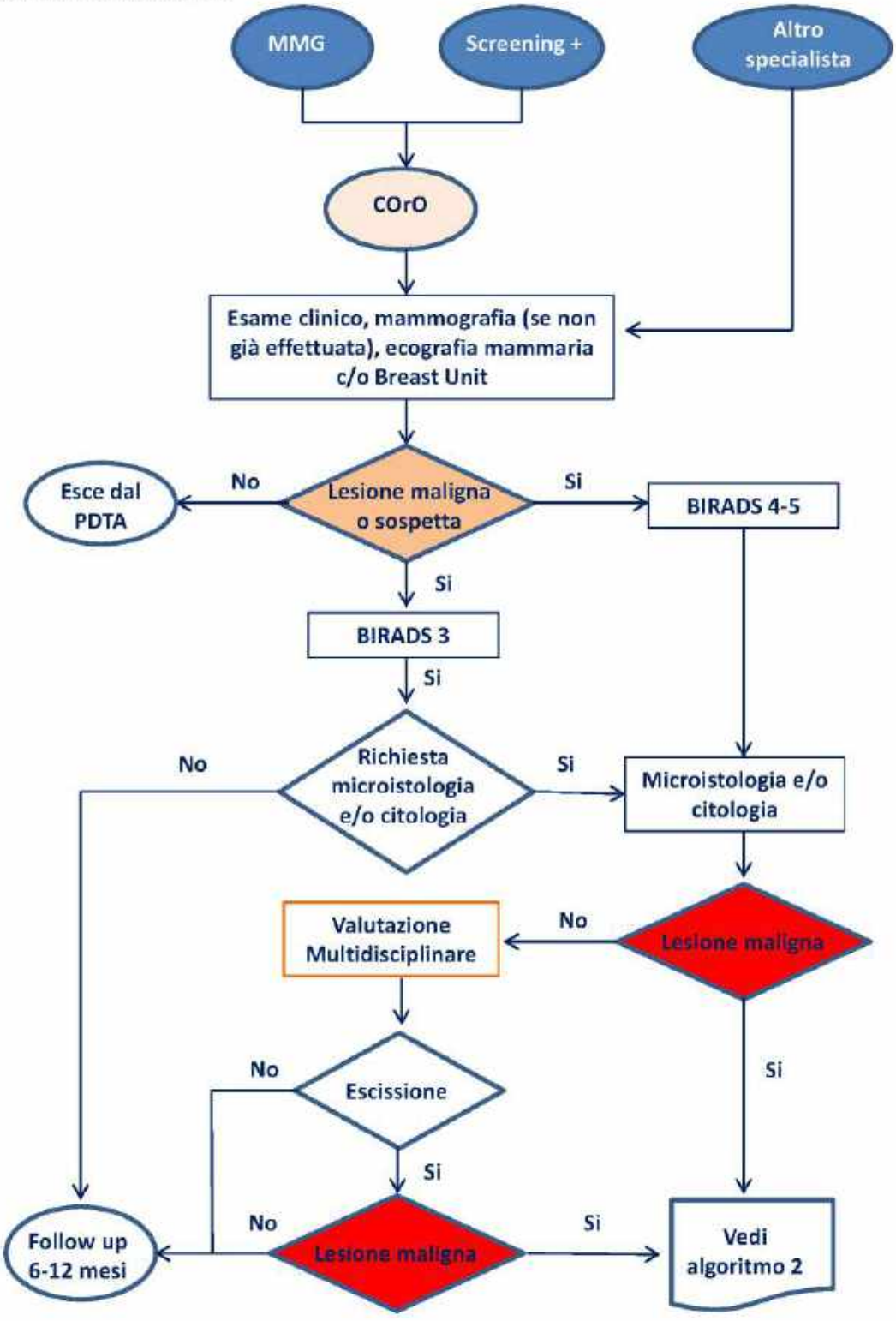
Centrale nel processo di umanizzazione è la figura dello Psiconcologo che accompagna i pazienti, identificando il miglior percorso praticabile all'interno del setting sanitario e organizzativo. Tale figura ha il compito di effettuare interventi volti al miglioramento della qualità di vita, favorendo l'*empowerment* del paziente durante i processi decisionali e durante il processo terapeutico, contribuisce alla realizzazione di un modello di cura attento alle disposizioni emotive e ai bisogni psicosociali non solo della persona ma anche dei suoi familiari, favorisce la *compliance* migliorando la comunicazione medico-paziente, identifica l'insorgenza di sintomi di ansia e di depressione in risposta al distress psicologico e alla *fatigue*, fattore spesso sottostimato e difficilmente trattato.

3. ***Diritto all'armonia e alla bellezza del corpo di una donna in cura per patologia mammaria***
   - possibilità di ridurre l'alopecia chemio-indotta, attraverso l'utilizzo di caschetti refrigeranti la cui diffusione nei reparti di oncologia viene raccomandata;
   - medico nutrizionista al fine di correggere e prevenire la malnutrizione, intervenire sullo stato metabolico, rilevare i bisogni specifici dalla diagnosi, lungo il percorso terapeutico, sino al follow up;
   - fisioterapista per il trattamento del linfedema determinato dall'intervento chirurgico di linfadenectomia o dai trattamenti radianti;
   - estetica oncologica al fine di intervenire sulle sequele cutanee da tossicità citostatica;
   - parrucchiere al fine di aiutare la donna nel cambiamento dell'acconciatura più adeguata o nella scelta e nella gestione della parrucca;
   - pilates e ginnastica posturale per il recupero della funzionalità dei muscoli lesi e l'elasticità delle aderenze e del tessuto cicatriziale;
   - musicoterapia al fine di favorire e attivare canali alternativi di comunicazione emozionale.

Tutto questo è possibile realizzarlo grazie all'apporto del Volontariato e all'affiancamento di figure multidisciplinari con necessaria expertise in ambito oncologico.
Offrire attività complementari, coordinate dallo Psiconcologo, permette di costruire un percorso di "accoglienza e contenimento" umanizzato a partire dall'ingresso della persona nell'iter diagnostico terapeutico e di offrire interventi diversificati sulla base delle complessità e delle richieste evidenziate.

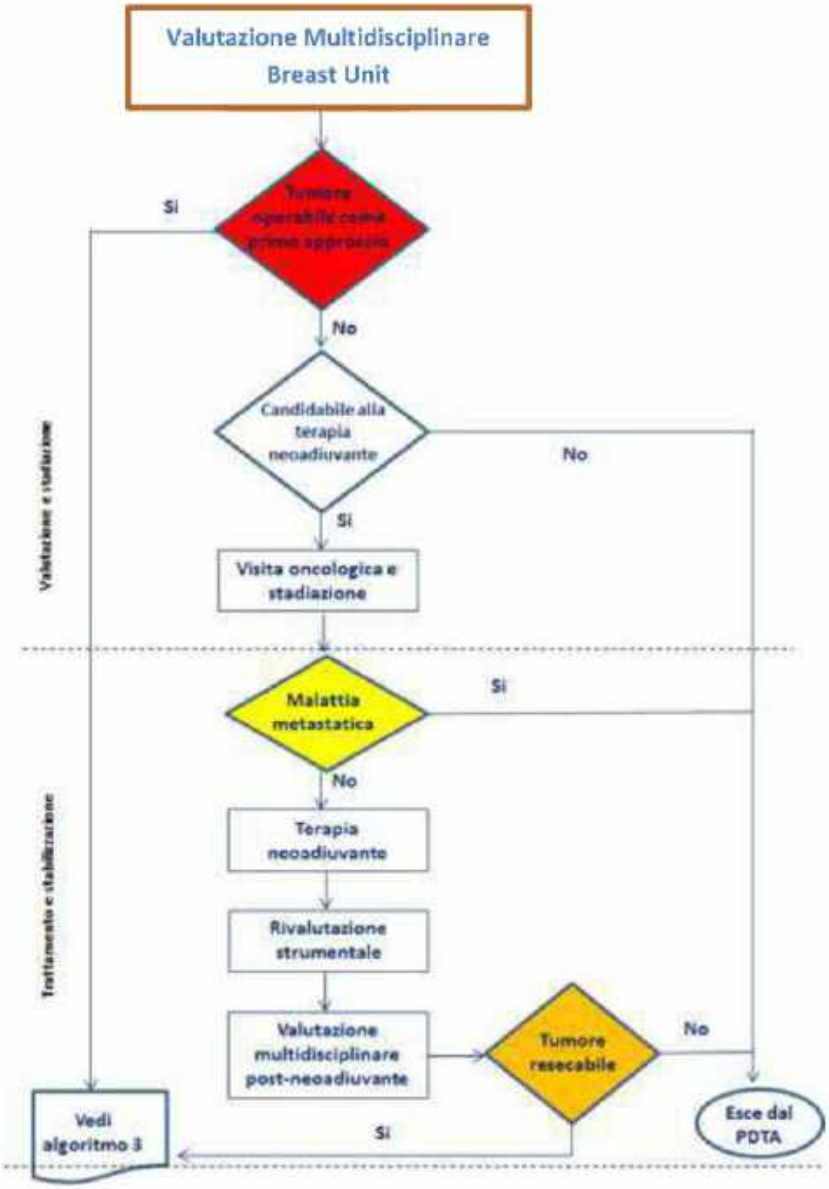
16. ALGORITMI

1. Valutazione e stadiazione

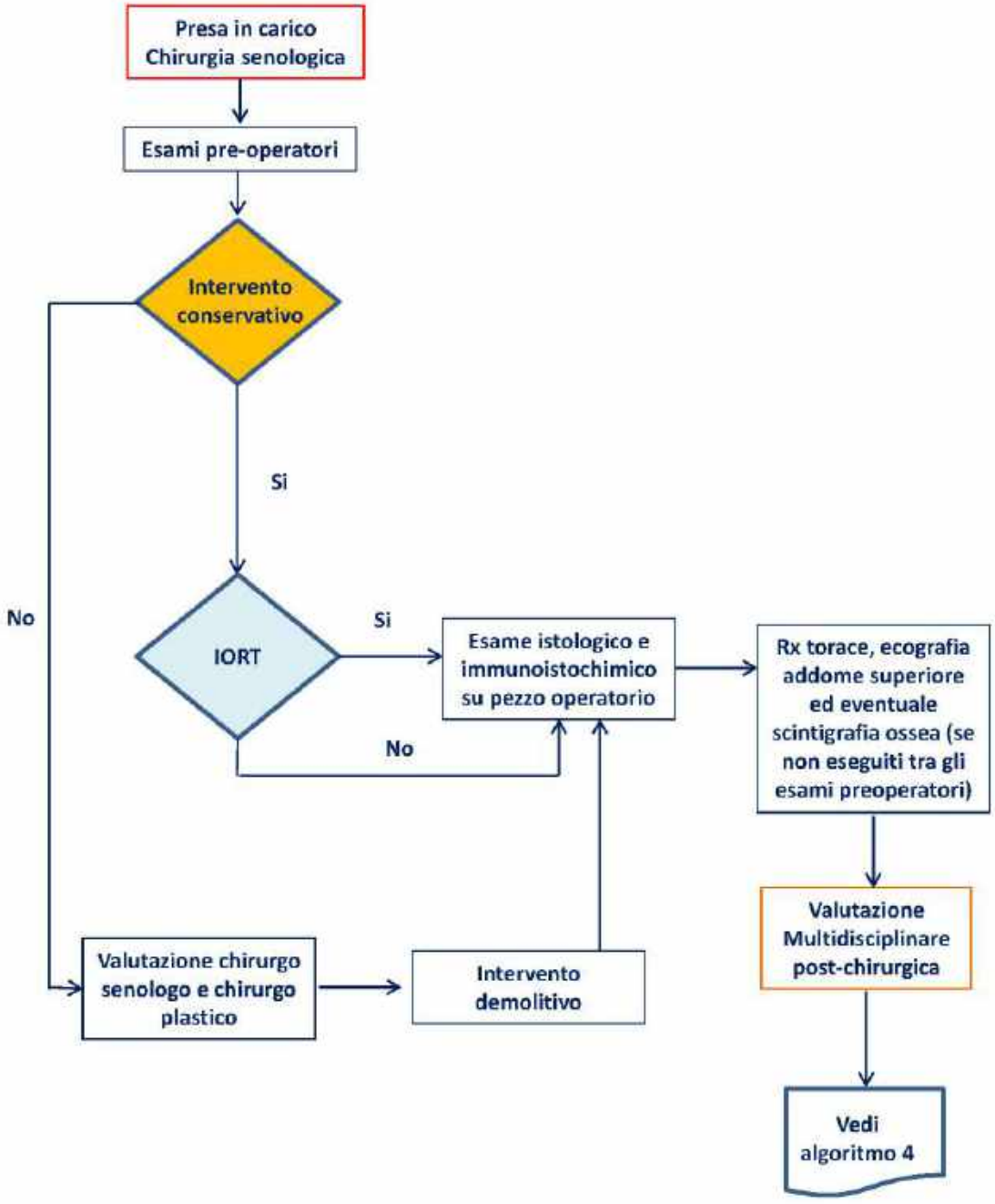


Legenda: BIRADS 3= reperto probabilmente benigno; BIRADS 4= reperto sospetto; BIRADS 5= reperto altamente suggestivo di malignità

2. *Valutazione e stadiazione/Trattamento e stabilizzazione*

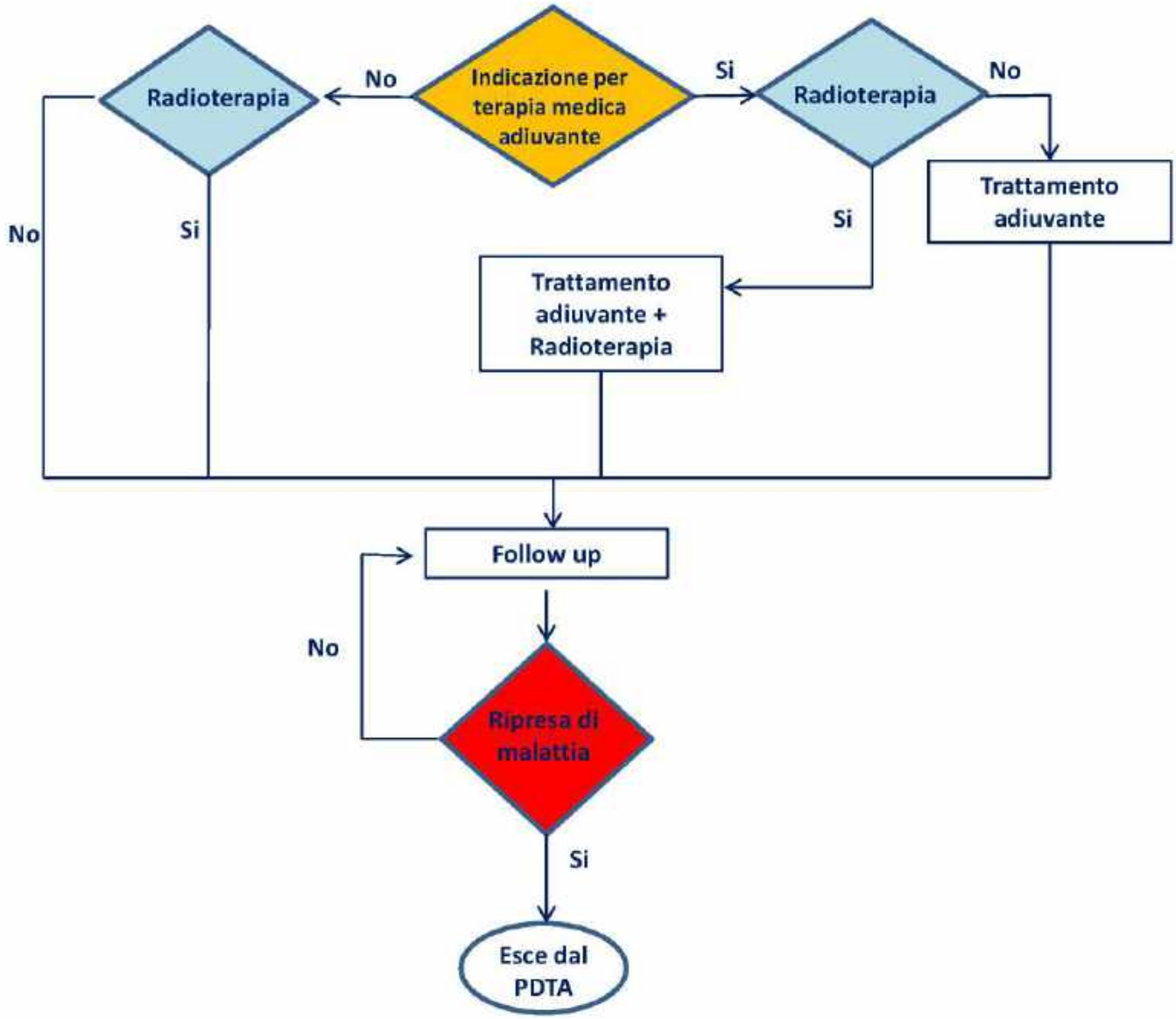


3. Trattamento e stabilizzazione (parte 1)



Legenda: IORT= Radioterapia IntraOperatoria

4. Trattamento e stabilizzazione (parte 2)



17. FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Il modello di presa in carico del paziente oncologico con diagnosi di carcinoma della mammella all'interno della ROP e la matrice delle responsabilità, nella fase di implementazione del presente PDTA all'interno dei DIOnC, dovranno tener conto dei modelli organizzativi aziendali e interaziendali già esistenti.

	FIGURE PROFESSIONALI												
FASI PDTA	MMG	Strutture distrettuali	infermiere case manager	oncologo	chirurgo d'organo	cardiologo	radioterapista	anatomo-patologo	radiologo/radiologo interventista	farmacista	altre figure professionali *	paziente
Prevenzione	R	C/R										I/C
Diagnosi e stadiazione	R	R/C	C	R	C			R	R/C		R (biologo mol) I/C	I/C
Terapia medica/radioterapia (pz. non operabili)	I	I	I/C	R	C	C	R			R	I/C	I/C
Terapia chirurgica (pz.operabili)	I		I/C	I/C	R	C	C			C	I/C	I/C
Follow-up	R	C/R	I	R	I		I				I/C	I/C
Cure palliative	R	R		R							R(psicologo /palliativista)	I/C

legenda

R: **Responsabile**

C: **Coinvolto**

I: **Informato**

*altre figure prof. medico nucleare, biologo molecolare, palliativista, psicologo, rappresentante associazione pazienti.

18. PROPOSTA DI INDICATORI

Indicatori di Performance del PDTA (di Processo e di Esito)

Gli indicatori di performance del presente PDTA sono stati scelti in modo da monitorare le aree critiche del percorso e da restituire, in un quadro unitario, la capacità di presa in carico globale dei pazienti con tumore maligno della mammella.

Comprendono indicatori sia di processo che di esito e sono al momento misurabili attraverso i database aziendali.

Per ciascun indicatore è stato definito il valore di riferimento (benchmark), il riferimento in letteratura, l'episodio clinico organizzativo, il significato dell'indicatore e la fonte dati per la sua misurazione.

1. Indicatori di Processo

1a. Indicatori di diagnosi e trattamento

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
1. Proporzione di pazienti che vengono discussi al Team Multidisciplinare	≥ 70%	Parere degli esperti	Diagnosi/ trattamento	Appropriatezza della diagnosi e cura	Database aziendali
2. Proporzione di pazienti avviate ad intervento con mammografia, ecografia (dove indicata), prelievo cito-microistologico e visita preoperatoria	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Diagnosi	Adeguatezza della stadiazione	Database aziendali
3. Proporzione di pazienti con tempo di attesa del referto istologico completo ≤20 giorni (RO, HER2, Ki67)	≥ 70 %	Parere degli esperti	Diagnosi	Appropriatezza tempo intervento	Database aziendali anatomia patologica
4. Proporzione di pazienti con intervallo di tempo tra intervento chirurgico e inizio della terapia medica adiuvante ≤10 settimane	≥ 70 %	Parere degli esperti	Trattamento (medico)	Appropriatezza tempo intervento	Database aziendali oncologia
5. Proporzione di pazienti con RMN pre intervento	≤ 20 %	Linee Guida AIOM	Diagnosi (stadiazione)	Adeguatezza della stadiazione	Database aziendali radiologia

(escluse le pazienti sottoposte a terapia neoadiuvante)					
6. % Pazienti con cui viene discussa la strategia counseling fertilità (se indicato)	100%	Linee Guida AIOM	Diagnosi (stadiazione)	Adeguatezza presa in carico	Database aziendali oncologia

1b. Indicatori di Trattamento chirurgico

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
7. Proporzione di pazienti con effettuazione dell'intervento chirurgico di asportazione di neoplasia maligna, entro 30 giorni dal momento dell'inserimento in lista chirurgica	≥ 70%	Parere degli esperti	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione chirurgica entro il limite di tempo indicato	Database aziendali
8. Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo con un singolo intervento (esclusa ricostruzione)	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Trattamento	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico e l'accuratezza nello studio del caso nella fase pre-chirurgica	Database aziendali
9. Proporzione di pazienti con TIS con un singolo intervento chirurgico (esclusa ricostruzione)	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Trattamento	Permette di determinare l'appropriatezza dell'intervento chirurgico e l'accuratezza nello studio del caso nella fase pre-chirurgica	Database aziendali
10. Proporzione di pazienti con carcinoma invasivo e linfonodo ascellare clinicamente negativo (US+/- FNAC/CNB-) con	≥ 90%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014	Trattamento	La dissezione ascellare deve essere evitata quando possibile	Database aziendali

biopsia del linfonodo sentinella					
11. Proporzione di interventi di ricostruzione o inserzione di espansore/protesi nella stessa seduta dell'intervento demolitivo per tumore invasivo della mammella	≥ 70%	"Rete centri senologia" Ministero della salute maggio 2014 - Agenas	Trattamento	Consente di determinare il volume degli interventi in cui le pazienti con diagnosi 174* ricevono contestualmente la procedura di demolizione e ricostruzione della mammella	Database aziendali

1c. Indicatori di Radioterapia

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
12. Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 6 mesi dalla chirurgia conservativa o demolitiva e terapia ormonale	≥90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato	Database aziendali
13. Proporzione di pazienti con inizio trattamento radioterapico entro 2 mesi dalla fine chemioterapia in pazienti trattate con chirurgia conservativa o demolitiva e chemioterapia	≥ 90%	Linee guida AIRO	Trattamento	Consente di determinare la percentuale dei pazienti a cui è stata erogata la prestazione radioterapica entro il limite di tempo indicato	Database aziendali

1d. Indicatori di Follow up

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
14. Proporzione di pazienti con	≥ 90 %	Linee Guida AIOM	Follow-up	Diagnosi precoci delle	Database aziendali

mammografia nei 18 mesi successivi all'intervento chirurgico				recidive e di tumori metacroni alla mammella controlaterale	
15. Proporzione di pazienti con dosaggio per la ricerca dei marker tumorali nell'anno successivo all'intervento	≤ 20 %	Linee Guida AIOM	Follow-up	Appropriatezza del follow-up	Database aziendali
16. Proporzione di pazienti con scintigrafia ossea nell'anno successivo all'intervento per tumore	≤ 10 %	Linee Guida AIOM	Follow-up	Appropriatezza del follow-up	Database aziendali

1e. Indicatori di Trattamento (fine vita)

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
17. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	> 70%	Documento AIOM cure simultanee	Trattamento	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia	Database aziendali
18. % di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso	< 20%	Parere degli esperti	Trattamento	Appropriatezza delle cure a fine vita	Database aziendali

2. Indicatori di Esito

CONTENUTO DELL'INDICATORE	BENCHMARK	FONTE	EPISODIO (FASE)	SIGNIFICATO	FONTE DATI
19. Proporzione di pazienti con sopravvivenza a 5 anni dalla diagnosi istologica	≥ 85%	AIOM-AIRTUM	Sopravvivenza a 5 anni	Adeguatezza presa in carico	Registro Tumori

19. BIBLIOGRAFIA

- ACR BI-RADS Atlas® 5th Edition, 2013.
- AIOM (Associazione Italiana di Oncologia Medica). Linee guida Neoplasie della mammella, ottobre 2018.
- AIOM. I conferenza AIOM di consenso sulle cure simultanee, 2013.
- AIOM-AIRTUM. I numeri del cancro in Italia 2018 – I dati regionali, settembre 2018.
- AIRO. Linee guida dell'Associazione Italiana Radioterapia Oncologica. La Radioterapia dei Tumori della Mammella - Indicazioni e Criteri Guida, 2013.
- American Society of Plastic Surgeon, Alderman Amy et al.: "Clinical Practice Guidelines – Summery on Breast Reconstruction with Expanders and Implant"; PRS Journal, October 2014.
- ASL TO4. Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale Breast Unit "Ovidio Palno". Percorso clinico delle strutture operative. Allegato alla Deliberazione n. 1271 del 22/12/2016.
- Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi A.N.I.S.C "Position Statement sulla Mastectomia Profilattica o Risk Reducing".
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE 22 maggio 2018, n. 854. *Istituzione della Breast Unit network - Centri pugliesi di senologia: definizione dei criteri organizzativi di funzionamento e monitoraggio ai sensi dell'Accordo Stato-Regioni del 18/12/2014 recante "Linee di indirizzo sulle modalità organizzative ed assistenziali della rete dei Centri di Senologia"*.
- Eicher M et al. Training breast care nurses throughout Europe: the EONS postbasic curriculum for breast cancer nursing. Eur J Cancer. 2012;48(9):1257-62.
- FDA. Anaplastic Large cell Lymphoma in women with Breast implants: medical device reports of breast implants in women with ALCL. https://www.fda.gov/MedicalDevices/ProductsandMedicalProcedures/ImplantsandProstheticsBreastImplants/ucm481899.htm
- Mamounas EP et al. Predictors of locoregional recurrence after neoadjuvant chemotherapy: results from combined analysis of National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project B-18 and B-27. J Clin Oncol. 2012;30(32):3960-6.
- Maria Vittoria Dieci et al "Article Inclusion of Platinum Agents in Neoadjuvant Chemotherapy Regimens for Triple-Negative Breast Cancer Patients: Development of GRADE (Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation) Recommendation by the Italian Association of Medical Oncology (AIOM)" Cancers 2019, 11, 1137; doi:10.3390/cancers11081137
- Ministero della Salute. Documento del Gruppo di lavoro per la definizione di specifiche modalità organizzative ed assistenziali della rete dei centri di senologia, maggio 2014.
- Oncoplastic Breast Reconstruction – Guidelines for Best Practice – Editors Dick Rainsbury and Alexis Willett – First edition 2012 – Reviewed on November 2014.
- Regione Emilia-Romagna. Il Protocollo Diagnostico-Terapeutico e Assistenziale per il carcinoma mammario della Regione Emilia-Romagna - I ed. anno 2018.
- Regione Puglia. DGR n.129 del 2018 su BURP n.30 del 27.02.2018. Programma operativo 2016-2018. Piano delle azioni avviate nel biennio 2016-2017 e delle misure da attuare nel 2018.

- Registro Tumori della Puglia e SDO - fonte dati A.Re.S.S.
- Rete Oncologica Veneta. PDTA della Rete Oncologica Veneta per i pazienti affetti da tumori della mammella, 2016.
- Royal College of Nursing. Clinical standards for working in a breast specialty - RCN guidance for nursing staff, 2007.
- Sardanelli F, et al.: Magnetic resonance imaging of the breast: recommendations from the EUSOMA working group - Eur J Cancer. 2010;46(8):1296-316.
- Schmauss D. Et al. "Breast Reconstruction after Mastectomy" – Frontiers in Surgery (Review), January 2016.
- Taccuino IORT Mammella – Istruzioni Operative. Coordinatori Tomio L e Guenzi M, marzo 2014.

20. ALLEGATI

1. SPECIAL COMMUNICATION AIOM del 25.04.2020 "Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19"

NEOPLASIE DELLA MAMMELLA

Special Communication

Gestione delle pazienti con carcinoma mammario durante la pandemia COVID-19

25 APRILE 2020

In collaborazione con

A.N.I.S.C. Associazione Nazionale Italiana Senologi Chirurghi

Associazione Italiana Radioterapia e Oncologia clinica

SIAPEC - IAP Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology

SICO Società Italiana di Chirurgia Oncologica

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

GESTIONE DELLE PAZIENTI CON CARCINOMA MAMMARIO DURANTE LA PANDEMIA COVID-19

Il panel degli estensori delle Linee Guida (LG) AIOM del carcinoma mammario ha deciso di condividere alcune valutazioni utili nella gestione multidisciplinare del carcinoma mammario per fornire raccomandazioni preliminari per il triage e il trattamento di pazienti con patologia mammaria durante la pandemia di SARS-CoV-2, in linea con le raccomandazioni ESMO di recente pubblicazione.

Queste raccomandazioni non intendono sostituire il giudizio del singolo medico, né introdurre percorsi divergenti rispetto alla LG AIOM 2019.

Tali raccomandazioni dovrebbero essere prese in considerazione caso per caso, nel contesto delle risorse di ogni istituzione, in base alla prevalenza di COVID-19 nell'area di interesse, nonché in base alla capacità del sistema di fare fronte alla crisi sanitaria. La pandemia di SARS-CoV-2 può variare di gravità nel tempo e nella distribuzione geografica sul territorio nazionale e queste raccomandazioni devono essere sottoposte a revisione e aggiustamento al variare della gravità pandemica COVID-19 e in accordo alle normative nazionali e regionali di riferimento. In questo si ribadisce il carattere temporaneo e limitato di queste raccomandazioni, che vanno inquadrate nel tempo straordinario degli eventi emergenziali correlati a COVID-19.

Le raccomandazioni sono state formulate come "good practice statement" come suggerito dal GRADE Working Group (vedi All.1).

Per tutti i casi di carcinoma mammario, il panel raccomanda vivamente la discussione multidisciplinare, eventualmente con iniziative di teleconferenza ad assicurare il regolare svolgimentoi degli incontri.

Attenzione prioritaria va posta per gli interventi chirurgici e per i trattamenti (neo)adiuvanti a favore di tutte le pazienti con diagnosi recente di carcinoma mammario. Quando fosse posta la necessità di una dilazione diagnostica/terapeutica per pressione emergenziale maggiore da COVID-19, il panel raccomanda di valutare, caso per caso, se riferire la paziente a centri oncologici vicini, eventualmente capaci di corrispondere alle necessità di diagnosi/cura in tempi non dilazionati, perché sottoposti a minore pressione emergenziale.

Anche se la pressione della pandemia COVID-19 vedrà momenti di attenuazione, persisterà nei prossimi mesi un alto livello di attenzione a livello nazionale e regionale e potranno riaccendersi focolai di contagio tali da determinare problematiche nella gestione delle pazienti con carcinoma mammario.

Ogni sforzo va comunque sempre fatto per assicurare una diagnosi adeguata e una terapia chirurgica e medica ottimale, nei tempi indicati dalle Linee Guida nazionali. La riorganizzazione del sistema di sorveglianza e cura per carcinoma mammario, indotta dalla pandemia, dovrebbe quindi sempre assicurare la miglior gestione della patologia mammaria per ogni paziente, senza aggravare il rischio infettivo contingente.

Le raccomandazioni specifiche sono suddivise in 3 categorie di priorità, **valide solo nel caso di fase emergenziale COVID-19, interferente con le regolari attività oncologiche**. Le categorie di priorità sono definite sulla base delle condizioni cliniche della paziente ma tenengono anche conto delle caratteristiche biologiche e istopatologiche della neoplasia, dello stadio di malattia e degli eventuali trattamenti già effettuati:

a) **Priorità A**: le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico
b) **Priorità B**: la situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura.
c) **Priorità C**: le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico.

Non appena la situazione nazionale e/o locale lo consentirà, le indicazioni straordinarie relative alle priorità gestionali della presente comunicazione speciale dovranno considerarsi superate e ogni paziente, affetta da carcinoma mammario, tornerà a ricevere l'ottimale diagnosi/terapia secondo le raccomandazioni ordinarie delle LG nazionali e secondo i tempi usuali.
Si ribadisce infatti che le raccomandazioni straordinarie della presente comunicazione speciale sono da ritenersi valide solo nei casi di situazione emergenziale nazionale e/o locale da pandemia COVID-19.

Tabella 1. Priorità per visite oncologiche ambulatoriali

Priorità A **Le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico**	
	Paziente con sintomatologia mammaria maggiore e/o condizioni cliniche instabili (es: infezione locale, ematoma) e/o sintomatologia clinica oncologicamente rilevante
	Nuova diagnosi di carcinoma mammario invasivo
	Nuova diagnosi di carcinoma mammario in paziente gravida
Priorità B **La situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura**	
	Primo controllo ambulatoriale in pazienti post-chirurgiche, in assenza di sintomatologia maggiore
	Visita oncologica in nuova diagnosi di carcinoma mammario di tipo non-invasivo
	Controllo ambulatoriale in pazienti note, con problemi clinici emergenti (es: effetti collaterali da terapia orale domiciliare)

Priorità C **Le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico**	
	Controllo ambulatoriale di follow up in paziente con malattia stabile in assenza di novità cliniche *Eventualmente considerare il teleconsulto medico* o *interventi di telemedicina, qualora possibili*
	Controllo ambulatoriale di follow up in paziente libera da malattia in sola sorveglianza o in trattamento endocrino adiuvante. *Eventualmente considerare il teleconsulto medico o interventi di telemedicina, qualora possibili*
	Controllo ambulatoriale in pazienti ad alto rischio per sviluppo di carcinoma mammario (BRCA carriers, familiarità)
	Visita oncologica in caso di nuova diagnosi di neoplasia benigna

Raccomandazioni specifiche

- Accanto alle raccomandazioni specifiche riportate e nel contesto delle priorità differibili, il panel incoraggia iniziative di teleconsulto medico (es. telefono, mail) ovvero di telemedicina (con infrastrutture tecnologiche dedicate), ogni volta questo fosse possibile e clincamente ragionevole.
- L'acquisizione dei referti degli esami effettuati e degli elementi relativi alle condizioni cliniche della paziente deve essere effettuata dal clinico e deve essere inserita nella cartella clinica, a dimostrazione di un giudizio clinico avvenuto, pur in condizioni di teleconsulto o telemedicina.

Tabella 2. Priorità per indagini diagnostiche

Priorità A **Le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico**	
	Valutazione diagnostica per immagini (Mx/eco) e per accertamenti cito-istologici (biopsia mammaria) in paziente con sintomi clinici sospetti per neoplasia mammaria (presenza di tumefazione mammaria e/o linfonodale)
	Evidenza clinica di recidiva loco-regionale, in particolare quando appare fattibile un approccio radicale chirurgico (anche in base alle caratteristiche istologiche e biologiche della malattia)
	Approfondimento diagnostico in pazienti con valutazione mammografica di screening con esito BIRADS 5
Priorità B **La situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura**	
	Approfondimento diagnostico in pazienti con valutazione mammografica di screening con esito BIRADS 4, da effettuarsi entro 5 giorni (secondo linee guida Europee e GISMA)
	Work-up radiologico di stadiazione clinica in pazienti con recente diagnosi carcinoma mammario in stadio iniziale (stadio I/II)
	Biopsia radioguidata di sospette lesioni metastatiche a distanza, laddove vi sia indicazione clinica
	Ecocardiogramma in pazienti con carcinoma mammario in fase precoce e indirizzati a trattamento con antracicline e/o anti-HER2

Priorità C **Le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico**	
	Mammografia annuale di controllo in paziente con pregresso intervento per carcinoma mammario in fase iniziale (stadio I/II) e in assenza di segni o sintomi sospetti; nel caso il controllo dovrebbe essere programmato non oltre un anno e tre mesi dal precedente (compatibilmente con le situazioni locali) Screening mammografico di routine e screening mammari adattati a rischio individuale (es. RMN mammaria) in pazienti asintomatiche; nel caso il controllo dovrebbe essere programmato non oltre un anno e tre mesi dal precedente (compatibilmente con le situazioni locali) *Ove persistesse un elevato rischio COVID-19, potrebbe essere considerato di rimandare la mammografia di screening o di follow up per il tempo necessario alla risoluzione del picco pandemico*
	Mammografia programmata in anticipo (early recall allo screening) in pazienti con dubbie anormalità allo screening mammografico; nel caso il controllo dovrebbe essere programmato non oltre tre mesi dal precedente (compatibilmente con le situazioni locali)
	Approfondimenti radiologici di follow up in pazienti con malattia metastatica stabile e in assenza di segni e/o sintomi clinicamente sospetti. Nello stesso modo, in pazienti senza segni o sintomi sospetti, le indagini cardiologiche di controllo (ECG/Ecocardiogramma) potrebbero essere differite o eseguiti a intervalli prolungati

Raccomandazioni specifiche

- Si precisa che la situazione emergenziale data dall'epidemia in atto puo' avere un impatto anche sulla gestione del pezzo operatorio a fresco e per i dettagli riguardanti il rischio biologico connesso, si rimanda al documento redatto *ad hoc* dalla SIAPEC-IAP (https://www.siapec.it/public/uploads/archiviodocumenti/Biosicurezza)

Tabella 3. Priorità per interventi chirurgici senologici

in caso di picchi pandemici e/o impossibilità di mantenere le regolari attività oncologiche anche nell'ambito dei sistemi regionali.

Priorità A **Le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico**	
	Incisione e drenaggio di ascesso mammario Intervento per sanguinamento o evacuazione di ematoma
	Revisione di lembo ischemico dopo mastectomia e rivascolarizzazione /revisione di ricostruzione flap autologo
	Chirurgia mammaria in paziente gravida, qualora clinicamente indicato
	Chirurgia mammaria al termine di trattamento chemioterapico neoadiuvante in caso di malattia TN, HER2 positiva, luminale B ad alto rischio, ovvero nei casi di progressione di malattia in corso di trattamento neoadiuvante
	Escissione di recidiva loco-regionale, in particolare quando è atteso un intervento chirurgico radicale (anche in base al fenotipo e all'estensione di malattia)

Priorità B **La situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane dalla diagnosi, potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura**	
	Chirurgia programmata in casi di carcinoma mammario a basso rischio (stadio I/II, ER/PgR positivo HER2 negativo, basso indice proliferativo e basso grado istologico) *Nelle pazienti in postmenopausa, potrebbe essere presa in considerazione, durante la valutazione multidisciplinare nel caso di problematiche locali da pandemia COVID-19 e di rifiuto della paziente di afferire ad altri centri, un eventuale approccio di terapia ormonale citoriduttiva pre-operatoria (NE) ai fini di una dilazione dell'intervento chirurgico.*
	Re-escissione chirurgica in caso di margini non indenni
	DCIS
	I secondi tempi della chirurgia ricostruttiva dopo mastectomia potrebbero essere differiti mentre la ricostruzione immediata dovrebbe essere sempre garantita, quando richiesta dalla paziente e se indicata. La ricostruzione con lembi liberi dovrebbe essere in questa fase limitata a casi eccezionali

Priorità C **Le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico**	
	Asportazione di lesioni benigne (per esempio, fibroadenomi)
	Asportazione di lesioni di incerto potenziale evolutivo (categoria B3 al core biopsy: per esempio, lesioni a cellule colonnari, papillomi, LIN1, etc.)
	Escissioni dei dotti retro-areolari (per esempio per secrezione dal capezzolo indotta da papillomi)
	Asportazione in esiti bioptici discordanti con probabili/possibili caratteri di benignità (categoria diagnostica B3/C3)
	Chirurgia senologica profilattica (es: portatrici di variante patogenetica BRCA 1, BRCA2)

Raccomandazioni specifiche

- Nel caso specifico di Priorità B chirurgica, le 6-8 settimane di differimento vanno intese a partire dalla data della diagnosi
- Si raccomanda l'esecuzione pre-operatoria del tampone rino-faringeo per SARS-CoV-2 in tutte le pazienti, non oltre 48 ore prima dell'intervento, per verificarne la negatività. In caso di positività, l'operazione dovrebbe essere differita fino alla negativizzazione virale sul tampone, se tale ritardo non aumenta significativamente il rischio di progressione oncologica.
- In situazioni particolari poterbbe essere suggerita anche una TC toracica pre-operatoria per lo screening di eventuali pazienti asintomatiche

Tabella 4. Priorità per trattamenti oncologici radianti

Priorità A **Le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico**	
	Trattamento sintomatico in caso di sanguinamento locale/ dolore in massa tumorale non operabile, quando la terapia farmacologica non fosse in grado di controllare i sintomi.
	Prosecuzione e completamento del trattamento radiante in pazienti già in corso di RT
	Pazienti con rischio/stato di compressione midollare spinale, metastasi cerebrali sintomatiche, metastasi sintomatiche in aree critiche (lesioni ad alto rischio fratturativo)
	Trattamento radiante post-operatorio, in pazienti ad alto rischio di recidiva (es: carcinoma infiammatorio alla diagnosi, N+, TN/HER2+, residuo di malattia dopo trattamento neoadiuvante, età <40aa).
Priorità B **La situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura**	
	RT postoperatoria entro massimo 5 mesi dall'ultima chirurgia o non oltre 2 mesi dall'ultima dose di chemioterapia, in pazienti a rischio basso/intermedio (es: età <65aa, stadio I/II di malattia luminale) RT ipofrazionata, se appropriata, eventualmente utile per ridurre gli accessi alla struttura ospedaliera.

Priorità C

Le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico

	Dopo intervento di chirurgia conservativa: pazienti di età >70aa con malattia a basso rischio di recidiva (es: stadio I, G1-2, margini indenni, HR-pos HER2-neg): eventualmente considerando omissione del trattamento RT, se in corso terapia precauzionale endocrina ormonale, dopo valutazione del rischio/beneficio, in paziente adeguatamente informata DCIS, in particolare se a basso grado istologico e dopo correlazione radiologica e comunque con esclusione dei "diffusi" secondo criteri di imaging

Tabella 5. Priorità per trattamenti oncologici sistemici in fase precoce (setting neo/adiuvante)

Priorità A **Le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico**	
	Trattamenti di chemioterapia neoadiuvante/adiuvante in caso di carcinoma TN Trattamenti di chemioterapia neoadiuvante/adiuvante in caso di carcinoma HER2+ Trattamenti di terapia endocrina associati o meno a chemioterapia neoadiuvante/adiuvante, in caso di carcinoma HR+
	Prosecuzione e completamento del programma di chemioterapia neoadiuvante/adiuvante quando già avviato (associato o meno a terapia antiHER2)
	Continuazione del trattamento adiuvante con Capecitabina, nei casi di TNBC con residuo di malattia post-NAC, Continuazione del trattamento adiuvante con TDM-1, nei casi di HER2+ con residuo di malattia post-NAC.
	Continuazione del trattamento nel contesto di studi clinici controllati, quando i benefici attesi per i pazienti superano i rischi, attuando eventuali procedure di adattamento dei protocolli, se eseguibili in sicurezza e senza alterare la conduzione dello studio. *Le agenzie regolatorie e gli sponsor potrebbero, in casi specifici, fornire indicazioni sulle regole di condotta degli studi durante la pandemia.*

Priorità B **La situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura**	
	Nelle donne in postmenopausa, con diagnosi istologica di ca mammario HR-positivo/HER2-negativo, in stadio iniziale e a basso rischio di recidiva, il trattamento endocrino potrebbe essere iniziato subito, prevedendo il differimento della chirurgia senologica a 6-12 mesi (terapia endocrina neoadiuvante - NET). Quando disponibile, l'utilizzo dei test genomici (i.e. OncotypeDx, EndoPredict, PAM50, Mammaprint) potrebbe contribuire alla selezione delle pazienti candidabili alla sola terapia endocrina senza la necessità di aggiungere chemioterapia, in casi di basso rischio genomico.
Priorità C **Le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico**	
	In pazienti asintomatiche e in risposta clinica ai trattamenti neoadiuvanti, gli studi di imaging di re-staging durante la terapia medica antitumorale potrebbero essere differiti, con continuazione della terapia neoadiuvante.

Raccomandazioni specifiche

- Continuazione della terapia endocrina adiuvante standard in ambito pre e postmenopausale.
- Utilizzare il teleconsulto e/o strumenti di telemedicina (qualora disponibili) per gestire le potenziali tossicità riportate dalle pazienti
- La terapia endocrina neoadiuvante è un'opzione per le pazienti in post-menopausa con carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo, per consentire il differimento dell'intervento chirurgico da 6 a 12 mesi nei tumori mammari di stadio clinico I /II a basso rischio di recidiva.
- Per il carcinoma mammario operato HER2-positivo a limitato carico di malattia (i.e. pT1/pN0) e/o in pazienti anziane con comorbidità cardiovascolare o di altro tipo, la terapia adiuvante anti-HER2 potrebbe essere ragionevolmente interrotta dopo 6 mesi (invece dei canonici 12 mesi) sulla base di valutazioni individuali, svolte caso per caso.

- Il trattamento con trastuzumab di mantenimento potrebbe essere postposto di 6-8 settimane in pazienti con sintomatologia COVID-19
- Quando fosse indicato un programma di chemioterapia precauzionale nei casi di carcinoma mammario HR-positivo/HER2-negativo, lo stesso programma potrebbe essere proposto in fase neoadiuvante, differendo la chirurgia senologica, quando questo corrispondesse a necessità di diversa priorità chirurgica.
- I programmi di chemioterapia potrebbero essere modificati per ridurre gli accessi all'ospedale (ad esempio, con cadenze di 2 o 3 settimane invece dello schema settimanale, quando appropriato). Le pazienti potrebbero ricevere il fattore di crescita granulocitario (G-CSF) e il supporto antibiotico per ridurre al minimo la neutropenia e il rischio infettivo. L'uso di cortisone (desametasone) dovrebbe essere limitato per ridurre il rischio immunosoppressivo.
- La raccomandazione ottimale per il trattamento con LHRH analogo prevede la somministrazione domiciliare mensile da parte della paziente o di infermiera. Tuttavia, per ridurre l'accesso ospedaliero mensile della paziente, potrebbe essere considerata la terapia a domicilio con fornitura di farmaco per 2-3 mesi, qualora possibile.
- Se possibile, programmare esami di imaging ed esami del sangue vicino a casa
- A tutte le pazienti deve essere garantita la migliore terapia di supporto domiciliare e un ottimale controllo dei sintomi, eventualmente tramite teleconsulto medico o iniziative di telemedicina, quando disponibili.

Tabella 6. Priorità per trattamenti oncologici sistemici in fase avanzata (setting metastatico)

<table>
<tr><td colspan="2">Priorità A

Le condizioni della paziente sono clinicamente instabili e/o immediatamente a rischio di grave peggioramento clinico</td></tr>
<tr><td></td><td>Trattamenti ad alto impatto terapeutico
chemioterapia di prima linea nella malattia metastatica
terapia endocrina, con agenti mirati o con immunoterapia, capaci di migliorare gli esiti di cura delle pazienti (i.e. pertuzumab / trastuzumab + chemioterapia nel carcinoma mammario HER2-positivo).
Valutazione multidisciplinare, caso per caso, per l’assegnazione di:
terapia endocrina con inibitori CDK 4-6 nel carcinoma mammario HR-positivo/ HER2-negativo
chemioterapia più atezolizumab nel caso di malattia metastatica TNBC PD-L1-positivo
• Crisi viscerale

• Prosecuzione del trattamento nel contesto di sperimentazione clinica, a condizione che i benefici per la paziente siano superiori ai rischi, con un possibile adattamento delle procedure senza influire sulla sicurezza del paziente e sulla condotta dello studio.

Le agenzie regolatorie e gli sponsor potrebbe, in casi specifici, fornire indicazioni sulle regole di condotta degli studi durante la pandemia.</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
</table>

Priorità B **La situazione della paziente non è critica, ma un ritardo diagnostico/terapeutico oltre le 6-8 settimane potrebbe avere un impatto negativo sull'esito finale di cura**	
	Terapia di seconda, terza linea di terapia (e oltre), quando il trattamento è atteso fornire un ragionevole beneficio sull'esito clinico delle pazienti Considerare, discutendone caso per caso, l'inclusione della paziente in sperimentazione clinica, a condizione che i benefici attesi siano superiori ai rischi, con un possibile adattamento delle procedure senza influire sulla sicurezza della paziente e sulla condotta dello studio
Priorità C **Le condizioni della paziente sono abbastanza stabili tanto da consentire dilazione della diagnosi/terapia e/o della sorveglianza per la durata della pandemia COVID-19 o quanto meno per la durata del picco pandemico**	
	Terapia con agenti antiriassorbitivi ossei (acido zoledronico, denosumab), quando non urgentemente necessari per l'ipercalcemia maligna o per il controllo del dolore, in pazienti che altrimenti non prevedono accesso ospedaliero. Quando indicati, gli agenti antiriassorbitivi ossei, possono essere somministrati ad intervalli prolungati (3 mesi). Considerare, caso per caso, la dilazione e/o l'omissione dell'aggiunta di inibitori mTOR o PIK3CA (peraltro non ancora non approvati in Italia se non in uso compassionevole) alla terapia endocrina

Raccomandazioni specifiche

- Quando si raccomanda la chemioterapia, potrebbero essere preferiti i trattamenti orali al fine di ridurre l'accesso ospedaliero. In casi selezionati, gli agenti chemioterapici orali potrebbero essere assegnati per più cicli di terapia ed eventualmente gestiti tramite teleconsulto/telemedicina, per le tossicità prevedibili associate.
- I programmi di chemioterapia potrebbero essere modificati per ridurre gli accessi all'ospedale (ad esempio, con cadenze di 2 o 3 settimane invece dello schema settimanale, quando appropriato). I pazienti potrebbero ricevere il fattore di crescita granulocitario (G-CSF) e il supporto antibiotico per ridurre al minimo la neutropenia e il rischio infettivo. L'uso di cortisone (desametasone) dovrebbe essere limitato, ogni volta possibile, per ridurre il rischio di immunosoppressione
  La raccomandazione ottimale per il trattamento con LHRH analogo prevede la somministrazione domiciliare mensile da parte della paziente o di infermiera in visita. Tuttavia, per ridurre l'accesso ospedaliero mensile della paziente, potrebbe essere considerata la terapia a domicilio con fornitura di farmaco per 2-3 mesi, quando possibile.
- Terapie endocrine: gli agenti orali ampiamente utilizzati in contesti adiuvanti o metastatici (ad es. tamoxifene, inibitori dell'aromatasi) non dovrebbero avere alcun effetto sulla funzione immunitaria e possono essere proseguiti. Anche il Fulvestrant non dovrebbe avere alcun effetto sulla funzione immunitaria, tuttavia per ridurre l'accesso ospedaliero mensile della paziente, potrebbe essere considerata la terapia a domicilio con fornitura di farmaco per 2-3 mesi, quando possibile.
- A tutte le pazienti deve essere garantita la migliore terapia di supporto domiciliare e un miglior controllo dei sintomi eventualmente tramite teleconsulto medico o iniziative di telemedicina, qualora disponibili.
- Gli agenti anti-riassorbitivi ossei per le pazienti con metastasi ossee dovrebbero essere somministrati riducendo, ove possibile, l'accesso ospedaliero
- L'incorporazione degli inibitori del CDK4/6 nei trattamenti endocrini dovrebbe allinearsi alle raccomandazioni in corso, alla pratica locale e alla disponibilità delle risorse. Il rischio associato di neutropenia non è stato chiaramente definito e richiede adeguata sorveglianza, con monitoraggio dei sintomi di infezione, per poter sospendere prontamente il trattamento ed eventualmente riferire la paziente al percorso diagnostico COVID-19.
- La scelta di posticipare l'incorporazione di un inibitore CDK4 / 6 in prima linea, per le pazienti che presentano limitata estensione di malattia (es. solo osso) ovvero malattia metastatica *de novo*, potrebbe essere ragionevole, in particolare nella popolazione anziana,
- Per i pazienti con TNBC metastatico, il trattamento di prima linea può essere definito in base a biomarcatori di predizione di cura, in base alla pratica locale e alla disponibilità delle risorse. Per i pazienti con TNBC positivo a PD-L1, potrebbe essere presa in considerazione un'indicazione al trattamento con immunoterapia. Tuttavia, il rischio di COVID-19 relato all'immunoterapia non è noto, pertanto si raccomanda un attento monitoraggio di sintomi specifici, di polmonite o infezione, per sospendere prontamente il trattamento ed eventualmente riferire la paziente al percorso diagnostico COVID-19
- L'aggiunta di inibitori mTOR o PI3KCA (peraltro non ancora non approvati in Italia se non per "uso compassionevole") non dovrebbe avere priorità immediata e potrebbe essere evitata, in particolare in pazienti con co-morbidità. La soppressione immunitaria indotta (everolimus), il rischio di diabete iatrogeno (alpelisib) e il rischio di effetti collaterali polmonari, potrebbero costituire motivo sufficiente per rimandare l'uso di questi agenti
- In ambito metastatico, in seguito a discussione multidisciplinare e a valutazioni individuali, è possibile considerare periodi di sospensione transitoria delle cure, dilazione nei trattamenti e depotenziamento farmacologico, ove appropriato.

Riferimenti bibliografici essenziali

1. Linea Guida Carcinoma Mammario AIOM 2019
2. https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/breast-cancer-in-the-covid-19-era (20 April 2020, date last accessed)
3. Ontario Health, Cancer Care Ontario, "Pandemic Planning Clinical Guideline for Patients with Cancer", https://www.accc-cancer.org/docs/document/cancer-program-fundamentals/oh-cco- pandemic-planning-clinical-guidelines (20 April 2020, date last accessed).
4. American College of Surgeons. COVID-19 Guidelines for Triage of Breast Cancer Patients. Available at: https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/elective-case/breast-cancer (20 April 2020, date last accessed).
5. ASTRO. COVID-19 Recommendations to Radiation Oncology Practices. Available at: https://www.astro.org/Daily-Practice/COVID-19-Recommendations-and-Information (20 April 2020, date last accessed).
6. National comprehensive cancer network. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Resources for the Cancer Care Community. Available at: https://www.nccn.org/covid-19/ (20 April 2020, date last accessed).
7. European Society for Medical Oncology (ESMO). The ESMO-MCBS Score Card esmo.org https://www.esmo.org/guidelines/esmo-mcbs/esmo-magnitude-of-clinical-benefit-scale (20 April 2020, date last accessed).
8. World Health Organization. COVID-19: Operational guidance for maintaining essential health services during an outbreak. Available at: https://www.who.int/publications-detail/covid-19-operational-guidance-for-maintaining-essential-health-services-during-an-outbreak (20 April 2020, date last accessed).
9. ESMO clinical practice guidelines: Breast cancer. Available at: https://www.esmo.org/guidelines/breast-cancer (20 April 2020, date last accessed).

10. T.P. Hannah et al. Cancer, COVID-19 and the precautionary principle: prioritizing treatment during a global pandemic. Nature Review Clinical Oncology March 2020

11. C.E. Coles et al. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. Clin Oncol (32) 2020

12. Cancer guidelines during the COVID-19 pandemic

13. G. H. Guyatt et al. Guideline panels should seldom make good practice statements: guidance from the GRADE Working Group. Journal of Clinical Epidemiology 80 (2016) 3-7

ALLEGATO 1

Criteri GRADE per la formulazione di "good practice statement" (buone pratiche):

- Le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
- la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;
- dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenza delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
- esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni

Di seguito è riportata la bibliografia essenziale di riferimento utilizzata per la formulazione degli statement critici, oggetto di discussione e di rivalutazione condivisa nel contesto del panel. Diversamente per statement acquisiti e già oggetto di indicazione nella LG ordinarie, si rimanda alla bibliografia pubblicata (AIOM Linee Guida Carcinoma della Mammella 2019).

TABELLA 1

Carcinoma mammario in gravidanza (priorità A)

1. Loibl S, Schmidt A, Gentilini O, et al. Breast Cancer Diagnosed During Pregnancy: Adapting Recent Advances in Breast Cancer Care for Pregnant Patients. JAMA Oncol. 2015 Nov;1(8):1145-53.
2. Ploquin A, Pistilli B, Tresch E;5-year overall survival after early breast cancer diagnosed during pregnancy: A retrospective case-control multicentre French study. Eur J Cancer. 2018 May;95:30-37.
3. Guinee VF, Olsson H, Moller T et al. Effect of pregnancy on prognosis for young women with breast cancer. Lancet 1994; 343:1587-1589.
4. Loibl S, von Minckwitz G, Gwyn K et al. Breast carcinoma during pregnancy. International recommendations from an expert meeting. Cancer 2006; 106: 237-246.
5. Amant F, vonMinckwitz G, Han SN, et al.Prognosis of women with primary breast cancerdiagnosed during pregnancy: results from an international collabo diagnosed during pregnancy: results from an international collaborative study. J Clin Oncol. 2013; 31(20):2532-2539.
6. Beadle BM, Woodward WA, Middleton LP, et al The impact of pregnancy on breast cancer outcomes in women <=35 years. Cancer 2009;115:1174-1184.
7. Pavlidis N, Pentheroudakis G. The pregnant mother with breast cancer: diagnostic and therapeutic management. Cancer Treat Rev 2005;31:439-447.
8. Kuerer H, Gwyn K, et al. Conservative surgery and chemotherapy for breast cancer during pregnancy. Surgery 2002; 131: 108-110.
9. Berry DL, Theriault RL, Holmes FA, et al. Management of breast cancer during pregnancy using a standardized protocol. J Clin Oncol 1999; 17: 855-861.

Tossicità e effetti indesiderati da terapia domiciliare orale (ET) (Priorità B)

1. Henry NL, Azzouz F, Desta Z, et al. Predictors of aromatase inhibitor discontinuation as a result of treatment-emergent symptoms in early-stage breast cancer. Journal of Clinical Oncology. 2012;30(9):936–942

Visita ambulatoriale di follow up (Priorità C)

2. de Bock GH, Bonnema J, van der Hage J, et al. Effectiveness of routine visits and routine tests in detecting isolated locoregional recurrences after treatment for early-stage invasive breast cancer: a meta-analysis and systematic review. J Clin Oncol 2004; 22:4010.
3. Montgomery DA, Krupa K, Cooke TG. Follow-up in breast cancer: does routine clinical examination improve outcome? A systematic review of the literature. Br J Cancer 2007; 97:1632.
4. Lu W, de Bock GH, Schaapveld M, et al. The value of routine physical examination in the follow up of women with a history of early breast cancer. Eur J Cancer 2011; 47:676

TABELLA 2

Diagnostica per recidiva loco-regionale (Priorità A diagnosi)

1. Anderson SJ, Wapnir I, Dignam JJ, et al. Prognosis after ipsilateral breast tumor recurrence and locoregional recurrences in patients treated by breast-conserving therapy in five National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project protocols of node-negative breast cancer. Journal of clinical oncology 2009; 27(15): 2466-73.

Stadiazione clinica dopo diagnosi di eBC (Priorità B)

2. Ravaioli A, Pasini G, Polselli A, Papi M, Tassinari D, Arcangeli V, et al. Staging of breast cancer: new recommended standard procedure. Breast Cancer Research and Treatment 2002;72(1):53-60.
3. Brennan ME, Houssami N. Evaluation of the evidence on staging imaging for detection of asymptomatic distant metastases in newly diagnosed breast cancer. Breast. 2012 Apr;21(2):112-23. K
4. Puglisi F., Follador A, Minisini AM, et al. Baseline staging tests after a new diagnosis of breast cancer, further evidence of their limited indications. Ann Oncol 2005; 16:263-266.

Mammografia annuale di controllo in paziente con precedente diagnosi di eBC (Priorità C)

1. Houssami N, Abraham LA, Miglioretti DL, et al. Accuracy and outcomes of screening mammography in women with a personal history of early-stage breast cancer. JAMA 2011; 305:790.
2. Mellink WA, Holland R, Hendriks JH, et al. The contribution of routine follow-up mammography to an early detection of asynchronous contralateral breast cancer. Cancer 1991; 67:1844.
3. Barnsley GP, Grunfeld E, Coyle D, Paszat L. Surveillance mammography following the treatment of primary breast cancer with breast reconstruction: a systematic review. Plast Reconstr Surg 2007; 120:1125.

TABELLA 3

Recidiva loco-regionale (Priorità A chirurgica)

1. Waeber M, Castiglione-Gertsch M, Dietrich D, et al. Adjuvant therapy after excision and radiation of isolated postmastectomy locoregional breast cancer recurrence: definitive results of a phase III randomized trial (SAKK 23/82) comparing tamoxifen with observation. Annals of oncology : official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO 2003; 14(8): 1215-21.
2. McGuire A, Lowery AJ, Kell MR, Kerin MJ, Sweeney KJ. Locoregional Recurrence Following Breast Cancer Surgery in the Trastuzumab Era: A Systematic Review by Subtype. Ann Surg Oncol. 2017 Oct;24(11):3124-3132.
3. Gentilini O, Botteri E, Veronesi P, et al. Repeating conservative surgery after ipsilateral breast tumor reappearance: criteria for selecting the best candidates. Annals of surgical oncology 2012; 19(12): 3771-6
4. Wapnir IL, Price KN, Anderson SJ, et al. Efficacy of Chemotherapy for ER-Negative and ER-Positive Isolated Locoregional Recurrence of Breast Cancer: Final Analysis of the CALOR Trial. Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology 2018; 36(11): 1073

Chirurgia dopo trattamento neoadiuvante (Priorità A)

1. Suleman K, Almalik O, Haque E, et al. Does the Timing of Surgery after Neoadjuvant Therapy in Breast Cancer Patients Affect the Outcome? Oncology. 2020;98(3):168-173. doi: 10.1159/000504964. Epub 2020 Jan 9.
2. Sanford RA1, Lei X2, Barcenas CH3, Mittendorf EA4, Caudle AS4, Valero V3, Tripathy D3, Giordano SH2,3, Chavez-MacGregor M5,6.Impact of Time from Completion of Neoadjuvant Chemotherapy to Surgery on Survival Outcomes in Breast Cancer Patients. Ann Surg Oncol. 2016 May;23(5):1515-21. doi: 10.1245/s10434-015-5020-3. Epub 2015 Dec 17.
3. Al-Hilli Z1, Boughey JC2.The timing of breast and axillary surgery after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer Chin Clin Oncol. 2016 Jun;5(3):37 2016 Apr 22.

Chirurgia di re-escissione dei margini positivi (Priorità B)

1. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, Harris JR, Khan SA, Horton J, et al. Society of Surgical Oncology-American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2014;21:704–16.
2. Singletary SE. Surgical margins in patients with early-stage breast cancer treated with breast conservation therapy. Am J Surg. 2002;184:383–93.
3. Swanson GP, Rynearson K, Symmonds R. Significance of margins of excision on breast cancer recurrence. Am J Clin Oncol. 2002;25:438–41.
4. Fisher B, Anderson S, Bryant J, Margolese RG, Deutsch M, Fisher ER, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. N Engl J Med. 2002;347:1233–41
5. Zavagno G, Goldin E, Mencarelli R, Capitanio G, Del Bianco P, Marconato R, et al. Role of resection margins in patients treated with breast conservation surgery. Cancer. 2008;112:1923–31. [PubMed] [Google Scholar]
6. Park CC, Mitsumori M, Nixon A, Recht A, Connolly J, Gelman R, et al. Outcome at 8 years after breast-conserving surgery and radiation therapy for invasive breast cancer: Influence of margin status and systemic therapy on local recurrence. J Clin Oncol. 2000;18:1668–75. [PubMed] [Google Scholar]

7. Houssami N, Macaskill P, Marinovich ML, Dixon JM, Irwig L, Brennan ME, et al. Meta-analysis of the impact of surgical margins on local recurrence in women with early-stage invasive breast cancer treated with breast-conserving therapy. Eur J Cancer. 2010;46:3219–32
8. Pilewskie M, Morrow M. Margins in breast cancer: how much is enough? Cancer. 2018 Apr 1;124(7):1335-41
9. Moran MS, Schnitt SJ, Giuliano AE, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stages I and II invasive breast cancer. J Clin Oncol. 2014 May 10;32(14):1507-15.
10. Morrow M, Van Zee KJ, Solin LJ, et al. Society of Surgical Oncology–American Society for Radiation Oncology–American Society of Clinical Oncology consensus guideline on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in ductal carcinoma in situ. J Clin Oncol. 2016 Nov 20;34(33):4040-46.
11. Rosenberger LH, Mamtani A, Fuzesi S, et al. Early adoption of the SSO-ASTRO consensus guidelines on margins for breast-conserving surgery with whole-breast irradiation in stage I and II invasive breast cancer: initial experience from Memorial Sloan Kettering Cancer Center. Ann Surg Oncol. 2016;23(10):3239-3246.
12. Pilewskie M, Ho A, Orell E, et al. Effect of margin width on local recurrence in triple negative breast cancer patients treated with breast-conserving therapy. Ann Surg Oncol. 2014;21(4):1209-1214.

Mastectomia profilattica in BRCA-mut (Priorità C)

1. Jager A, Koppert LB, Obdeijn AI, Collée M, Meijers-Heijboer HEJ, Jenner DJ, Oldenburg HSA, van Engelen K, de Vries J, van Aspeen CJ, Devilee P, Blok MJ, Kets CM, Ausems MGEM, Seynaeve C, Rookus MA, Hooning MJSurvival after bilateral risk-reducing mastectomy in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers.Heemskerk-Gerritsen BAM,. Breast Cancer Res Treat. 2019 Oct;177(3):723-733. Epub 2019 Jul 13.
2. Heemskerk-Gerritsen BA, Menke-Pluijmers MB, Jager A, Tilanus-Linthorst MM, Koppert LB, Obdeijn IM, van Deurzen CH, Collée JM, Seynaeve C, Hooning MJ Substantial breast cancer risk reduction and potential survival benefit after bilateral mastectomy when compared with surveillance in healthy BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: a prospective analysis.. Ann Oncol. 2013 Aug;24(8):2029-35 2013 Apr 10.
3. Carbine NE, Lostumbo L, Wallace J, Ko H. Risk-reducing mastectomy for the prevention of primary breast cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2018 Apr 5;4:CD002748.

TABELLA 4

Descalation del trattamento RT in casi selezionati durante COVID-19 (Priorità B e C)

1. International Guidelines on Radiation Therapy for Breast Cancer During the COVID-19 Pandemic. Coles CE, Aristei C, Bliss J, Boersma L, Brunt AM, Chatterjee S, Hanna G, Jagsi R, Kaidar Person O, Kirby A, Mjaaland I, Meattini I, Luis AM, Marta GN, Offersen B, Poortmans P, Rivera S.Clin Oncol (R Coll Radiol). 2020 May;32(5):279-281.
2. ESTRO ACROP consensus guideline for target volume delineation in the setting of postmastectomy radiation therapy after implant-based immediate reconstruction for early stage breast cancer. Kaidar-Person O, Vrou Offersen B, Hol S, Arenas M, Aristei C, Bourgier C, Cardoso MJ, Chua B, Coles CE, Engberg Damsgaard T, Gabrys D, Jagsi R, Jimenez R, Kirby AM, Kirkove C, Kirova Y, Kouloulias V, Marinko T, Meattini I, Mjaaland I, Nader Marta G, Witt Nystrom P, Senkus E, Skyttä T, Tvedskov TF, Verhoeven K, Poortmans P. Radiother Oncol. 2019 Aug; 137:159-166

TABELLA 5

Continuazione di terapia nel contesto di protocolli sperimentali durante COVID-19 (Priorità A)

1. Talha Khan Burki Cancer care in the time of COVID-19 The Lancet Oncology: March 23, 2020
2. Tan AC, Ashley DM, Khasraw M Clin Adapting to a pandemic - conducting oncology trials during the SARS-CoV-2 pandemic. Cancer Res. 2020 Apr 20
3. Schrag D, Hershman DL, Basch E Oncology Practice During the COVID-19 Pandemic.. JAMA. 2020 Apr 13.
4. de Paula BHR, Araújo I, Bandeira L, Barreto NMPB, Doherty GJ. Recommendations from national regulatory agencies for ongoing cancer trials during the COVID-19 pandemic. Lancet Oncol. 2020 Apr 8.
5. Guidance on the management of clinical trials during the COVID-19 (coronavirus) pandemic https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol-10/guidanceclinicaltrials_covid19_en.pdf (March 27, 2020), Accessed 20 Apr 2020

Terapia endocrina neoadiuvante (Priorità B)

1. Spring LM, Gupta A, Reynolds KL, Gadd MA, Ellisen LW, Isakoff SJ, Moy B, Bardia A. Neoadjuvant Endocrine Therapy for Estrogen Receptor-Positive Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2(11):1477-1486.
2. Curigliano G, Burstein HJ, Winer EP, et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: the St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann Oncol. 2017 Aug 1;28(8):1700-1712
3. Liutti VT, Antunes dos Santos VC, Novis de Figueiredo MA, Macedo LT, Rinck Junior JA, Sasse AD.Neoadjuvant endocrine therapy for resectable breast cancer: A systematic review and meta-analysis.Leal F, Breast. 2015 Aug;24(4):406-12.
4. Reinert T, Gonçalves R, Ellis MJ Current Status of Neoadjuvant Endocrine Therapy in Early Stage Breast Cancer. Curr Treat Options Oncol. 2018 Apr 16;19(5):23.
5. Arthur LM, Turnbull AK, Khan LR, Dixon JM. Pre-operative Endocrine Therapy. Curr Breast Cancer Rep. 2017;9(4):202-209.

In casi selezionati di HER2+ eBC 6 mesi di Trastuzumab invece di 12 mesi (raccomandazioni specifiche)

"Per il carcinoma mammario operato HER2-positivo a limitato carico di malattia (pT1pN0) e/o in pazienti anziane con comorbidità cardiovascolare o di altro tipo, la terapia adiuvante anti-HER2 potrebbe essere ragionevolmente interrotta dopo 6 mesi (invece dei canonici 12 mesi) sulla base di valutazioni individuali, svolte caso per caso"

1. Earl HM, Hiller L, Vallier AL, Loi S, McAdam et al. 6 versus 12 months of adjuvant trastuzumab for HER2-positive early breast cancer (PERSEPHONE): 4-year disease-free survival results of a randomised phase 3 non-inferiority trial; PERSEPHONE Steering Committee and Trial Investigators. Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2599-2612.
2. Pivot X, Romieu G, Debled M, et al. 6 months versus 12 months of adjuvant trastuzumab in early breast cancer (PHARE): final analysis of a multicentre, open-label, phase 3 randomised trial; PHARE trial investigators. Lancet. 2019 Jun 29;393(10191):2591-2598
3. Dieci MV, Conte P, Bisagni G, Brandes AA et al. Association of tumor-infiltrating lymphocytes with distant disease-free survival in the ShortHER randomized adjuvant trial for patients with early HER2+ breast cancer.. Ann Oncol. 2019 Mar 1;30(3):418-423
4. Conte P, Frassoldati A, Bisagni G, et al. Nine weeks versus 1 year adjuvant trastuzumab in combination with chemotherapy: final results of the phase III randomized Short-HER study‡. Ann Oncol. (2018) 29:2328–33. doi: 10.1093/annonc/mdy414

5. Joensuu H, Fraser J, Wildiers H, Huovinen R, Auvinen P, Utriainen M, et al. Effect of adjuvant trastuzumab for a duration of 9 weeks vs 1 year with concomitant chemotherapy for early human epidermal growth factor receptor 2-positive breast cancer: the SOLD randomized clinical trial. JAMA Oncol. (2018) 4:1199–206. doi:
6. Mavroudis D, Saloustros E, Malamos N, Kakolyris S, Boukovinas I, Papakotoulas P, et al. Six versus 12 months of adjuvant trastuzumab in combination with dose-dense chemotherapy for women with HER2-positive breast cancer: a multicenter randomized study by the hellenic oncology research group (HORG). Ann Oncol

Tele-consulto medico e/o iniziative di telemedicina, qualora disponibili (raccomandazioni per Priorità C)

1. Freeman LW, White R, Ratcliff CG, Sutton S, Stewart M, Palmer JL, Link J, Cohen L A randomized trial comparing live and telemedicine deliveries of an imagery-based behavioral intervention for breast cancer survivors: reducing symptoms and barriers to care. Psychooncology. 2015 Aug;24(8):910-8
2. Wheelock AE, Bock MA, Martin EL, Hwang J, Ernest ML, Rugo HS, Esserman LJ, SIS.NET: a randomized controlled trial evaluating a web-based system for symptom management after treatment of breast cancer. Melisko ME. Cancer. 2015 Mar 15;121(6):893-9
3. Myers JS, Cook-Wiens G, Baynes R, Jo MY, Bailey C, Krigel S, Klemp J, Asher A Emerging From the Haze: A Multicenter, Controlled Pilot Study of a Multidimensional, Psychoeducation-Based Cognitive Rehabilitation Intervention for Breast Cancer Survivors Delivered With Telehealth Conferencing.. Arch Phys Med Rehabil. 2020 Mar 14
4. Adler G, Kaufman G, Simon-Tuval Healthcare utilization of breast cancer patients following telephone-based consultations of oncology nurse navigator via telemedical care. T. PLoS One. 2019 May 2;14(5
5. Marino MM, Rienzo M, Serra N, et al. Screening Units for the Early Detection of Breast Cancer and Cardiovascular Disease: A Pilot Telemedicine Study in Southern Italy. AL. Telemed J E Health. 2020 Mar;26(3):286-293.

GRUPPO LINEA GUIDA "NEOPLASIE MAMMARIE"

Coordinatore	Stefania Gori	AIOM	Oncologia Medica, IRCCS Ospedale Sacro Cuore-Don Calabria- Negrar di Valpolicella (VR)
Segretario	Maria Vittoria Dieci	AIOM	Oncologia Medica 2- IRCCS Istituto Oncologico Veneto- Padova, DiSCOG Università degli Studi di Padova
Estensori	Laura Biganzoli	AIOM	Oncologia Medica -Azienda USL Toscana Centro - Prato
	Massimo Calabrese	SIRM	Senologia Diagnostica, IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - Genova
	Laura Cortesi	AIOM	Oncologia, Ematologia e Malattie dell'Apparato Respiratorio – A.O.U. Policlinico di Modena - Modena
	Carmen Criscitiello	AIOM	Sviluppo di Nuovi Farmaci per Terapie Innovative - Istituto Europeo di Oncologia - Milano
	Lucia Del Mastro	AIOM	Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino - DIMI - Università degli studi di Genova
	Chiara Dellepiane	AIOM	Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino
	Lucio Fortunato	ANISC	Centro di Senologia - Azienda Ospedaliera San Giovanni-Addolorata
	Pierfrancesco Franco	AIRO	Dipartimento di Oncologia, Universita' di Torino

	Alessia Levaggi	AIOM	Clinica di Oncologia Medica - IRCCS-Ospedale Policlinico San Martino-IST
	Filippo Montemurro	AIOM	Oncologia - Istituto di Candiolo – FPO, IRCCS, Candiolo (TO)
	Caterina Marchiò	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Bruno Meduri	AIRO	Radioterapia – Azienda ospedaliera-Universitaria di Modena
	Alberto Zambelli	AIOM	Oncologia – Ospedale Papa Giovanni XXIII – Bergamo
Revisori	Catia Angiolini	AIOM	Oncologia della Mammella - Breast Unit - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi - Firenze
	Saverio Cinieri	AIOM	U.O.C. Oncologia – ASL Brindisi
	Antonio Frassoldati	AIOM	U. O. Oncologia Clinica - A.O.U. - Ferrara
	Fabio Puglisi	AIOM	Dipartimento di Oncologia Medica - Centro di Riferimento Oncologico (CRO) – IRCCS - Aviano (PN) e Università degli Studi di Udine
	Icro Meattini	AIRO	Radioterapia - Azienda Ospedaliero-Universitaria Careggi – Firenze
	Maria Cristina Leonardi	AIRO	Radioterapia-IEO IRCCS Istituto Europeo Oncologia Milano
	Corrado Tinterri	ANISC	Senologia– Istituto Clinico Humanitas - Rozzano (MI)

	Anna Sapino	SIAPEC	Anatomia Patologica, Istituto di Candiolo – FPO-IRCCS e Dip. di Scienze Mediche, Università di Torino
	Massimo Dessena	SICO	U.O.C. Chirurgia Oncologica e Senologica - Ospedale Oncologico Regionale A. Businco - Azienda Ospedaliera "G.Brotzu" di Cagliari – Cagliari
	Stefania Montemezzi	SIRM	Breast Unit – Azienda Ospedaliera Universitaria Integrata – Verona
Revisori infermieri	Giovanni Micallo		IRCCS Fondazione "Giovanni Pascale" - Napoli
Revisori pazienti	Rossella Corsini		
Gruppo Metodologico	Michela Cinquini		Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS – valutazione e sintesi delle evidenze
	Giovanni Pappagallo		Merano

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le pazienti affette da Carcinoma dell'Endometrio

Regione Puglia

Allegato composto da n. 40 pagine

alla deliberazione n. 132 del 2020

A.Re.S. PUGLIA - AGENZIA REGIONALE SANITARIA

IL SEGRETARIO

Pia Antonella Piacquadio

SOMMARIO

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO 3
VERIFICA CONTENUTI ED APPROVAZIONE 4
PREMESSA 5
RIFERIMENTI 6
ACRONIMI (ordine alfabetico) 6
PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLE DONNE AFFETTE DA CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO 7
SCOPI E OBIETTIVI 7
DEFINIZIONE 7
EPIDEMIOLOGIA 8
ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI 11
FATTORI DI RISCHIO 11
MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE 13
IL CORO 13
TEAM MULTIDISCIPLINARE (TMD) 14
FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ 16
MAPPE 17
MAPPA 1 - ACCESSO, VALUTAZIONE E STADIAZIONE 17
MAPPA 2 - TRATTAMENTO ADIUVANTE 18
ATTIVITÀ 19
PRESA IN CARICO DA PARTE DEL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (CORO) 19
VALUTAZIONE DIAGNOSTICA INIZIALE 20
STADIAZIONE 21
TRATTAMENTO CORRELATO ALLO STADIO DI MALATTIA 22
MALATTIA LIMITATA ALL'UTERO (STADIO I e II) 22
TRATTAMENTO "FERTILITY SPARING" 24
MALATTIA CON SOSPETTA ESTENSIONE EXTRAUTERINA (Stadi avanzati III – IV FIGO) 25
REFERTO ANATOMO PATOLOGICO 26
TERAPIA ADIUVANTE 28
1 - STADIO I FIGO 28
2 - STADIO II FIGO (rischio alto) 29
3 - STADIO III FIGO (rischio alto) 29
4 - STADIO IV FIGO (rischio alto) 29
TERAPIA ADIUVANTE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI OCCASIONALE O STAGING INCOMPLETO 29
FOLLOW UP 30
RECIDIVA DI NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO 30
PALLIAZIONE 31
INDICATORI 32

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

NOME E COGNOME	STRUTTURA DI APPARTENENZA	RUOLO
CICINELLI ETTORE	II U.O. GINECOLOGIA A.O.U POLICLINICO DI BARI	COORDINATORE
ETTORE ATTOLINI	ARESS	RESPONSABILE E REFERENTE ARESS PER PDTA COLLABORATORE ARESS
MARCO BENVENUTO	UNISALENTO	DRAFTER
ANTONELLA CARBONE	ARESS	DRAFTER
CORMIO GENNARO	II U.O. GINECOLOGIA A.O.U POLICLINICO DI BARI	COMPONENTE
D'AFIERO ALESSANDRO	U.O. GINECOLOGIA P.O. CERIGNOLA	COMPONENTE
DI DONATO SABINA	U.O.S.D. GOVERNO CLINICO E QUALITÀ ASL BT	DRAFTER
LEGGE FRANCESCO	U.O.S.D. GINECOLOGIA ONCOLOGICA – ENTE ECCLESIASTICO O.G.R, MIULLI	COMPONENTE
MASSARI GAETANO	U.O. RADIOLOGIA – OSPEDALE "SS. ANNUNZIATA" DI TARANTO	COMPONENTE
MITA ANGELO	U.O. MEDICINA NUCLEARE E RADIOTEPIA – A.O. "VITO FAZZI" DI LECCE	COMPENETE
NAGLIERI EMANUELE	U.O. ONCOLOGIA MEDICA IRCCS "GIOVANNI PAOLO II" – BARI	COMPONENTE
PERRONE ANTONIO	U.O. GINECOLOGIA – A.O. "VITO FAZZI" DI LECCE	COMPONENTE
PIRRELLI MICHELE	U.O. ANATOMIA PATOLOGICA – P.O. "SS. ANNUNZIATA" DI TARANTO	COMPONENTE
RESTA LEONARDO	U.O. ANATOMIA PATOLOGICA – A.O.U POLICLINICO DI BARI	COMPONENTE
RESTA NICOLETTA	U.O. GENETICA MEDICA - A.O.U POLICLINICO DI BARI	COMPONENTE
RUSSO DONATELLA	U.O. RADIOTERAPIA – A.O. "VITO FAZZI" DI LECCE	COMPONENTE
STABILE IANORA AMATO A.	U.O. RADIOLOGIA UNIVERSITARIA - A.O.U POLICLINICO DI BARI	COMPONENTE
STOLA EMILIO	U.O. GINECOLOGIA – P.O. "SS. ANNUNZIATA" DI TARANTO	COMPONENTE

VERIFICA CONTENUTI ED APPROVAZIONE

NOME	DATA	FIRMA
CICINELLI ETTORE		
ETTORE ATTOLINI		
MARCO BENVENUTO		
ANTONELLA CARBONE		
CORMIO GENNARO		
D'AFIERO ALESSANDRO		
DI DONATO SABINA		
LEGGE FRANCESCO		
MASSARI GAETANO		
MITA ANGELO		
NAGLIERI EMANUELE		
PERRONE ANTONIO		
PIRRELLI MICHELE		
RESTA LEONARDO		
RESTA NICOLETTA		
RUSSO DONATELLA		
STABILE IANORA AMATO A.		
STOLA EMILIO		

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari/~~e~~ al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia

Il PDTA può essere definito come "l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute a al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute" (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità ~~e~~ costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura.

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 di istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore dell'endometrio.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale~~,~~ e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

RIFERIMENTI

1) Colombo N et al. ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer. Diagnosis, Treatment and follow-up. Review Article. Int J of Gynecol Cancer, Vol 26, Num 1, Jan 2016
2) National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Clinical practice guidelines, Uterine Neoplasms, version 3.2019 (ultimo aggiornamento 11/02/19)
3) Rapporti AIRTUM .
4) Pignata S et al. Linee guida AIOM: neoplasie dell'utero, endometrio e cervice. Edizione 2015 Ali Ayhan et al. , Textbook of Gynaecological Oncology, ESGO Society September 2011
5) Zola P, Macchi C, Cibula D et al., Follow-up in Gynecological Malignancies: A State of Art Int J Gynecol Cancer. 2015 Sep;25(7):1151-64. doi: 10.1097
6) WHO classification of tumours. Pathology and genetics. Tumors of the breast and female genital organs IARC Press Lyon 2003
7) Querleu D, Morrow CP; Classification of radical hysterectomy; Lancet Oncol 2008; 9:297-303

ACRONIMI (ordine alfabetico)

Abbreviazione	*Descrizione*
CE	Carcinoma dell'Endometrio
BRT	Brachiterapia
CHT	Chemioterapia
COrO	Centro di Orientamento Oncologico
EBRT	Radioterapia a fasci esterni
ECO TV	Ecografia transvaginale
FU	Follow up
LFD	Linfadenectomia
LVSI	Invasione degli Spazi Linfovascolari
NED	Assenza di segni clinici di malattia
MDC	Mezzo di contrasto
MMG	Medico di Medicina Generale
OT	Ormonoterapia
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PET	Tomografia ad Emissione di Positroni
RM	Risonanza magnetica
RT	Radioterapia
SN	Procedura del Linfonodo Sentinella
SSO	Scheda Sintetica Oncologica
TAC	Tomografia Assiale Computerizzata
TMD	Team Multidisciplinare

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO ASSISTENZIALE DELLE DONNE AFFETTE DA CARCINOMA DELL'ENDOMETRIO

SCOPI E OBIETTIVI

Questo PDTA si applica alle pazienti affette da cancro all'endometrio trattati presso le strutture sanitarie della Regione Puglia.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non esclude l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Esso individua ruoli e responsabilità dei diversi professionisti coinvolti nella gestione delle pazienti, dalla diagnosi ai vari processi di cura. Il principio cardine informativo è l'integrazione delle diverse procedure al fine di minimizzare gli effetti tossici e ottimizzare i risultati terapeutici con particolare attenzione alla qualità di vita globale delle pazienti.

Obiettivo del PDTA è assicurare, coerentemente con le attività della Rete Oncologica Pugliese e le migliori evidenze di letteratura disponibili, un'uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura, garantendo a tutte le pazienti affetti da tumore dell'endometrio una maggiore tempestività nella diagnosi, inserendole all'interno dell'iter diagnostico più appropriato, con una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni della singola paziente, al fine di garantire un allungamento della aspettativa di vita e contestualmente un miglioramento della qualità della stessa, ottenendo in ultima istanza una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema, definendo le diverse fasi del percorso e identificando al contempo i ruoli e le responsabilità di ciascun attore in ognuna di esse.

DEFINIZIONE

Il carcinoma dell'endometrio è una neoplasia maligna derivante dal rivestimento mucoso della cavità uterina. Il termine tumore avanzato dell'endometrio si riferisce alla malattia metastatica o localmente avanzata.

EPIDEMIOLOGIA

In Italia[1] sono stati stimati per l'anno 2019, circa 8.700 nuovi casi di tumore del corpo dell'utero (5% di tutti i tumori femminili, è la terza neoplasia più frequente nella donna nella fascia di età 50-69 anni). Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 51. In Italia la distribuzione del tumore è 2% al Centro e -5% al Sud.

Nel 2016 i decessi per il tumore dell'utero corpo in Italia sono stati 2.621 (ISTAT 2016).

La sopravvivenza nei tumori del corpo dell'utero in Italia è pari al 77% a 5 anni. La probabilità di sopravvivere a 5 anni dalla diagnosi è pari all'84% essendo vissuti il primo anno e al 95% essendo vissuti 5 anni dalla diagnosi. La sopravvivenza a 5 anni mostra lievi differenze tra Nord e Sud. La sopravvivenza a 10 anni in Italia è pari al 74%.

In Italia le donne vive con diagnosi di tumore del corpo dell'utero sono quasi 116.772.

Il tasso di prevalenza, per 100.000 donne, è più alto nelle Regioni del Nord. Oltre il 70% dei casi prevalenti ha affrontato la diagnosi da oltre 5 anni. La proporzione maggiore di casi prevalenti si osserva nella fascia di età 75+ (1139/100.000).[2]

Il Registro Tumori della Regione Puglia (Rete Regionale di Registrazione Oncologica) rende possibile il confronto dei dati di incidenza, mortalità e sopravvivenza regionali con quelli nazionali ed alle altre macroaree geografiche.

INCIDENZA

FEMMINE	Sede	Diffusione*
1	Mammella	29,2%
2	Colon-retto	13,1%
3	Tiroide	6,9%
4	Corpo dell'utero	5,3%
5	Polmone e bronchi	4,4%
(Pool Puglia)		

FEMMINE	Sede	Diffusione*
1	Mammella	29%
2	Colon-retto	13%
3	Polmone	6%
4	Tiroide	5%
5	Corpo dell'utero	5%
(I Numeri del Cancro in Italia, 2015)		

* Proporzione sul totale dei casi

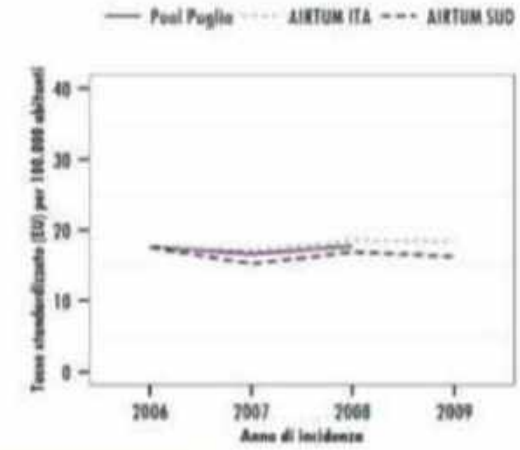
[1] I numeri del cancro in Italia 2018, pag. 276. https://www.registri-tumori.it/cms/sites/default/files/pubblicazioni/2018_NumeriCancro-operatori.pdf

[2] AIRTUM Working Group. Italian cancer figures, report 2014: Prevalenza e guarigione da tumore in Italia. Prevalence and cure of cancer in Italy. Italian cancer figures, report 2014: Prevalence and cure of cancer in Italy. Epidemiol Prev 2014; 38 (6 Suppl. 1):1-144.

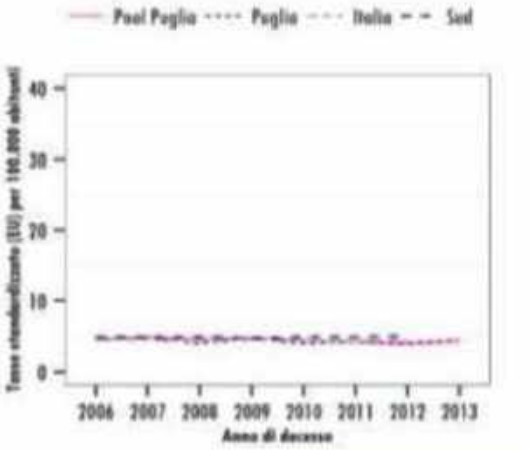
INCIDENZA E MORTALITÀ

Area	Num. medio di casi/anno	Tasso grezzo	Tasso STD (EU)	Rischio cumul. (0-74 anni)	Num. medio decessi/anno	Tasso grezzo	Tasso STD (EU)	Rischio cumul. (0-74 anni)
BAT	41	20,8	18,1	1,6%	14	7,4	5,1	0,4%
Brindisi	47	23	17,3	1,5%	15	7,5	4,2	0,3%
Lecce	98	23,7	17,4	1,5%	34	8,3	4,6	0,3%
Taranto	70	23,4	17,6	1,6%	20	6,8	4,1	0,3%
Pool Puglia		22,7	17,4	1,5%		7,6	4,5	0,3%
		INCIDENZA				MORTALITÀ		

TREND DI INCIDENZA E MORTALITÀ



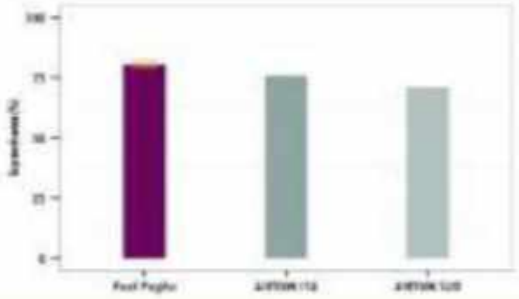
TREND DI INCIDENZA



TREND DI MORTALITÀ

SOPRAVVIVENZA

Area	Sopravvivenza	Intervallo di confidenza	
Pool Puglia	80,5%	76,7%	83,8%
AIRTUM ITA	76,0%		
AIRTUM SUD	71,0%		



SOPRAVVIVENZA (a cinque anni dalla diagnosi)

- Sopravvivenza netta per Pool Puglia
- Sopravvivenza relativa per AIRTUM ITA e AIRTUM SUD

DA: registro tumori Puglia 2015

https://www.sanita.puglia.it/documents/36136/426747/Registro+Tumori+Puglia+-+Rapporto+2015/32bd2713-c206-4343-a597-8841da8c3596

Dal punto di vista del sistema di offerta, la rete pugliese appare in grado di gestire la domanda relativa al trattamento chirurgico del tumore dell'endometrio, atteso che la mobilità passiva per interventi chirurgici è pari al 7%, di 5 punti percentuale inferiore alla percentuale di ricoveri in mobilità passiva oncologica generale e in diminuzione nel tempo. Le percentuali di fuga più elevate si riscontrano in provincia di Foggia e Brindisi (14%), la più bassa a Bari (4%).

Si riporta di seguito una tabella esplicativa del trend di interventi per CR dell'endometrio nelle strutture regionali.

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI

L'incidenza dei tumori dell'endometrio, così come desumibile dai dati del paragrafo precedente, è stabile e la speranza di vita alla diagnosi per molte pazienti si allunga di pari passo con la disponibilità di trattamenti sempre più specifici, efficaci e con effetti collaterali moderati o assenti. L'analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici è fondamentale per determinare correttamente l'ammontare delle risorse economiche da destinare all'oncologia. L'identificazione qualitativa e quantitativa di tali bisogni nella situazione corrente e la loro previsione alla luce di possibili scenari di intervento sul territorio sono parametri strategici ai fini di una corretta pianificazione della spesa sanitaria e del suo controllo. L'implementazione del PDTA consentirà di mettere a punto un modello di stima dei costi basandosi sulle rilevazioni dei consumi di risorse desumibili dalle banche dati amministrative e sulla rilevazione puntuale dei costi per singola prestazione e centro erogatore della ROP. L'analisi consentirà:

- di analizzare lo scostamento tra i costi reali sostenuti a livello aziendale e i costi riconosciuti dalle tariffe;
- di confrontare il costo di alcuni PDTA teorici, costruiti sulla base delle linee guida correnti, con il costo effettivo dei PDTA realizzati nel mondo reale, sulla base delle modalità organizzative adottate;
- di analizzare la variabilità nei costi inter ed intra aziendali;
- di valutare il grado di completezza delle informazioni contenute nelle banche dati amministrative correnti rispetto ai registri aziendali e specialistici per patologia;
- di stimare i costi sociali della patologia.

Per quanto riguarda il contesto regionale, le informazioni raccolte dai Registri Tumori, combinate con i dati di natura amministrativa (archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, delle Prestazioni Specialistiche e della Farmaceutica), offrono la possibilità di ricostruire i Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA) dei pazienti oncologici, di valutarne appropriatezza e aderenza ai protocolli e di quantificare il corrispondente ammontare di risorse richieste al sistema sanitario a livello regionale e nazionale.

FATTORI DI RISCHIO

Il carcinoma endometriale è tra i più frequenti tumori insorgenti nelle donne. In circa l'80% di queste lesioni, l'iperestrogenismo gioca un ruolo fondamentale (contrariamente al progesterone) e caratterizza neoplasie di tipo endometrioide, tendenzialmente bene o moderatamente differenziate, che insorgono al termine di un percorso cancerogenetico comprendente una serie di lesioni premaligne (iperplasia complessa, eventualmente con atipie). I principali fattori di rischio di

queste forme sono rappresentati da alto numero di cicli anovulatori, nulliparità, menopausa tardiva, obesità, diabete e ipertensione. Da ricordare in questo senso anche il ruolo della terapia ormonale estrogenica (non associata a progestinici), l'effetto paradosso dell'ormonoterapia con antagonisti degli estrogeni per il carcinoma mammario e la stretta associazione con i (rari) tumori a cellule della granulosa e la (ancor più rara) sindrome dell'ovaio policistico[3].

Le neoplasie estrogeno-indipendenti si associano invece a scarsa differenziazione, insorgono in età più avanzata (menopausa), presentano differenziazioni in senso sieroso o a cellule chiare e non sono associate a pregressa iperplasia o displasia dell'endometrio[4].

UTERO CORPO	
Incidenza	Sono attesi, nel 2019, 8.700 nuovi casi [5% di tutti i tumori femminili, è la terza neoplasia più frequente nella donna nella fascia di età 50-69 anni]. Si stima che il rischio di sviluppare un tumore del corpo dell'utero nell'arco della vita di una donna sia di 1 su 51.
Mortalità	Nel 2016 sono stati registrati 2.621 decessi pari al 3% dei decessi per tumore nelle donne.
Sopravvivenza a 5 anni	In Italia è pari al 77% con lievi differenze tra Nord e Sud.
Sopravvivenza a 10 anni	In Italia è pari al 74%.
Fattori di rischio	Tutte le condizioni che determinano iperestrogenismo rappresentano un fattore di rischio per il carcinoma dell'endometrio tipo 1 [anovulazione, obesità] insieme a ipertensione e diabete. Precedente radioterapia pelvica e assunzione di tamoxifene rappresentano fattori di rischio per il tipo 2.

Da: I numeri del cancro in Italia 2019, pag. 294.

[3] Tavassoli FA, Devilee P (Eds.). World Health Organization Classification of Tumours. Pathology and genetics of tumours of the breast and female genital organs. IARC Press, Lyon, 2003.

[4] Cirisano FD Jr, Robboy SJ, Dodge RK, et al. The outcome of stage I-II clinically and surgically staged papillary serous and clear cell endometrial cancers when compared with endometrioid carcinoma. Gynecol Oncol 2000; 77:55-65.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente mettendo in relazione professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, sia avviato velocemente all'interno di un preciso percorso di cura verso la diagnosi e terapia in maniera da ridurre il senso di disagio, solitudine e disorientamento all'interno del sistema sanitario e dei suoi servizi.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COrO) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COrO), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (specialista, mmg, altro) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COrO ed i servizi ad esso correlati.

IL CORO

I COrO sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza

- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;

• amministrativo – gestionali

• di segnalazione e supporto

• di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)

I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.

I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica

Regionale, indirizzarli ai team multisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

TEAM MULTIDISCIPLINARE (TMD)

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.
In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.
Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze.

Esso è composto dalle seguenti figure professionali:

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Chirurgo Ginecologo	Genetista
Radioterapista	Medico di Medicina Generale
Anatomopatologo	Palliativista
Radiologo/Radiologo interventista	Psicologo (psico-oncologo)
Infermiere Case Manager	Rappresentante associazione pazienti
	Fisioterapista
	Nutrizionista

	Farmacista

Il TMD, sulla base dei dati relativi sia alla paziente ed all'estensione della neoplasia dei protocolli in vigore *definisce il piano di trattamento* personalizzato, verificandone l'aderenza al presente PDTA o, eventualmente, riportando in chiaro nel verbale finale le deviazioni indotte da situazioni particolari.

Assicura l'adeguata comunicazione con le pazienti ed i loro familiari. La discussione nel TMD avverrà senza la presenza della paziente e la decisione finale sarà comunicata da un rappresentante del TMD, delegato ad hoc.

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

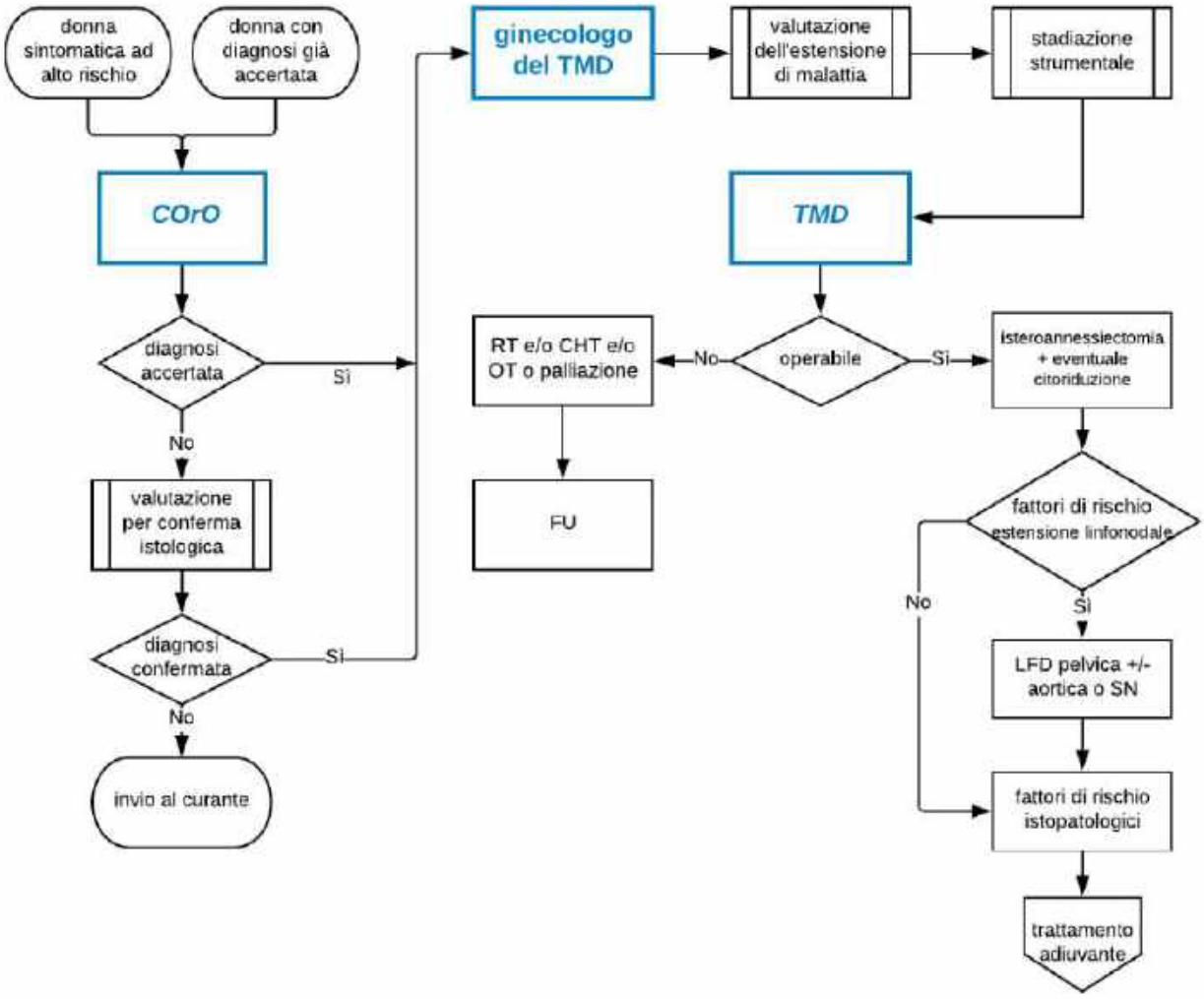
Il modello di presa in carico all'interno della ROP e la matrice delle responsabilità nella fase di implementazione del presente PDTA nei DIOnC dovrà tener conto dei modelli organizzativi aziendali ed inter aziendali già esistenti.

		FIGURE PROFESSIONALI										
		MMG	STRUTTURE DISTRETTUALI	CASE MANAGER	ONCOLOGO	GINECOLOGO	RADIOTERAPISTA	ANATOMO PATOLOGO	RADIOLOGO	FARMACISTA	ALTRE FIGURE PROF.LI *	PAZIENTE
FASI DEL PDTA	Prevenzione	C										C
	Diagnosi e stadiazione	I	C	C	C	R	I	R	R		C	C
	Terapia chirurgica (pz.operabili)	I		C	I	R	I	C				C
	Terapia medica/RT	I		C	R	R/C	R		C	R	C	C
	Follow-up	C	C/R	C	C/R	R	C/R		C			C
	Cure palliative	C	R	I	I	I	I				R	C

R: responsabile
C: coinvolto
I: informato
* altre figure professionali: es. medico nucleare, biologo molecolare, psicologo, rappresentante delle associazioni, etc.

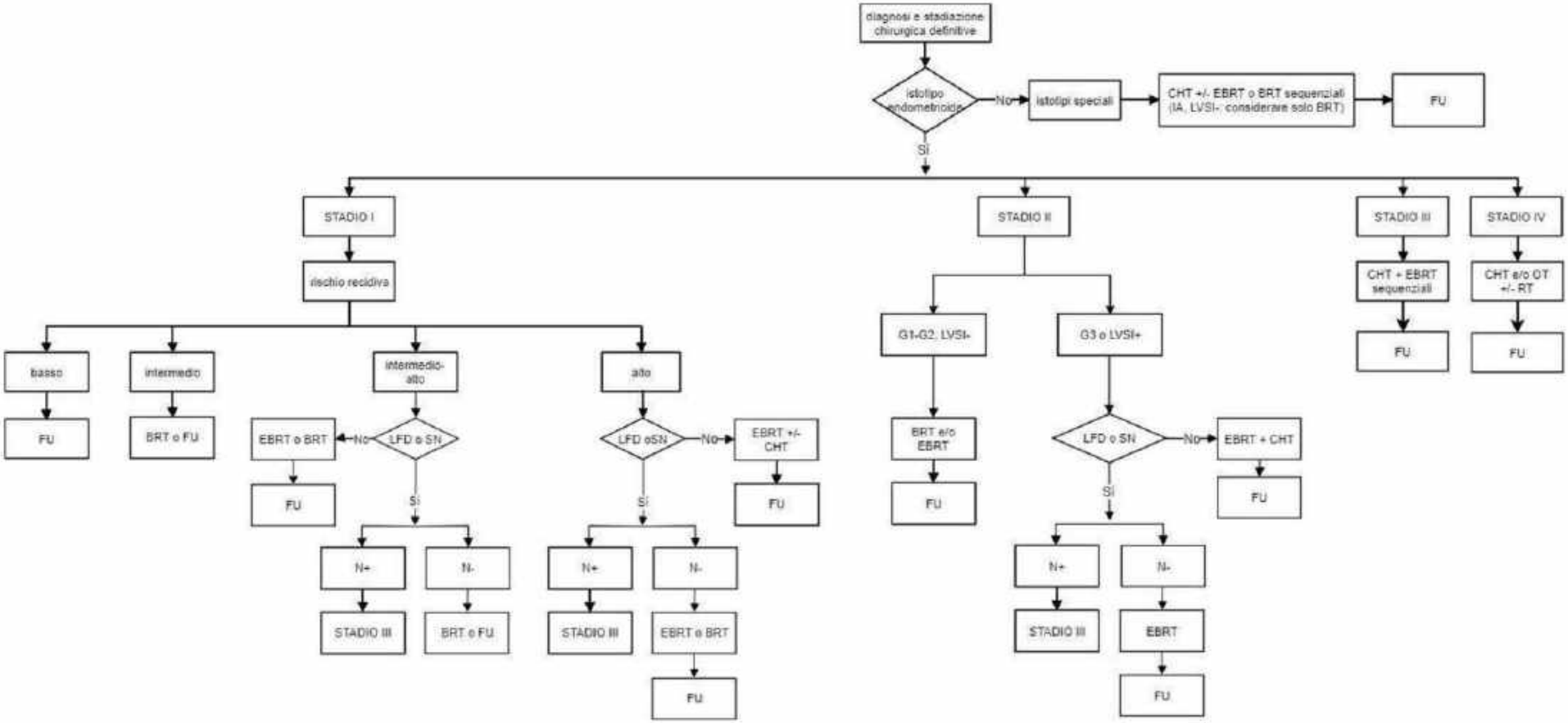
MAPPE

MAPPA 1 - ACCESSO, VALUTAZIONE E STADIAZIONE



La paziente accederà preferibilmente attraverso il C.Or.O., ma non si esclude che possa giungere allo specialista del TMD attraverso altra via di accesso (MMG, altri specialisti o da altre strutture). Ad ogni modo andrà poi a confluire nel percorso C.Or.O. immediatamente dopo.

MAPPA 2 - TRATTAMENTO ADIUVANTE



ATTIVITÀ

PRESA IN CARICO DA PARTE DEL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (CORO)

PRIMO ACCESSO AL CORO

L'attivazione del PDTA prevede l'accesso delle pazienti al COrO su invio del curante (specialista ambulatoriale, ospedaliero, MMG), ma non si esclude che possa giungere allo specialista del TMD attraverso altra via di accesso (MMG, altri specialisti o da altre strutture). Ad ogni modo andrà poi a confluire nel percorso Coro immediatamente dopo. Possono accedere:

1) ***pazienti con diagnosi istologica di CE già accertata***, sia come caso fresco (*naive*), sia a seguito di diagnosi occasionale dopo trattamento per altra patologia;
2) ***pazienti sintomatiche ad alto rischio di CE***, ossia con:
   - perdita ematica in menopausa, specie se in soggetti obesi, diabetici ed ipertesi;
   - in terapia con Tamoxifene o Terapia Ormonale Sostitutiva (TOS) non bilanciata non bilanciata;
   - sospetto di sindrome neoplastica familiare (Sindrome di Lynch).

   Per i soggetti ad alto rischio, il COrO predispone una valutazione ginecologica (visita, ecografia transvaginale, biopsia endometriale preferibilmente per via isteroscopica) da eseguirsi presso la struttura di riferimento al fine di formulare ovvero escludere la diagnosi di neoplasia endometriale.

Ottenuta la diagnosi istologicamente accertata di CE, la presa in carico della paziente prevede l'invio della stessa al ginecologo di riferimento del TMD per una prima valutazione. Il personale del COrO, dunque, provvede a richiedere e prenotare la prestazione, da eseguire entro 7 giorni.

VALUTAZIONE DIAGNOSTICA INIZIALE

Il referente ginecologo del Team Multidisciplinare al primo accesso della paziente esegue:

1) la *raccolta anamnestica*,
2) la *visita ginecologica*, che consente di escludere una malattia esocervicale, vaginale, parametriale e di valutare palpatoriamente i linfonodi inguinali e sopraclaveari.
3) l'*ecografia transvaginale* al fine di valutare:
   - spessore rima endometriale
   - diametro della neoplasia
   - profondità di invasione miometriale
   - estensione stromale cervicale
   - diffusione extrauterina (ovaio, peritoneo, setti cervico-vescicale, cervico-rettale, linfonodi etc.).

Sulla base delle suddette valutazioni, il ginecologo del TMD prescrive:

1. in caso di pazienti a <u>BASSO RISCHIO</u> (istotipo endometroide, G1, infiltrazione miometriale superficale (<50%), non invasione cervice, non malattia extrauterina):
   - Rx Torace in 2 proiezioni, per la valutazione anestesiologica e verificare la presenza eventuale di versamento pleurico e metastasi polmonari;
   - CA-125, emocromo, esami ematochimici (funzionalità renale, epatica), coagulazione;
   - TAC o RM addome pelvi con e senza MDC (opzionale).
2. In caso di pazienti ad <u>ALTO RISCHIO</u> (G2-G3 o istotipo non endometroide o infiltrazione miometriale profonda (≥50%) o stromale cervicale o malattia extrauterina):
   - TAC torace, addome e pelvi con e senza MDC,
   - RMN addome pelvi con e senza MDC, TAC/PET, scintigrafia ossea (solo in caso di sospetto per malattia metastatica o per quadro TAC dubbio).

In caso di pazienti provenienti da altro centro è opzionale la revisione dei vetrini (anche per via telematica) da parte degli anatomopatologi del centro di riferimento.

Le pazienti con CE ed età inferiore ai 50 anni e/o importante familiarità neoplastica suggestiva di sindrome di Lynch, devono essere riferite al genetista per consulenza.

STADIAZIONE

Si riporta di seguito il sistema di stadiazione chirurgica AJCC del carcinoma uterino, che tiene in considerazione sia il sistema TNM, sia quello FIGO:

AJCC Tumor-Node-Metastases (TNM) and International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Surgical Staging Systems for Endometrial Cancer

Definitions for T, N, M

T	FIGO Stage	Primary Tumor
TX		Primary tumor cannot be assessed
T0		No evidence of primary tumor
Tis		Carcinoma in situ (preinvasive carcinoma)
T1	I	Tumor confined to the corpus uteri, including endocervical glandular involvement
T1a	IA	Tumor limited to the endometrium or invading less than half the myometrium
T1b	IB	Tumor invading one half or more of the myometrium
T2	II	Tumor invading the stromal connective tissue of the cervix but not extending beyond the uterus. Does NOT include endocervical glandular involvement.
T3	III	Tumor involving serosa, adnexa, vagina, or parametrium
T3a	IIIA	Tumor involving the serosa and/or adnexa (direct extension or metastasis)
T3b	IIIB	Vaginal involvement (direct extension or metastasis) or parametrial involvement
T4	IVA	Tumor invading the bladder mucosa and/or bowel mucosa (bullous edema is not sufficient to classify a tumor as T4)

N	FIGO Stage	Regional Lymph Nodes
NX		Regional lymph nodes cannot be assessed
N0		No regional lymph node metastasis
N0(i+)		Isolated tumor cells in regional lymph node(s) no greater than 0.2 mm
N1	IIIC1	Regional lymph node metastasis to pelvic lymph nodes
N1mi	IIIC1	Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N1a	IIIC1	Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to pelvic lymph nodes
N2	IIIC2	Regional lymph node metastasis to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2mi	IIIC2	Regional lymph node metastasis (greater than 0.2 mm but not greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes
N2a	IIIC2	Regional lymph node metastasis (greater than 2.0 mm in diameter) to para-aortic lymph nodes, with or without positive pelvic lymph nodes

Suffix (sn) is added to the N category when metastasis is identified only by sentinel lymph node biopsy.

M	FIGO Stage	Distant Metastasis
M0		No distant metastasis
M1	IVB	Distant metastasis (includes metastasis to inguinal lymph nodes, intraperitoneal disease, lung, liver, or bone). (It excludes metastasis to pelvic or para-aortic lymph nodes, vagina, uterine serosa, or adnexa).

Da: AJCC Cancer Staging Manual, 8th Ed. (2017), Springer International Publishing

Essa non tiene in considerazione il grado di differenziazione cellulare (G1-G2-G3), l'istotipo e l'infiltrazione degli spazi linfovascolari (LVSI), che rimangono fattori prognostici indipendenti, così come il volume tumorale ≤2 cm o >2 cm.

TRATTAMENTO CORRELATO ALLO STADIO DI MALATTIA

Sulla base dei dati clinico strumentali raccolti e valutati dal TMD alla paziente verrà offerto un programma terapeutico che dovrà essere coerente con il presente PDTA, redatto sulla base delle evidenze della più recente letteratura scientifica disponibile sull'argomento.

Quando il trattamento individuato è di tipo chirurgico, si ritiene necessaria la disponibilità all'esecuzione dell'esame istologico estemporaneo intraoperatorio presso la sede ove verrà eseguito l'intervento stesso. La paziente viene inviata alla valutazione anestesiologica e, qualora quest'ultima controindichi l'intervento stesso, sarà necessario un reinvio al TMD per una rivalutazione per radioterapia (RT) e/o chemioterapia (CHT) e/o ormonoterapia (OT) o terapia di supporto.

MALATTIA LIMITATA ALL'UTERO (STADIO I e II)

Il trattamento chirurgico standard per il CE negli stadi iniziali FIGO I-II è rappresentato dalla **Isterectomia radicale classe A sec. Querleu-Morrow** (extra fasciale o tipo I Rutledge) con **annessiectomia bilaterale*** con citologia peritoneale, ispezione/palpazione peritoneale e biopsia di ogni area sospetta (intra e retro peritoneale).

Nello stadio II FIGO, l'**isterectomia radicale classe B sec. Querleu-Morrow** dovrebbe essere considerata solo se necessaria per ottenere margini liberi[5] [6].

* In donne giovani (i.e. <40aa) affette da CE tipo endometrioide, G1, infiltrante <50% del miometrio, desiderose di preservare la funzione ovarica, dopo aver accuratamente escluso il coinvolgimento ovarico, è possibile considerare la preservazione di una o entrambe ovaie con asportazione completa delle salpingi.

Via di accesso: laparotomica o mini-invasiva (laparoscopica o robotica), quest'ultima preferibile nei casi apparentemente confinati all'utero o vaginale (in casi selezionati confinati all'utero, i.e. prolassi utero-vaginali e/o con problematiche internistiche-anestesiologiche).

Per quanto riguarda la **linfadenectomia** (LFD) pelvica ed eventualmente lomboaortica, non vi è uniformità di pensiero, anche in considerazione di due studi prospettici randomizzati che, pur considerandone il ruolo prognostico, non ne hanno evidenziato un ruolo terapeutico[7] [8].

---

[5] Colombo N, Creutzberg C, Querleu D, Barahona M and Sessa C. eUpdate – Endometrial Cancer Algorithms. 08/06/2017. https://www.esmo.org/Guidelines/Gynaecological-Cancers/ESMO-ESGO-ESTRO-Consensus-Conference-on-Endometrial-Cancer/eUpdate-Algorithms This update refers to the ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al., Ann Oncol 2016; 27: 16-41.

[6] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines - Uterine Neoplasms Version 1.2020

[7] Benedetti Panici P, Basile S, Maneschi F, et al. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2008 Dec 3;100(23):1707-16.

[8] ASTEC study group, Kitchener H, Swart AM, Qian Q, et al. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study. Lancet. 2009 Jan 10;373(9658):125-36

L'approccio consigliato, tuttavia, secondo le linee guida AIOM 2019[9], ESMO-ESGO-ESTRO 2016[10], NCCN v1.2020 [11]varia a seconda della classe di rischio di coinvolgimento linfonodale (definite sulla base di fattori preoperatori e/o intraoperatori all'istologia al congelatore in estemporanea):

- **basso rischio** (endometrioide G1-G2 con infiltrazione miometriale <50%): non si effettua LFD.
- **rischio intermedio** (endometriode G1-G2 con infiltrazione miometriale ≥50%, oppure G3 con infiltrazione miometriale <50%): LFD di staging pelvica ed eventualmente lomboaortica (se sospetto e/o pelvici positivi) da considerare in relazione alle comorbidità della paziente.
- **alto rischio** (endometrioide G3 con infiltrazione miometriale ≥50% o sieroso/cellule chiare/carcinosarcoma): LFD di staging pelvica e lomboaortica (almeno 15 linfonodi pelvici e 10 lomboaortici), da considerare in relazione alle comorbidità della paziente.

Indipendentemente dalle suddette classi di rischio, è necessario asportare eventuali linfonodi sospetti (all'imaging o alla visione/palpazione chirurgica). In ogni caso la scelta di eseguire la LFD deve tener conto sempre di una accurata valutazione rischio-beneficio.

Nei casi in cui vengano asportati dei linfonodi si consiglia di utilizzare le definizioni di seguito riportate relative a:

Tipo di LFD:

- Sampling = asportazione casuale random di linfonodi non ingranditi o sospetti.
- Selettiva = asportazione linfonodi palpabili o segnalati da indagini strumentali.
- Sistematica = asportazione di tutti i linfonodi di una determinata stazione anatomica.

Estensione della LFD:

- LFD pelvica (I-II livello sec. Querleu-Morrow)
- LFD lombo-aortica (III-IV livello sec. Querleu-Morrow).

Il *mapping* del linfonodo sentinella con ultrastaging istopatologico (SN), secondo indicazioni del NCCN v1.2020, ha mostrato una buona performance diagnostica per lo staging linfonodale e può rappresentare un'alternativa alla LFD in caso di neoplasie apparentemente confinate all'utero.

Negli istotipi speciali (sieroso o cellule chiare o carcinosarcoma) è indicata altresì la stadiazione peritoneale (omentectomia e biopsie peritoneali).

[9]Linee Guida AIOM 2019 Neoplasie dell'utero: endometrio e cervice. https://www.aiom.it/linee-guida-aiom-neoplasie-dellutero-endometrio-e-cervice-2019/

[10] ESMO-ESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up, Colombo N, Creutzberg C, Amant F et al., Ann Oncol 2016; 27: 16-41.

[11] National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines - Uterine Neoplasms Version 1.2020

TRATTAMENTO "FERTILITY SPARING"

Il trattamento chirurgico standard prevede la isterectomia totale con annessiectomia bilaterale, precludendo la fertilità. Esso, dunque, potrebbe essere rifiutato da giovani donne desiderose di preservare il proprio potenziale riproduttivo. In tali donne il carcinoma endometriale si presenta generalmente con caratteristiche prognostiche favorevoli: istotipo endometriode, G1, assente invasione miometriale.

In questi casi, considerato il buon esito oncologico (riportate sopravvivenze libera da malattia a 5 e a 10 anni pari rispettivamente al 99.2% e al 98%), può essere proposto un trattamento conservativo in caso di:

- donne in premenopausa di età inferiore a 40 anni,
- stadio IA, in assenza di evidenza di invasione miometriale,
- istologia endometroide,
- grado 1,
- consenso informato adeguato,
- non controindicazioni all'uso dei progestinici,
- non familiarità tipo BRCA o Lynch.

Sono indicate:

- Adeguata stadiazione con ECO TV, RM pelvi (con valutazione del retroperitoneo pelvico e lomboaortico) ed eventuale laparoscopia,
- somministrazione orale (medrossiprogesterone o megestrolo acetato) o endouterina (spirale levonorgestrel-medicata) di un progestinico,
- il trattamento farmacologico può essere preceduto o meno da chirurgia resettoscopica,
- consulenza con personale esperto in procreazione medicalmente assistita (PMA),
- stretto monitoraggio con biopsie endometriali ogni 3-6 mesi,
- isterectomia totale con annessectomia bilaterale dopo completamento dell'attività riproduttiva,
- isterectomia totale con annessectomia bilaterale se viene documentata progressione o persistenza di tumore nonostante 6-12 mesi di terapia con progestinici.

Il trattamento conservativo è, comunque, da considerarsi temporaneo e finalizzato all'ottenimento della gravidanza, questa deve essere fortemente incoraggiata a partire dal riscontro di una risposta tumorale completa. Il trattamento chirurgico standard è raccomandato in caso di progressione di malattia, mancata risposta tumorale completa a 12 mesi, e al termine della gravidanza.

MALATTIA CON SOSPETTA ESTENSIONE EXTRAUTERINA (Stadi avanzati III – IV FIGO)

Nelle pazienti che in fase stadiativa all'imaging risultino in stadio III e IV intra-addominale, qualora le condizioni della paziente e la diffusione di malattia lo permettano, sarebbe preferibile un approccio chirurgico con il massimo intento citoriduttivo in combinazione con CHT e/o RT e/o OT. Utile specificare nella descrizione dell'intervento chirurgico l'eventuale malattia residua al termine della chirurgia (sede, dimensioni e numero delle lesioni).

L'incertezza delle linee guida, tuttavia, rende necessaria una valutazione da parte del TMD per definire un approccio personalizzato in funzione delle sedi di malattia, delle possibilità di ottenere un residuo macroscopicamente assente, del rischio di complicanze e delle condizioni generali della paziente.

Nelle pazienti non candidate a chirurgia di citoriduzione, il TMD valuterà il miglior approccio di CHT e/o RT e/o OT o terapia di supporto. In tali pazienti, l'approccio chirurgico può avere comunque un ruolo palliativo.

REFERTO ANATOMO PATOLOGICO

In considerazione della necessità di modulare il trattamento oncologico sulla base delle caratteristiche istologiche della malattia, è auspicabile la condivisione di un modello unico di refertazione istologica, come guida della corretta scelta chirurgica e dell'adeguatezza di una eventuale terapia adiuvante.

a) Esame alla diagnosi

- Istotipo
- grado di differenziazione

b) Esame intraoperatorio (se eseguito)

- Istotipo
- grado di differenziazione
- profondità di invasione miometriale
- eventuale diffusione metastatica

c) Esame definitivo

Citologia peritoneale:

1. Positivo
2. Negativo
3. Non diagnostico

Aspetto Macroscopico:

Dimensioni dell'utero (mm) _____

Aspetto della neoplasia:

1. non visualizzabile
2. polipoide
3. vegetante
4. infiltrante

Dimensioni della neoplasia (mm) _____

Presenza di miomi uterini:

1. no
2. si

Tipo Istologico:

1. Adenocarcinoma
2. Adenoacantoma
3. Adenosquamoso
4. Mucinoso
5. Siero-papillare
6. Cellule chiare
7. Squamoso
8. Altri

Grading FIGO (solo per endometrioidi):

- ☐ G1- Ben differenziato
- ☐ G2-Moderatamente differenziato
- ☐ G3-Scarsamente differenziato
- ☐ Gx-Non valutato

Invasione miometrio:

1. M0 (no invasione)
2. M1 (inv. <50%)
3. M2 (inv. ≥50%)
4. Mx

invasione nel miometrio max (mm) _____

miometrio libero (mm) _____

Sede Max invasione:

1. fondo uterino
2. parete anteriore
3. parete posteriore
4. ostio tubarico dx
5. ostio tubarico sin

Invasione perimetrio:
1. No
2. Si
3. Non nota

Invasione spazi linfo-vascolari:
1. Focale
2. Massiva
3. No
4. Non nota

Invasione spazi perineurali:
1. No
2. Si
3. Non nota

Istmo:
1. Indenne
2. Invasione mucosa
3. Invasione stroma

Cervice:
1. Indenne
2. Invasione mucosa
3. Invasione stroma

Vagina:
1. Indenne
2. Invasione mucosa
3. Invasione stroma

Endometrio adiacente:
1. Iperplasia
2. Atrofia
3. Non valutato

Presenza adenomiosi:
1. Si
2. Neoplasia in adenomiosi
3. No
4. Non valutata

Salpinge DX:
1. Indenne
2. Presenza nel lume
3. Infiltrazione mucosa
4. Infiltrazione a tutto spessore
5. Patologia benigna

Salpinge SX:
1. Indenne
2. Presenza nel lume
3. Infiltrazione mucosa
4. Infiltrazione a tutto spessore
5. Patologia benigna

Ovaio DX:
1. Indenne
2. Metastasi
3. Patologia benigna

Ovaio DX:
1. Indenne
2. Metastasi
3. Patologia benigna

Biopsie peritoneali:
1. Negative
2. Micro Metastasi
3. Macro Metastasi

Omento:
1. Negative
2. Micro Metastasi
3. Macro Metastasi

Linfonodi Pelvici dx
1. Non asportati
2. Numero totale ____
3. Negativi
4. Micro +
5. Macro +
6. Numero positivi____

Linfonodi Pelvici sx
1. Non asportati
2. Numero totale ____
3. Negativi
4. Micro +
5. Macro +
6. Numero positivi____

Linfonodi Aortici:
1. Non asportati
2. Numero totale _____
3. Negativi
4. Micro +
5. Macro +
6. Numero positivi _____

Auspicabile la valutazione del Test universale per instabilità dei microsatelliti (MSI). In caso di instabilità dei microsatelliti necessario riferire la paziente al genetista per la valutazione familiare e lo studio dei geni del mismatch repair (MMR).

TERAPIA ADIUVANTE

Per la definizione delle scelte terapeutiche è opportuno suddividere le pazienti in classi di rischio secondo la classificazione aggiornata dalla FIGO nel 2009, basata su stadiazione, grading e tipo istologico. Nella valutazione complessiva dell'indicazione ai trattamenti adiuvanti, a questi fattori di rischio, sulla scorta di numerosi studi clinici (GOG 99[12], PORTEC1[13]) vanno aggiunti anche l'invasione linfovascolare (LVSI), l'età ≥60 anni e le comorbidità.

1 - STADIO I FIGO

Nella Consensus tra ESMO, ESGO e ESTRO la classificazione del rischio per la malattia in stadio I FIGO è stata integrata con una categoria a rischio intermedio-alto sulla base della positività LVSI. Si distinguono, pertanto:

1. **Classe di rischio <u>BASSO</u> (IA, endometrioide, G1-G2; LVSI assente):** non è raccomandata nessuna terapia adiuvante, le pazienti verranno avviate a follow-up clinico strumentale.
2. **Classe di rischio <u>INTERMEDIO</u> (IB, endometrioide, G1-G2, LVSI assente):** per il controllo della recidiva locale è indicata la brachiterapia vaginale (BRT) oppure follow-up.
3. **Classe di rischio <u>INTERMEDIO-ALTO</u> (IA, endometriode, G3 o Stadio IA-B endometriode G1-G2, LVSI presente):**
    - se eseguita stadiazione chirurgica e i linfonodi sono negativi è indicata BRT per il controllo della recidiva locale oppure follow-up;
    - in assenza di stadiazione chirurgica è indicata la radioterapia pelvica a fasci esterni (EBRT) o eventualmente solo BRT per il controllo locale nelle pazienti con comorbidità;
4. **Classe di rischio <u>ALTO</u> (IB, endometriode, G3, a prescindere da LVSI):**
    - se eseguita stadiazione chirurgica e i linfonodi sono negativi è indicata EBRT o eventualmente solo BRT per il controllo locale nelle pazienti con comorbidità;

---

[12] Keys HM1, Roberts JA, Brunetto VL, Zaino RJ, Spirtos NM, Bloss JD, Pearlman A, Maiman MA, Bell JG; Gynecologic Oncology Group. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2004 Mar;92(3):744-51.

[13] Creutzberg CL, Nout RA, Lybeert ML, Wárlám-Rodenhuis CC, Jobsen JJ, Mens JW, Lutgens LC, Pras E, van de Poll-Franse LV, van Putten WL; PORTEC Study Group. Fifteen-year radiotherapy outcomes of the randomized PORTEC-1 trial for endometrial carcinoma. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011 Nov 15;81(4):e631-8.

- in assenza di stadiazione chirurgica, è indicata EBRT ed eventuale chemioterapia a base di platino (CHT).

5. **Classe di rischio <u>ALTO</u> (Istotipi speciali: sierosi, cellule chiare, indifferenziati, carcinosarcomi).** È indicata CHT ed eventuale EBRT o BRT (solo per sierosi o cellule chiare IA con LVSI assente può essere considerata la sola BRT. Inoltre, è opportuno l'inserimento di tali pazienti in *trials clinici*.

2 - STADIO II FIGO (rischio alto)

In caso di **tumori G1-G2, LVSI assente** è indicata BRT e/o EBRT.
In caso di **tumori G3 o LVSI presente** è indicata EBRT, con eventuale CHT per i casi non stadiati chirurgicamente.

3 - STADIO III FIGO (rischio alto)

EBRT e CT sequenziali sono indicate per ridurre il rischio di recidiva pelvica e migliorare la sopravvivenza libera da progressione.
Nei casi non operabili e non candidati a CHT si può eseguire EBRT e BRT a fini palliativi.

4 - STADIO IV FIGO (rischio alto)

Classe di rischio avanzato e metastastico IVA – IVB: il trattamento di scelta è la CHT secondo lo schema Carboplatino- Paclitaxel, ricorrendo alla RT a scopo palliativo.
Nelle pazienti in IV stadio con condizioni generali scadute o non candidabili ad ulteriori cicli di CHT può essere proposta l'OT con medrossiprogesterone acetato, megestrolo acetato o tamoxifene.

TERAPIA ADIUVANTE IN PAZIENTI CON DIAGNOSI OCCASIONALE O STAGING INCOMPLETO

Pazienti sottoposte a chirurgia per presunta patologia benigna o pazienti che non abbiamo eseguito una stadiazione completa durante la chirurgia primaria:

- ***<u>Basso rischio</u>*** (IA G1-G2, LVSI assente, diametro ≤2 cm): osservazione;
- ***<u>Alto rischio</u>*** (IA G1-G2, LVSI presente e/o diametro >2 cm, oppure IA G3, oppure IB, oppure II): restaging strumentale con TAC con MDC o TAC/PET
  - se positivo andrebbe considerata la chirurgia;
  - se negativo seguire le indicazioni della terapia adiuvante.

FOLLOW UP

Al termine della terapia la paziente senza segni clinici di malattia (NED) sarà sottoposta a monitoraggio clinico da parte del ginecologo referente del GPI.

Ad oggi non esistono chiare evidenze sul ruolo e le modalità del follow up. Secondo i dati disponibili, la sorveglianza delle pazienti affette da CE dovrebbe essere eseguita con la seguente tempistica:

- cadenza quadrimestrale nei primi due anni (semestrale per i casi a basso rischio di recidiva),
- ogni 6 mesi nei successivi tre anni
- poi, eventualmente, annualmente mediante.

La sorveglianza deve prevedere: un'***anamnesi*** volta alla ricerca di sintomi suggestivi di ripresa di malattia, l'***esame obiettivo*** con ***visita ginecologica ed eventuale ecografia transvaginale, eventuale dosaggio del Ca125.***

L'imaging (Rx Torace, TAC con mdc, RM con MDC, PET, scintigrafia ossea, etc.) è da riservarsi ai casi ad alto rischio o che presentino segni o sintomi di sospetto di recidiva.

In assenza di indicazioni cliniche non risultano utili altri markers tumorali e Pap test.

Auspicabile è che il medico che conduce il follow up suggerisca l'adozione di misure che riducano i fattori di rischio (stile di vita, obesità, attività fisica e fumo) e che identifichi eventuali sindromi eredo-familiari (in particolare l'esecuzione del test MSI nelle pazienti di età inferiore ai 50 anni).

RECIDIVA DI NEOPLASIA DELL'ENDOMETRIO

La definizione del piano terapeutico sarà effettuata sulla base della sede della recidiva, dei precedenti trattamenti e delle condizioni cliniche e dovrà essere oggetto di discussione nel TMD e concordata, infine, con la paziente.

Quando la malattia si presenta sotto forma di **recidiva vaginale isolata**, in assenza di precedente trattamento radiante, la RT rappresenta un trattamento curativo nel 75-80% delle pazienti.

Nelle pazienti che hanno già ricevuto una precedente RT e con buon perfomance status, l'opzione chirurgica rappresenta il trattamento di scelta. L'approccio chirurgico varia dalla asportazione della recidiva singola, alla citoriduzione secondaria, alla pelvectomia. L'approccio chirurgico eviscerativo in caso di recidiva deve essere valutato e discusso nel GPI; viene proposto in pazienti con un buon performance status, che hanno sviluppato una recidiva centropelvica già precedentemente irradiata o pazienti con recidiva vaginale non candidabili ad un trattamento di RT o CT.

Tecniche di RT stereotassica o BRT *image-guided* possono essere prese in considerazione in casi selezionati di recidiva pelvica (sia locale che linfonodale), anche in pazienti già precedentemente irradiate.

Nel caso di **metastasi a distanza**, la paziente con un buon performance status viene sottoposta a CHT. Farmaci usati in **I linea** sono il Carboplatino ed il Paclitaxel (sostituibili con Taxotere e

Cisplatino in caso di allergie).

Linee successive: con l'utilizzo sempre più diffuso della CHT adiuvante, le opzioni terapeutiche per le pazienti con una ripresa di malattia sono decisamente ridotte poiché i farmaci di II linea hanno dimostrato generalmente risposte limitate (10%) e di breve durata. Sebbene siano stati studiati diversi regimi, mancano studi randomizzati e, quindi, nessun regime può essere proposto come standard. Tra i farmaci in indicazione: Doxorubicina liposomiale pegilata, Paclitaxel, Ifosfamide, Ciclofosfamide, Topotecan.

La chirurgia può avere un ruolo nell'asportazione di recidive metastatiche isolate, purché asportabili radicalmente.

Le cure palliative o l'OT sono, infine, destinate alle pazienti con un performance status scaduto, che non sopporterebbero trattamenti CHT, RT o chirurgici invalidanti. L'**OT** è riservata alle pazienti in condizioni cliniche generali scadute e non in grado di ricevere un trattamento chemioterapico sistemico.

Nell'ambito dell'OT Progestinici quali Medrossiprogesterone acetato o Megestrolo acetato, Tamoxifene ed inibitori delle aromatasi sono i farmaci più usati.

PALLIAZIONE

In caso di performance status >3 oppure di uno stadio tale di malattia che controindichi la terapia specifica antineoplastica la paziente deve essere riferita al servizio di cure palliative. È da considerarsi fortemente raccomandato il coinvolgimento dell'equipe di cure palliative (ospedale/hospice/domicilio) nella valutazione della paziente fin dal momento della discussione della prima ripetizione di malattia per l'impostazione di un percorso di accompagnamento al fine vita di tipo clinico, assistenziale, psicologico e sociale.

La terapia palliativa va considerata quando l'aspettativa di vita è sufficiente per poter programmare un utile percorso soprattutto in presenza di criticità socio ambientali opportunamente valutate.

INDICATORI

INDICATORE	BENCHMARK	% RAGGIUNGIMENTO	FONTE
Prima visita da parte del ginecologo referente del TMD	**entro 1 settimana dalla richiesta del COrO**	>90%	Database aziendali
Riunione multidisciplinare del TMD per la discussione dei casi clinici	**1 a settimana**	>90%	Database aziendali
Stadiazione strumentale del tumore completata	**entro 2 settimane** dalla prima visita da parte del ginecologo del TMD	>70%	Database aziendali
Intervento chirurgico	**entro 4 settimane** dalla visita multidisciplinare che ne ha posto l'indicazione	>80%	Database aziendali
Referto istologico del pezzo operatorio	**entro 4 settimane** dall'intervento	>80%	Database aziendali
Inizio dell'eventuale chemioterapia o altra terapia sistemica	**entro 6 settimane** dall'intervento chirurgico	>80%	Database aziendali
inizio dell'eventuale radioterapia	**entro 12 settimane** dal trattamento primario (chirurgia o chemioterapia)	>90%	Database aziendali
n. di pazienti con CE sottoposte a chirurgia per anno:	≥20	100%	Database aziendali
n. pz con CE sottoposte a RT/anno	≥10	100%	Database aziendali
n. pz con CE sottoposte a CHT/anno	≥10	100%	Database aziendali

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per le pazienti affette da Carcinoma dell'Endometrio

ADDENDUM

Sommario

AGGIORNAMENTO NUOVE EVIDENZE SCIENTIFICHE 2019/2020.....3
ESIGENZE ORGANIZZATIVE E GESTIONALI EMERSE A SEGUITO DELLA EPIDEMIA COVID-19.....3
GESTIONE DEL PAZIENTE PER IL CR. ENDOMETRIO IN BASE ALL'EMERGENZA COVID-19 4

AGGIORNAMENTO NUOVE EVIDENZE SCIENTIFICHE 2019/2020

La revisione della letteratura scientifica al 2020 non riporta significative variazioni ai protocolli diagnostico terapeutici per il carcinoma dell'endometrio riportati nella stesura della proposta PDTA del Cr Endometrio già deliberato da A.Re.S.S.. Le ultime linee guida americane del National Comprehensive Cancer Network (NCCN 2019) non presentato sostanziali differenze rispetto a quelle del 2018/2019. È stato comunque effettuato un aggiornamento relativamente alla letteratura scientifica rispetto alla precedente versione così come la necessità di creare un addendum relativamente necessità organizzative e gestionali emerse a seguito della Epidemia COVID-19.

ESIGENZE ORGANIZZATIVE E GESTIONALI EMERSE A SEGUITO DELLA EPIDEMIA COVID-19

Per quanto riguarda le conseguenze organizzative e gestionali relative all'emergenza del virus SARS-COV-2 le maggiori società scientifiche in oncologica medica, ginecologia oncologica, chirurgia generale ed endoscopica, radioterapia hanno rilasciato linee guida per la diagnosi, presa in carico, trattamento e follow-up delle pazienti con carcinoma dell'endometrio. Considerate le conseguenze cliniche dell'infezione da SARS-COVID-2, le società scientifiche hanno definito percorsi incentrati sulla definizione di criteri di priorità nella diagnosi e cura, modalità di presa in carico anche per via telematica, modalità di trattamento sia per il periodo di picco della pandemia che nel periodo di ripresa delle attività per riduzione del rischio legato all'infezione.

Per quanto riguarda la divisione delle pazienti per classi di priorità per l'accesso alla diagnosi e cure, l'ESMO [1] raccomanda l'adozione di un approccio sistematico basato su tre livelli di priorità di accesso alla diagnosi e cura secondo i criteri ''Cancer Care Ontario, Huntsman Cancer Institute and ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale'' (ESMO-MCBS).

- Alta: Le condizioni cliniche del paziente mettono a rischio immediato la sua sopravvivenza. Il paziente non è clinicamente stabile e l'impatto benefico atteso qualifica le procedure come ad alta priorità (impatto significativo in termini di overall survival, guadagno o miglioramento sostanziale in termini di qualità della vita);
- Media: Le condizioni cliniche del paziente non sono critiche ma procrastinare l'intervento oltre le 6 settimane può potenzialmente impattare negativamente sulla sopravvivenza e sul beneficio degli stessi interventi;
- Bassa: Le condizioni del paziente sono stabili sufficientemente da poter procrastinare ogni sorta di procedura al termine della pandemia COVID-19 (es. nessun beneficio in termini di sopravvivenza o qualità della vita nell'anticipare le procedure previste).

La ESGO [3] raccomanda invece l'adozione di un altro sistema di priorità basato sul rischio in considerazione di fattori prognostici relativi alla sola malattia uterina:

a) Low-risk: Grado 1, che può essere eleggibile per management conservative con opzioni non chirurgiche che includono terapia ormonale sistemica o con IUD.

b) b. High-risk: (Grado 2 o 3 o istologia ad alto rischio) candidare ad istererectomia con +/- BSO +/- SLN e con management post-operativo da stabilire sulla scorta dei fattori di rischio uterini. Il rischio relativo dello pneumoperitoneo vs. open surgery in corso di pandemia va tenuto in considerazione.
c) c. Advanced disease: considerare il sampling/biopsia per confermare la diagnosi e procedere a terapia sistemica.

Per quanto riguarda il trattamento chirurgico l'American College of Surgeons (ACS) [4] ha sviluppato un sistema di ranking sviluppato su vari livelli per le priorità chirurgiche. La prima scala definisce come un'istituzione dovrebbe fissare i criteri di priorità per l'impiego del personale e nell'utilizzazione delle risorse da "Alert" a "Condition Zero" basato sul numero di pazienti con COVID-19 che si ricoverano in un ospedale. La seconda scala è la "Elective Surgery Acuity Scale" che varia da 1 a 3. Il primo livello è rappresentato dalla chirurgia elettiva, il livello medio dagli interventi urgenti e il terzo dalla chirurgia di emergenza. Ogni livello inoltre si divide in pazienti con e senza comorbidità significative. Inoltre particolare attenzione da parte delle società scientifiche di chirurgia oncologica generale che ginecologica (ACS, AAGL, ESGE, SCS) è stata posta al ruolo dell'endoscopia e al contenimento dei potenziali rischi legati al rischio di contaminazione trasmesso dal fumo chirurgico e dal pneumoperitoneo.
Al fine di facilitare la consultazione si elencano i links per le principali linee guida emesse:

- https://www.esmo.org/guidelines/cancer-patient-management-during-the-covid-19-pandemic/gynaecological-malignancies-endometrial-cancer-in-the-covid-19-era
- https://www.esgo.org/media/2020/03/ijgc-2020-001419.full .pdf
- https://www.nccn.org/covid-19/pdf/Cancer_Services_Patient_Prioritization_Guidelines.pdf
- https://esge.org/wp-content/uploads/2020/04/ESGE-Gynaecological-surgery-during-Covid-outbreak-Final-27-April-2020.pdf

GESTIONE DEL PAZIENTE PER IL CR. ENDOMETRIO IN BASE ALL'EMERGENZA COVID-19

Facendo riferimento alle note emanate dalla Regione Puglia a partire dal 9 marzo 2020 in materia di emergenza Covid-19, in linea generale si può affermare che per la gestione delle pazienti in periodo di pandemia è necessaria la documentazione del processo di decision making della paziente affetta o sospetta per carcinoma dell'endometrio da parte del team multidiscipinare (TDM), che tenga in considerazione le condizioni cliniche del paziente (paziente vulnerabile: >65 anni, preesistente comorbilità cardiovascolare, preesistente comorbilità respiratoria.) e le risorse disponibili [Intensive Care Unit (ICU), disponibilità delle sale operatorie, ecc]. Se tale disponibilità risulta non adeguata la paziente va riferita ad un centro Hub o comunque la discussione deve far riferimento ad un centro Hub.
Pazienti e familiari devono essere adeguatamente informati in termini di rapporto costi/benefici di ogni intervento e i componenti del TDM devono tenere in considerazione le raccomandazioni ed

aggiornamenti provenienti dalle linee guida Nazionali ed Internazionali riferite alla pandemia COVID-19. In accordo con le raccomandazioni dell'ESMO si definisce quanto segue:

Priorità per **visita ambulatoriale**. [1]
Alta

a. Paziente potenzialmente instabile (addome acuto, complicanze post-chirurgiche, complicanze durante e post radioterapia)
b. Sanguinamento resistente a terapia, severo, da neoplasia primitiva o ricorrente.
c. Anuria, sintomi e/o segni di TVP/TEP in paziente con diagnosi di cancro dell'endometrio

Media

a) Approfondimenti diagnostici per perdite ematiche anomale in menopausa (ecografia, isteroscopia)
b) Visita post-chirurgica in pazienti senza complicanze che richiedono terapia adiuvante secondo i f fattori prognostici
c) Paziente stabilizzato con insorgenza di nuovo disturbo o sintomi legati al trattamento (convertire quante più visite possibile in visite in telemedicina)
d) Follow-up nel contesto di trial clinici

Bassa

a) Trattamento fertility-preserving in lesioni premaligne (AH o EIN)
b) Follow-up in pazienti ad alto rischio dopo trattamento di prima linea (visita ambulatoriale ginecologica oncologica). Posporre fino ad un massimo di 6 mesi se asintomatica.
c) Follow-up in pazienti a rischio intermedio/basso: convertire quante più visite ambulatoriali in telemedicina.
d) Ricorrenza vaginale/centropelvica a crescita lenta.

Isteroscopia: raccomandazioni generali [5]

1. Le procedure devono essere limitate a quei pazienti per i quali un ritardo diagnostico può impattare negativamente sugli outcomes clinici
2. Adeguato screening non limitato ai pazienti sintomatici ma anche in caso di sospetto asintomatico. Quando possibile implementare un triage telefonico.
3. Pazienti con sospetto o diagnosi confermata di COVID-19 che richiedono che sia eseguita in breve tempo la procedura devono essere inviati nei centri designati per la loro gestione
4. Raccomandati PPE per chiunque lavori nella unità operativa
5. In caso di pazienti con diagnosi confermata di COVID-19 è preferibile, laddove sia richiesto con urgenza l'esame, eseguirlo idealmente in una sala operatoria a pressione negativa ed areazione indipendente.

Priorità per **imaging** (ecografia e TAC) [1]
Alta

a) Perforazione intestinale/peritonite
b) Complicanze post-chirurgiche
c) Compressione ureterale/dislocazione con dilatazione ed idroureteronefrosi
d) Completamento di indagini di stadiazione

Media

a) Sospetto di ricorrenza di malattia dopo trattamento radicale
b) Follow up (visita ginecologica oncologica) dopo trattamento palliativo per malattia avanzata o ricorrenza (postporre non oltre 2 mesi)
c) Follow up nel contesto di trial clinici
d) Follow up nel contesto di trattamento fertility sparing nella malattia a basso rischio

Bassa

a) Follow-up fuori da studi clinici(esami ematochimici e imaging in prossimità del domicilio e se possibile convertire in telemedicina)

Priorità per accesso alla **chirurgia** [1]

Alta

b) Emorragia pelvica/uterina
c) Peritonite confermata all'imaging
d) Complicanze durante o dopo RT nel trattamento di tumore primitivo o ricorrente
e) Complicanze post chirurgiche acute

Media

a) Isterectomia (+/- BSO)+ SLN/linfadenectomia in paziente con nuova diagnosi di carcinoma dell'endometrio apparentemente limitato all'utero

Bassa

a) Chirurgia risk-reducing per predisposizione genetica al cancro dell'endometrio
b) AH/EIN non controllato dalla terapia medica
c) Riparazione di fistola asintomatica
d) Eradicazione di ricorrenza centropelvica a lenta crescita

L'ESGE (Società europea di endoscopia ginecologica) [2] ha emanato le seguenti raccomandazioni in uno statement sulla chirurgia laparoscopica:

- In casi sospetti o documentati la chirurgia va posticipata fino a completa guarigione se non ci sono situazioni di emergenza che mettano a repentaglio la vita della paziente. Vanno prese in considerazione alternative non chirurgiche e qualora non possibile adottare Personal Protective Equipment (PPE) per tutto lo staff per ridurre il rischio di trasmissione.
- La chirurgia laparoscopica per emergenze ginecologiche e cancro è potenzialmente vantaggiosa perché riduce i giorni di degenza vs. la chirurgia open. Tuttavia questo va considerato alla luce dei potenziali svantaggi della chirurgia laparoscopica durante la pandemia.

Priorità per **oncologia medica** [1]

Alta

- Chemiotarapia in pazienti non precedentemente trattate, sintomatiche, metastatiche/ricorrenti e non sensibili alla terapia ormonale
- Prosecuzione di cht nel contesto di trial clinici
- CHT +/- RT nella paziente ad alto rischio

Media

- Malattia metastatica/ricorrente a lenta crescita e potenzialmente ormono sensibile (G1-2, positivo per recettori ormonali)

Bassa

- Terapia di seconda linea in pazienti non eleggibili per terapia ormonale.

Priorità: **radioterapia** [1]

Alta

- EBRT+/- chemioterapia adiuvante in pazienti ad alto rischio
- Radioterapia per pazienti sintomatici con tumore non eleggibile per chirurgia e/o non eradicabile

Media

- Brachiterapia in pazienti a rischio intermedio
- Radioterapia con intento curativo per recidiva vaginale isolata dopo chirurgia

Bassa

- Radioterapia per ricorrenza vaginale/pelvica asintomatica

La Regione Puglia, con la nota prot. 1010 del 30 aprile 2020, ha disposto che tutti i pazienti destinati a ricovero in elezione, al fine del contenimento del rischio di diffusione della infezione da SARS-COV-2 in setting nosocomiale, debbano essere sottoposti a tampone per la ricerca di SARS-COV-2 e radiografia del torace nelle 48 ore precedenti all'ospedalizzazione.
La strategia di limitazione del rischio di introduzione di soggetti contagiosi in setting ospedalieri si basa su due punti cardine:

- L'indagine telefonica, mirante ad evidenziare l'eventuale contatto con soggetti COVID19 positivi nei 7 giorni antecedenti all'ingresso in Ospedale ovvero l'insorgenza nel paziente di segni clinici o sintomi suggestivi della diagnosi di COVID19
- Lo screening sistematico dell'infezione da SARS-COV-2 in tutti i pazienti che devono essere ricoverati in elezione. Secondo le raccomandazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità, la metodica d'elezione per tale identificazione dello stato di infezione da SARS-COV-2 è il Tampone Naso-Faringeo con ricerca mediante metodica PCR del SARS-COV-2. A questo si associa anche l'esame sierologico per la ricerca di IgG e IgM, al fine di aumentare la sensibilità dell'algoritmo diagnostico.

Lo screening si deve collocare, come da indicazioni della Regione Puglia, in fase di pre-ricovero (ovvero prima dell'accesso del paziente all'area di degenza vera e propria) ed essere effettuato nelle 48 ore precedenti all'ingresso in reparto. Dopo l'effettuazione dello screening, deve essere raccomandato al paziente di permanere in condizione di isolamento fino all'avvenuto ricovero.
In caso di PAZIENTE CON DIAGNOSI CERTA DI COVID POSITIVITA' la paziente verrà riferita alle strutture regionali COVID dedicate. Il TMD deciderà in base ad una attenta valutazione dei rischi/benefici come procedere secondo le raccomandazioni delle linee guida ESGO ed ESMO.
Per tutte le disposizioni in merito si rimanda alle direttive emanate dalle Direzioni sanitarie delle strutture della Rete Oncologica Pugliese.

BIBLIOGRAFIA

[1] ESMO management and treatment adapted recommendations in the COVID-19 era: Endometrial cancer.
[2] ESGE Recommendations on Gynaecological Laparoscopic Surgery during Covid-19 Outbreak.
[3] COVID-19 Global Pandemic: Options for Management of Gynecologic Cancers. [Editorial] P.T. Ramirez et al. IGCS and ESGO, 2020.
[4] American College of Surgeons. COVID-19: Guidance for Triage of Non-Emergent Surgical Procedures. https://www.facs.org/covid-19/clinical-guidance/triage. Accessed 21 April 2020.
[5] COVID-19 pandemic. Impact on hysteroscopic procedures. A consensus statement from the Global Congress of Hysteroscopy Scientific Committee Carugno J. et al.

CAMPOBASSO
GIOVANNI
20.07.2020
14:04:45
UTC

AReSS
Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale Puglia

Deliberazione del Direttore Generale

N. 141 /2020

OGGETTO: Rettifica DDG 132/2020. Integrazioni e modifiche alla "Proposta di revisione e aggiornamento del PDTA regionale per Cr. Colon Retto".

L'anno 2020 il giorno 29 del mese di Luglio in Bari, nella sede della Agenzia Regionale Strategica per la Salute ed il Sociale,

IL DIRETTORE GENERALE

VISTA la Legge n. 241/1990 recante *"Nuove norme in materia di procedimento amministrativo e di diritto di accesso ai documenti amministrativi"* e ss.mm.ii.;

VISTO il D. Lgs. n. 502/1992 e ss.mm.ii. recante *"Riordino della disciplina in materia sanitaria, a norma dell'art. 1 della legge 23 ottobre 1992, n. 421"* e ss. mm. ii.;

VISTO il D. Lgs. n. 165/2001 recante *"Norme generali sull'ordinamento del lavoro alle dipendenze delle amministrazioni pubbliche"* e ss.mm.ii.;

VISTA la Legge n. 190/2012 recante *"Disposizioni per la prevenzione e la repressione della corruzione e dell'illegalità nella pubblica amministrazione"*;

VISTO il D. Lgs. n. 33/2013 recante *"Riordino della disciplina riguardante gli obblighi di pubblicità, trasparenza e diffusione di informazioni da parte delle pubbliche amministrazioni"*;

VISTA la D.D.G. A.Re.S. n. 122 del 05/12/2014 recante *"Adozione del Funzionigramma dell'Agenzia Regionale Sanitaria Puglia"*;

VISTA la D.G.R. Puglia n. 1158 del 31/07/2015, recante *"Adozione del modello organizzativo denominato Modello ambidestro per l'innovazione della macchina amministrativa regionale – MAIA. Approvazione atto di alta amministrazione"*;

VISTA la L.R. Puglia n. 29/2017 recante *"Istituzione dell'Agenzia Regionale per la Salute ed il Sociale (A.Re.S.S.)"*;

VISTA la D.G.R. Puglia n. 1069 del 19/06/2018, avente ad oggetto *"Attuazione dell'art. 2 del Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 31/08/2016 (n. registro 542). Attuazione Modello MAIA - Approvazione dell'Atto Aziendale e presa d'atto del finanziamento della dotazione organica dell'Agenzia Regionale strategica per la Salute ed il Sociale della Puglia (A.Re.S.S.)*;

VISTO il Decreto del Presidente della Giunta Regionale del 26/07/2018 (n. registro 474): "*Legge regionale n. 29 del 24 luglio 2017, Art. 5 comma 4 - Nomina Direttore Generale dell'Agenzia Regionale strategica per la salute ed il sociale della Regione Puglia (ARESS)*";

sulla base dell'istruttoria dell'Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità-CRSS,

HA ADOTTATO

il seguente provvedimento.

Assiste con funzioni di segretario Rita Lucarella

PREMESSO CHE

- con DDG n. 132 del 19.06.2020 sono state adottate dall'A.Re.S.S. Puglia cinque proposte di revisione e aggiornamento dei PDTA regionali, elaborati dai rispettivi Gruppi Tecnici Ristretti di Progetto:
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto" - (Allegato A);
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Polmone" - (Allegato B);
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) della Prostata" - (Allegato C);
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Neoplasie Mammarie" - (Allegato D);
  - Proposta di revisione e aggiornamento del "Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'Endometrio" - (Allegato E).

CONSIDERATO CHE nell'allegato A sono stati rilevati dei refusi di stampa che modificano il testo del documento rispetto a quanto elaborato dal GRiP per la stesura del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale del Colon Retto, e più precisamente alle pagine 53, 60, 110 e 111;

RITENUTO DI dover provvedere alla correzione dei predetti refusi, integrando e modificando il PDTA Regionale Colon – Retto (allegato A della DDG A.Re.S.S. 132/2020), alle pagine di cui sopra.

DELIBERA

1. di approvare la premessa, costituente parte integrante e sostanziale del presente provvedimento;
2. di provvedere alla correzione dei refusi all'ALLEGATO A della DDG 132/2020, approvando le integrazioni e modifiche alla proposta di PDTA Regionale Cr. Colon Retto, la cui versione rivista e corretta viene allegata alla presente delibera;
3. di trasmettere la proposta di revisione e aggiornamento del PDTA del Cr Colon Retto, così come modificato con la presente delibera, al Dipartimento Promozione della Salute, del Benessere Sociale e dello Sport per Tutti della Regione Puglia, che nell'ambito delle proprie prerogative può apportare le eventuali modifiche e/o integrazioni necessarie, prima di promuovere l'adozione con atto deliberativo della Giunta Regionale;
4. di demandare all'Ufficio Comunicazione e Trasparenza dell'Agenzia l'assolvimento degli obblighi di pubblicazione sul sito istituzionale dell'Agenzia previsti dall'art. 23 e 37, d. lgs. 33/2013;
5. di attestare di non versare in alcuna situazione di conflitto di interesse, anche potenziale, tale da pregiudicare l'esercizio imparziale delle funzioni e compiti attribuiti, in relazione al procedimento indicato in oggetto;

6. di attestare l'insussistenza di cause di conflitto di interesse, anche potenziale, *ex* art. 6-bis della Legge n. 241/90 e ss.mm.ii., nonché art. 1, comma 9, lett. e) della Legge n. 190/2012, e l'inesistenza delle condizioni di incompatibilità di cui all'art. 35-bis del D.Lgs. n. 165/2001.

Il presente provvedimento non essendo soggetto al controllo ex L.R. 29/17 è immediatamente esecutivo ai sensi di legge.

La presente deliberazione sarà pubblicata sul sito web di questa Agenzia.

I sottoscritti attestano che il procedimento istruttorio è stato espletato nel rispetto della normativa regionale e nazionale e che il presente provvedimento, predisposto ai fini della adozione dell'atto finale da parte del Direttore Generale è conforme alle risultanze istruttorie.

La presente deliberazione contiene n. 1

allegato che consta di n. 116 pagine

L'estensore
dott. Domenico Ferrante

IL SEGRETARIO

Il Direttore dell'Area Innovazione Sociale, Sanitaria, di Sistema e Qualità – CRSS
dott. Ettore ATTOLINI

Il Direttore Generale
dott. Giovanni GORGONI

Il segretario

ATTESTAZIONE DI AVVENUTA PUBBLICAZIONE

Si certifica che il presente provvedimento è stato pubblicato sul sito WEB di questa Agenzia nel rispetto di quanto prescritto dalla Legge Regione Puglia n. 40/2007.

Dal 29/06/2020

Bari, 29/06/2020

Il Segretario

Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del Colon Retto

Regione Puglia

Allegato composto da n. 116 pagine
alla deliberazione n. 1191 del 2020

A.Re.S. PUGLIA

IL SEGRETARIO

Sommario

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO 5

PREMESSA 6

RIFERIMENTI 7

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALEDEL CANCRO DEL COLON – RETTO 8

SCOPI E OBIETTIVI 8

DEFINIZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO 8

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON RETTO 9

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CR COLON RETTO 14

FATTORIDI RISCHIO 14

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE 16

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ 18

MAPPE 19

NOTE ALLE MAPPE 27

1) IL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (COrO) 27

2) MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG). 27

3) ALTA PREDITTIVITA' 28

4) SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE 29

5) PANCOLONSCOPIA 30

6) INDAGINE ISTOLOGICA 31

7) FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI E COMUNICAZIONE DELLA STESSA AL PAZIENTE 34

8) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2) 34

9) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO 35

STADIAZIONE 35

CASI PARTICOLARI 37

9) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM): 38

11) ESAMI DI APPROFONDIMENTO 39

12) PRESA IN CARICO CHIRURGICA O ENDOSCOPICA 40

13) RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO 40

14) ESAMI DI RESTAGING POST RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CA. DEL RETTO 43

15) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA 44

16) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO: 44

17) INTERVENTO CHIRURGICO 45

18) VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA 47

19) INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE 47

20) TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV) 50

21) RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI 57

22) CARCINOSI PERITONEALE 62

23) CURE SIMULTANEE 62

24) CURE PALLIATIVE 64

25) FOLLOW-UP 65

INDICATORI 67

INDICATORI PER CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO 67

INDICATORI SPECIFICI PER CARCINOMA DEL RETTO 68

ALLEGATI 69

ALLEGATO 1: DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADENOMA CANCERIZZATO 69

ALLEGATO 2: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON 76

ALLEGATO 3: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL RETTO 77

ALLEGATO 4: FORMAT DA UTILIZZARE PER DISCUSSIONE CASI CLINICI NELLE RIUNIONI MULTIDISCIPLINARI E NELL'AMBULATORIO DI CURE SIMULTANEE 83

ALLEGATO 5: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD NEL SETTING CA. RETTO NEOADIUVANTE 84

ALLEGATO 6: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA 85

ALLEGATO 7: CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE OPERATORIA DEL CCR 88

ALLEGATO 8: LINEE GUIDA PER L'INTERVENTO CHIRURGICO 91

ALLEGATO 9: DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO 94

ALLEGATO 10: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD PER I CARCINOMI DEL COLON E DEL RETTO 108

ELENCO DEI COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

NOME

LEONARDO VINCENTI
Coordinatore Scientifico

ETTORE ATTOLINI

MARCO BENVENUTO

ANTONELLA CARBONE

ALFREDO ZITO

ANGELA PEZZOLLA

ANNALISA SIMEONE

CRISTIANO SIMONE

DIONIGI LORUSSO

EVARISTO MAIELLO

GIUSEPPE MANCA

GIUSEPPE SCACCIANOCE

LUCA MACARINI

LUIGI SANTOIEMMA

MICHELE PIRRELLI

MICHELE SIMONE

MICHELE TROIANO

NICOLA SILVESTRIS

PASQUALE DIFAZIO

PIETRO GATTI

ROMINA TORTORA

SILVANA LEO

PREMESSA

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) è uno strumento finalizzato sia al governo dei processi clinici ed organizzativo-gestionali interni ad una struttura sanitaria (ospedaliera, territoriale, ...), che al miglioramento delle condizioni assistenziali che devono essere garantite a ciascun paziente affetto da una determinata patologia (neoplastica, cronica, tempo-dipendente...) nell'ambito del suo percorso all'interno del sistema sanitario.

Il PDTA nell'ambito degli strumenti del governo clinico, infatti, rappresenta l'insieme delle attività, delle procedure, delle competenze, delle tecnologie e dei setting assistenziali (ad esempio le risorse e i mezzi) necessari/e al soddisfacimento dei bisogni di salute identificabili per condizioni omogenee di patologia

Il PDTA può essere definito come "l'insieme delle attività erogate per rispondere alla domanda del malato dalla fase di diagnosi a quella di risoluzione del problema di salute a al fine vita: si tratta di un sistema di attività che i diversi professionisti coinvolti nella cura del paziente intraprendono per gestire la condizione di salute" (Tozzi, 2014).

Il PDTA è il perno su cui ruotano gli interventi trasversali delle diverse discipline e professionalità e costituisce il fulcro logistico e temporale per l'esito positivo del processo di cura.

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di *governance* delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

In coerenza con la DGR n. 221 del 23 febbraio 2017 di istituzione della Rete Oncologica Pugliese (ROP), è stato attivato un gruppo di lavoro per la definizione di un PDTA regionale di riferimento per i pazienti affetti da tumore del colon e del retto.

Il PDTA delle neoplasie colon-rettali si pone rispetto al **programma di screening** come una naturale fase successiva, che va dal momento della diagnosi di neoplasia al trattamento chirurgico e/o medico e a quello riabilitativo.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, una garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale, e ha definito la qualità delle procedure richieste e gli standard clinici valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia, attraverso un trattamento personalizzato sulla base delle caratteristiche biologiche della malattia e le condizioni specifiche del singolo individuo.

RIFERIMENTI

Il presente documento fa riferimento ai seguenti documenti informativi:

- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologia Medica (AIOM) sul "Tumore del colon-retto", 2018
- https://www.senato.it/application/xmanager/projects/leg18/attachments/documento_evento_procedura_commissione/files/000/000/455/AIOM_4.pdf)
- https://www.sanita.puglia.it/colon-retto)
- Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU, curato dai componenti del TAVOLO AIOM – SIGU Tumori Ereditari
- Linee guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2016-2017
- Linee guida della European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR)
- American College of Radiology ACR Appropriateness Criteria® Colorectal Cancer Screening, Revised 2018
- Clinical indications for computed tomographic colonography: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) Guideline. Eur Radiol (2015) 25:331–345
- Magnetic resonance imaging for clinical management of rectal cancer: Updated recommendations from the 2016 European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) consensus meeting. Eur Radiol (2018) 28:1465–1475

IL PERCORSO DIAGNOSTICO-TERAPEUTICO-ASSISTENZIALEDEL CANCRO DEL COLON – RETTO

SCOPI E OBIETTIVI

Questo PDTA si applica ai pazienti affetti da cancro del colon-retto trattati presso le strutture sanitarie della Regione Puglia.

Il presente documento fornisce indicazioni limitatamente all'argomento in oggetto, non escludendo l'autonomia e la responsabilità decisionale dei singoli professionisti sanitari, e presuppone la corretta esecuzione dei singoli atti nella specifica competenza dei professionisti.

Esso individua ruoli e responsabilità dei diversi professionisti coinvolti nella gestione dei pazienti, dalla diagnosi ai vari processi di cura. Il principio cardine informativo è l'integrazione delle diverse procedure al fine di minimizzare gli effetti tossici e ottimizzare i risultati terapeutici con particolare attenzione alla qualità di vita globale delle pazienti.

Obiettivo del PDTA è assicurare, coerentemente con le attività della Rete Oncologica Pugliese e le migliori evidenze di letteratura disponibili, una uniformità di comportamento dei professionisti coinvolti nel processo di diagnosi e cura, garantendo a tutti i pazienti affetti da tumore del colon-retto una maggiore tempestività nella diagnosi, inserendoli all'interno dell'iter diagnostico più appropriato, con una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore e dall'altro dei bisogni del singolo paziente, al fine di garantire un allungamento della aspettativa di vita e contestualmente un miglioramento della qualità di vita, ottenendo in ultima istanza una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere governabile il sistema, definendo le diverse fasi del percorso identificando al contempo i ruoli e le responsabilità di ciascun attore in ognuna di esse.

DEFINIZIONE DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO

Il carcinoma del colon-retto è una neoplasia maligna derivante dal rivestimento mucoso del grosso intestino (colon e retto). Il termine tumore avanzato del colon-retto si riferisce alla malattia metastatica o localmente avanzata, condizioni in cui la resezione chirurgica poco probabilmente si traduce in cura definitiva.

EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL COLON RETTO

A livello nazionale sono stimate circa 51.000 nuove diagnosi di tumore del colon-retto nel 2018. Sia tra gli uomini (15% di tutti i nuovi tumori) sia tra le donne (13%) si trova al secondo posto, preceduto rispettivamente dalla prostata e dalla mammella.

In Puglia, sulla base dei dati del Registro Tumori Puglia, si stimano circa 2.600 nuovi casi all'anno, con un tasso standardizzato di 54,1 per 100.000 abitanti nel sesso maschile e di 37,5 per 100.000 abitanti nel sesso femminile, valori inferiori alle stime nazionali: è la terza patologia oncologica in ordine di frequenza negli uomini e la seconda nelle donne.

INCIDENZA COLON RETTO

Maschi	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari (2006-2009)	415	54,3
BT (2006-2015)	123	52,2
Brindisi (2006-2012)	141	52,9
Foggia (2006-2009)	242	60,1
Lecce (2003-2010)	279	53,0
Taranto (2006-2015)	208	52,1
Regione Puglia	**1408**	**54,1**
AIRTUM (2008-2013)		60.2

Femmine	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari (2006-2009)	378	41,5
BT (2006-2015)	102	36,1
Brindisi (2006-2012)	119	35,1
Foggia (2006-2009)	202	41,0
Lecce (2003-2010)	253	36,7
Taranto (2006-2015)	166	34,3
Regione Puglia	**1220**	**37,5**
AIRTUM (2008-2013)		39.5

Il Tumore del colon retto rappresenta a livello nazionale, per entrambi i sessi, la seconda causa di morte per patologie tumorali. Osservando i dati di mortalità, i decessi per tumore del colon retto in Puglia, sono mediatamente 1020 l'anno, di cui il 53% nel sesso maschile. I tassi standardizzati di

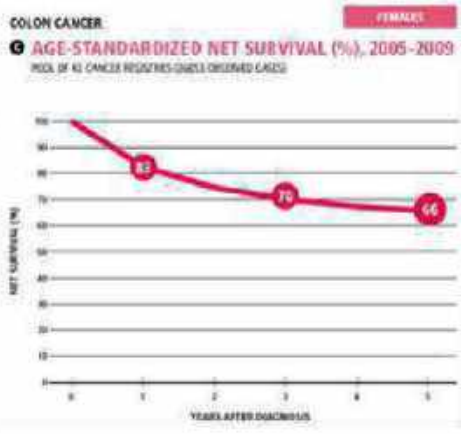
mortalità che si ritrovano a livello regionale e delle singole province sono inferiori o non significativamente diversi rispetto ai corrispondenti valori nazionali. In questo quadro è tuttavia possibile rilevare una sorta di gradiente nord-sud all'interno della nostra regione, con i valori più elevati nel foggiano.

MORTALITA' COLON RETTO 2006-2014

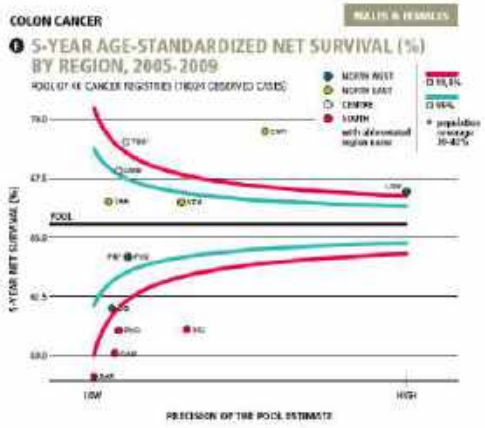
Maschi	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari	162	18,6
BT	38	15,6
Brindisi	50	17,6
Foggia	99	22,4
Lecce	115	19,2
Taranto	76	18,2
Regione Puglia	540	18,6
Italia (2006-2012)		22.9

Femmine	N. Casi/anno	Tasso stand
Bari	140	12,1
BT	32	10,2
Brindisi	51	12,0
Foggia	79	13,3
Lecce	108	12,2
Taranto	67	11,9
Regione Puglia	477	12,0
Italia (2006-2012)		13.7

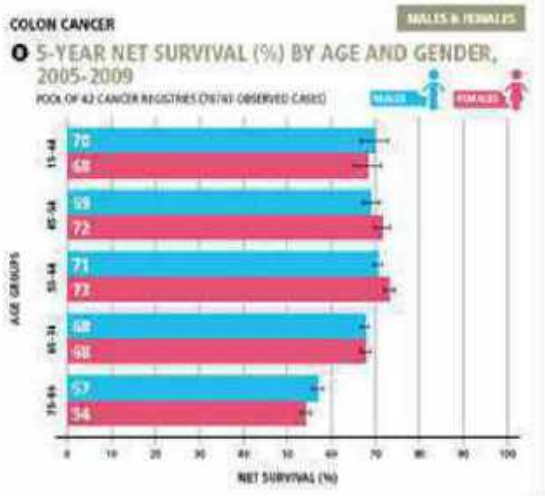
Per quanto riguarda la sopravvivenza, il rapporto 2016 AIRTUM dedicato alla tematica riporta il progresso ottenuto nel tempo, con un miglioramento di 10 punti percentuali ottenuto negli ultimi 10 anni nella sopravvivenza a 5 anni. Non vi sono differenze per genere.



Si osservano invece importanti differenze per area geografica, con il dato pugliese allineato a quello del Sud Italia (61%), di 6 punti percentuale inferiore a quello delle regioni del centro-nord.



Esistono inoltre importanti differenze nella sopravvivenza in relazione all'età dei pazienti: i pazienti anziani hanno una sopravvivenza di circa 10 punti percentuali rispetto ai pazienti più giovani.



Guardando ai dati di prevalenza, sono oltre 471.000 i pazienti con pregressa diagnosi di carcinoma del colon-retto in Italia (52% maschi), al secondo posto tra tutti i tumori e pari al 14% di tutti i pazienti oncologici. Il 17% di questi si trova ad ormai oltre 15 anni dalla diagnosi (e il 15% tra i 10 e i 15 anni), mentre la restante quota è equamente distribuita entro i 2, tra i 2 e i 5 e i 5 e 10 anni (circa 23% per ogni periodo).

La maggior parte di queste persone si concentra nelle età più anziane, con una proporzione, oltre i 75 anni di età, di 2.914 casi ogni 100.000 abitanti, doppia rispetto alla fascia 60-74 anni e di 8-10 volte maggiore di quella 45-59. Notevoli differenze si registrano tra le Regioni del Nord e del Centro

Italia (rispettivamente 730/100.000 nel Nord Ovest, 714 nel Nord Est, 671 nel Centro) rispetto al Sud/Isole (413/100.000)

Sulla base di queste stime, è possibile calcolare che nel 2018 in Puglia risultano vive dopo aver ricevuto una diagnosi di tumore del colon retto circa 17.000 persone, di cui oltre 2.800 a circa 15 anni dalla diagnosi.

La monografia AIOM-AIRTUM riporta gli andamenti temporali dell'incidenza e della mortalità a livello nazionale stimati fino al 2018: per entrambe le misure, nei due sessi, si evidenzia una riduzione del trend nel periodo considerato.

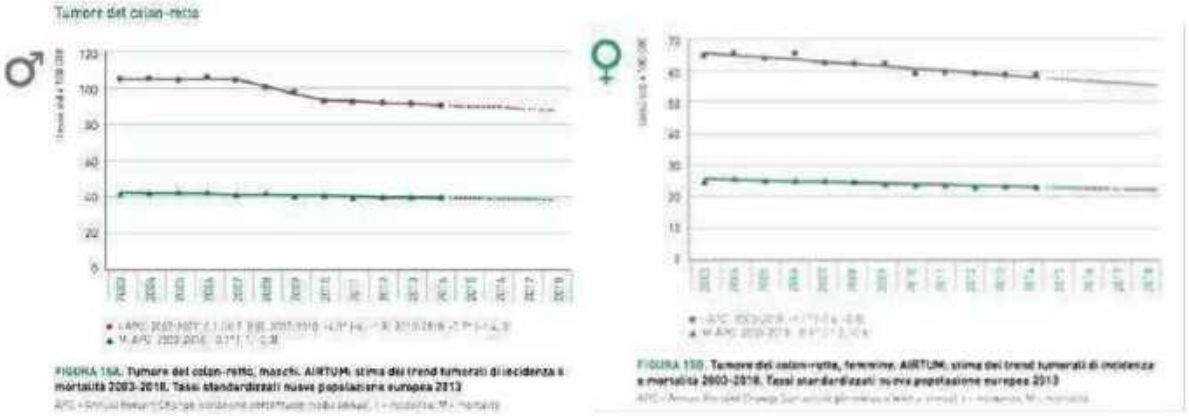


FIGURA 15A. Tumore del colon-retto, maschi. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

FIGURA 15B. Tumore del colon-retto, femmine. AIRTUM: stima dei trend tumorali di incidenza e mortalità 2003-2018. Tassi standardizzati nuova popolazione europea 2013

I dati dei registri tumori pugliesi suggeriscono che, a livello regionale, i tassi di incidenza del tumore del colon retto sono in crescita negli uomini dello 0,2% e nelle donne dello 0,7% annuo. Negli uomini la mortalità del tumore del colon retto è in riduzione dello 0,5% annuo dal 2006 al 2014. Nelle donne si osserva una riduzione dello 0,2% annuo per tutto il periodo.

Dalla esposizione dei dati epidemiologici si può concludere che, per quanto riguarda il tumore del colon-retto, i dati di incidenza e mortalità sono sostanzialmente in linea o inferiori rispetto ai dati nazionali. I trend temporali dell'incidenza appaiono in lieve aumento, mentre in lieve diminuzione sembra la mortalità. I dati di sopravvivenza per quanto in miglioramento a livello nazionale appaiono invece a livello regionale inferiori di circa 6 punti percentuali rispetto al centro-nord.

Il quadro conferma l'importanza dell'avvio degli screening di popolazione per la prevenzione e la diagnosi precoce della malattia.

Dal punto di vista del sistema di offerta, la rete pugliese appare in grado di gestire la domanda relativa al trattamento chirurgico del tumore del colon retto, atteso che la mobilità passiva per interventi chirurgici è pari al 7%, di 5 punti percentuale inferiore alla percentuale di ricoveri in mobilità passiva oncologica generale e in diminuzione nel tempo. Le percentuali di fuga più elevate si riscontrano in provincia di Foggia e Brindisi (14%), la più bassa a Bari (4%).

C'è tuttavia una frammentazione della rete di offerta, che conta nel 2017 ben 50 presidi ospedalieri che hanno trattato chirurgicamente il tumore del colon, 20 dei quali hanno eseguito meno di 10 interventi/anno.

Si riporta di seguito una tabella esplicativa del trend di interventi per CR del Colon Retto nelle strutture regionali.

ANALISI DEI COSTI ECONOMICI E SOCIALI DEL CR COLON RETTO

L'incidenza dei tumori del colon retto, così come desumibile dai dati del paragrafo precedente, è in aumento e la speranza di vita al momento della diagnosi per molti pazienti oncologici si allunga di pari passo con la disponibilità di trattamenti sempre più specifici, efficaci e con effetti collaterali moderati o assenti. L'analisi dei bisogni sanitari dei pazienti oncologici è fondamentale per determinare correttamente l'ammontare delle risorse economiche da destinare al sistema delle cure in campo oncologico. L'identificazione qualitativa e quantitativa di tali bisogni nella situazione corrente e la loro previsione alla luce di possibili scenari di intervento sul territorio costituiscono parametri strategici ai fini di una corretta pianificazione della spesa sanitaria e del suo controllo. L'implementazione del PDTA regionale nei singoli territori consentirà di mettere a punto un modello di stima dei costi basandosi sulle rilevazioni dei consumi di risorse desumibili dalle banche dati amministrative e sulla rilevazione puntuale dei costi per singola prestazione e centro erogatore della ROP. L'analisi consentirà:

- di analizzare lo scostamento tra i costi reali sostenuti a livello aziendale e i costi riconosciuti dalle tariffe;
- di confrontare il costo di alcuni PDTA teorici, costruiti sulla base delle linee guida correnti, con il costo effettivo dei PDTA realizzati nel mondo reale, sulla base delle modalità organizzative adottate;
- di analizzare la variabilità nei costi inter ed intra aziendali;
- di valutare il grado di completezza delle informazioni contenute nelle banche dati amministrative correnti rispetto ai registri aziendali e specialistici per patologia;
- di stimare i costi sociali della patologia.

Per quanto riguarda il contesto regionale, le informazioni raccolte dai RT, combinate con i dati di natura amministrativa (BDA regionale: archivio delle Schede di Dimissione Ospedaliera, delle Prestazioni Specialistiche, della Farmaceutica....), offrono la possibilità di ricostruire i Percorsi Diagnostici, Terapeutici e Assistenziali (PDTA)dei pazienti oncologici, di valutarne appropriatezza e aderenza alle linee guida e ai protocolli e di quantificare il corrispondente ammontare di risorse richieste al sistema sanitario a livello regionale e nazionale.

FATTORIDI RISCHIO

Fattori che influiscono sull'insorgenza del tumore del colon-retto:

• Alimentazione

La ricerca ha dimostrato che una dieta ricca di grassi e proteine animali e povera di fibre (frutta e verdura) può contribuire ad accrescere il rischio di sviluppare questa malattia.

• Alterazioni genetiche ereditarie

Avere in famiglia un caso di tumore del colon retto non significa che si erediti obbligatoriamente. Per i familiari il rischio di ammalarsi è più alto soprattutto se la malattia è stata diagnosticata in un parente stretto (genitore, fratello o sorella) in una età inferiore a 45 anni, oppure in più parenti stretti della stessa famiglia. In questi casi si possono effettuare test specifici per individuare la presenza di alterazioni genetiche.

• Patologie intestinali

Gli individui con lunga storia di colite ulcerosa o di Morbo di Crohn hanno un rischio aumentato di sviluppare un carcinoma del colon retto.

• Obesità, fumo e vita sedentaria

Questi fattori possono accrescere il rischio di sviluppare un tumore del colon-retto.

LIVELLI DI SORVEGLIANZA

Sulla base di queste considerazioni si configurano tre possibili "gradi" di sorveglianza.

1) **Diagnosi di sindrome di Lynch o HNPCC**: soddisfazione dei criteri di Amsterdam.

Sorveglianza: colonscopia ogni 12-24 mesi e visita ginecologica annuale per le donne, a partire dai 25 anni di età. Le altre neoplasie presenti che fanno parte dello spettro dei tumori della sindrome, vanno controllate solo se presenti nella famiglia.

2) **Parente di I grado con CCR o adenoma avanzato in età < 60 anni, oppure almeno 2 parenti di II grado con diagnosi di CCR (indipendentemente dall' età di diagnosi)**.

Sorveglianza: colonscopia all' età di 40 anni oppure 10 anni prima dell'età del parente più giovane affetto dal CCR, ripetuta ogni 5 anni

3) **Parente di I grado (genitori, fratelli, figli) con CCR diagnosticato in età > 60 anni oppure 2 parenti di II grado (nonni, zii) con diagnosi di CCR**.

Sorveglianza: colonscopia a 40 anni e ripetuta ogni 5 anni. In caso di Poliposi adenomatosa familiare, i soggetti portatori della mutazione su APC devono essere seguiti con retto-sigmoiscopie dalla pubertà e con colonscopie, quando compaiono i polipi. La colectomia profilattica deve essere programmata al termine dello sviluppo (intorno ad i 20 anni di età) se le colonscopie precedenti non hanno già posto il dubbio di trasformazione maligna di uno o più polipi. I parenti di I° dei pazienti affetti da poliposi attenuata vanno sorvegliati con colonscopie a partire dai 18 anni di età, da ripetere ogni 1-2 anni.

MODELLO ORGANIZZATIVO DELLA RETE ONCOLOGICA PUGLIESE

Le reti clinico-assistenziali, in coerenza con i principi del governo clinico, rappresentano un modello organizzativo che assicura la presa in carico del paziente mettendo in relazione professionisti, strutture e servizi che erogano interventi sanitari e sociosanitari di tipologia e livelli diversi nel rispetto della continuità assistenziale e dell'appropriatezza clinica e organizzativa. La rete individua i nodi e le relative connessioni definendone le regole di funzionamento, il sistema di monitoraggio, i requisiti di qualità e sicurezza dei processi e dei percorsi di cura, di qualificazione dei professionisti e le modalità di coinvolgimento dei cittadini. In tale prospettiva la Rete Oncologica Pugliese (ROP), istituita con DGR n. 221 del 23 febbraio 2017, è stata progettata per rappresentare un ponte per la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, un modello organizzativo che prevede l'approccio multi-disciplinare con l'integrazione dei diversi specialisti in un "team tumore specifico" per la gestione clinica dei pazienti, con la condivisione dei percorsi di cura e la garanzia della equità di accesso alle cure e la precoce presa in carico.

Le principali finalità della ROP sono il superamento della frammentarietà dei percorsi di cura e della autoreferenzialità dei differenti setting assistenziali, ma soprattutto la volontà di creare le condizioni organizzative, gestionali e cliniche affinché il paziente, fin dalla comparsa dei primi sintomi della propria malattia, sia avviato velocemente all'interno di un preciso percorso di cura verso la diagnosi e terapia in maniera da ridurre il senso di disagio, solitudine e disorientamento all'interno del sistema sanitario e dei suoi servizi.

Sulla scorta di questi obiettivi è stato istituito in seno alla Rete Oncologica Pugliese (ROP) un sistema organizzativo denominato Centro di Orientamento Oncologico (COrO) che rappresenta la porta di ingresso del paziente con diagnosi di patologia oncologica o sospetta diagnosi all'interno del sistema assistenziale della ROP.

Presa in carico del paziente oncologico da parte della ROP

L'avvio del processo di presa in carico del paziente avviene preferenzialmente attraverso il Centro di Orientamento Oncologico (COrO), non escludendo comunque la possibilità che il paziente possa accedere al percorso assistenziale attraverso altre porte di ingresso (specialista, mmg, altro) che fanno confluire ad ogni modo il paziente verso il COrO ed i servizi ad esso correlati.

Il COrO

I COrO sono strutture operative collocate nei Dipartimenti Integrati Oncologici (DiOnc) della ROP, nel territorio di ciascuna Azienda ad essi afferente, nella sede più identificata come idonea ad assicurare i propri compiti:

- informativi e di accoglienza
- di gestione medica della patologia oncologica sospetta e delle procedure per giungere alla diagnosi e/o completarla in maniera tempestiva;
- amministrativo – gestionali
- di segnalazione e supporto

• di comunicazione e divulgazione degli esiti.

I COrO sono individuati dall'Unità di Coordinamento della Rete Oncologica (UCooR)

I COrO sono stati individuati da D.D.G. Aress n. 230 del 09/07/2019 in numero di 18.

I COrO rappresentano la porta di ingresso al percorso di cura oncologica sia per pazienti con sospetta diagnosi da accertare, sia per pazienti con diagnosi già accertata, ma che richiedano il completamento dell'iter stadiativo propedeutico all'avvio della terapia.

I COrO devono orientare e supportare l'ingresso dei nuovi pazienti nella Rete Oncologica Regionale, indirizzarli ai team multidisciplinari, assicurarne la presa in carico iniziale ed il mantenimento in carico al termine di ogni ciclo terapeutico, tenere traccia dell'intero percorso diagnostico-terapeutico fungendo anche da punto di riferimento per il disbrigo delle pratiche amministrative connesse al percorso di cura.

Fungono, pertanto, da elemento cardine per la gestione della continuità assistenziale della paziente attraverso funzione di raccordo con gli altri COrO e con i restanti elementi costitutivi della rete.

Team Multidisciplinare

Il team multidisciplinare rappresenta lo strumento gestionale qualificante di ogni PDTA oncologico. Ogni caso viene sottoposto a valutazione multidisciplinare pre e postoperatoria per la formulazione condivisa della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per la chirurgia, la terapia medica, la radioterapia, la terapia riabilitativa e il follow up.

In sede di valutazione multidisciplinare viene anche decisa la necessità di ulteriori indagini.

Le varie proposte relative all'inquadramento diagnostico e le strategie terapeutiche formulate dal Team nell'ambito della valutazione multidisciplinare vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle caratteristiche cliniche e delle preferenze.

Raccomandazioni durante pandemia COVID 19

Per quanto concerne i comportamenti che gli oncologi medici devono avere in corso di pandemia da SARS 2 - COVID 19, si rimanda alle Raccomandazioni della Regione Puglia e dell'AIOM.

FASI DEL PROCESSO E MATRICE DELLE RESPONSABILITÀ

Il modello di presa in carico del paziente oncologico con diagnosi di carcinoma del colon-retto all'interno della ROP e la matrice delle responsabilità, nella fase di implementazione del presente PDTA all'interno dei DIOnC, dovranno tener conto dei modelli organizzativi aziendali e interaziendali già esistenti.

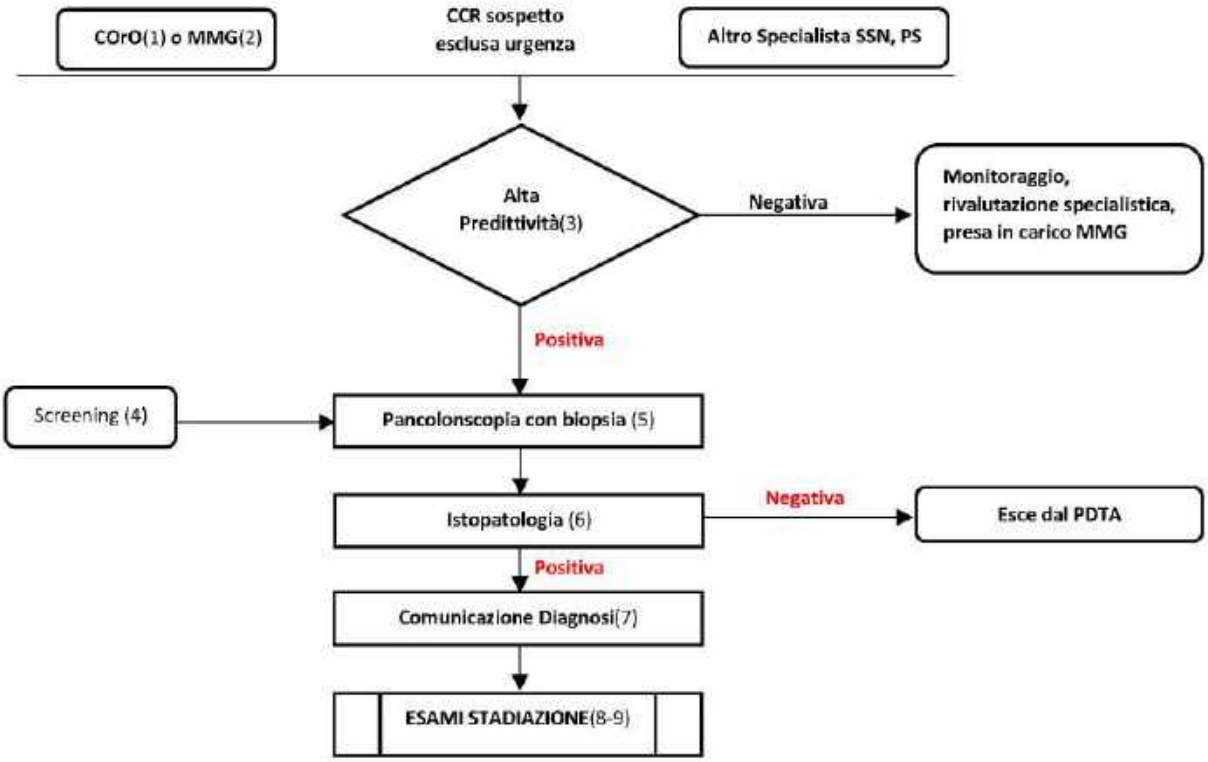
		FIGURE PROFESSIONALI											
		MMG	Strutture distrettuali	infermiere case manager	oncologo	chirurgo d'organo	cardiologo	radioterapista	anatomopatologo	Radiologo Radiologo interventista	farmacista	altre figure professionali *	paziente
FASI PDTA	Prevenzione Screening	**R**	C/R										C
	Diagnosi e stadiazione	I		C	**R**	C	C		**R**	**R**		C	I
	Terapia medica/radioterapia (pz. non operabili)	I		C	**R**	C	C	**R**			**R**	C	I
	Terapia chirurgica (pz. Operabili)	I		C	C	**R**	C	C			C	C	I
	Follow-up	**R**	C/R	I	**R**	C	C				C	C	I
	Cure palliative	C	**R**		**R**	C	C				C	**R**	I

Legenda: R: Responsabile C: Coinvolto I: Informato

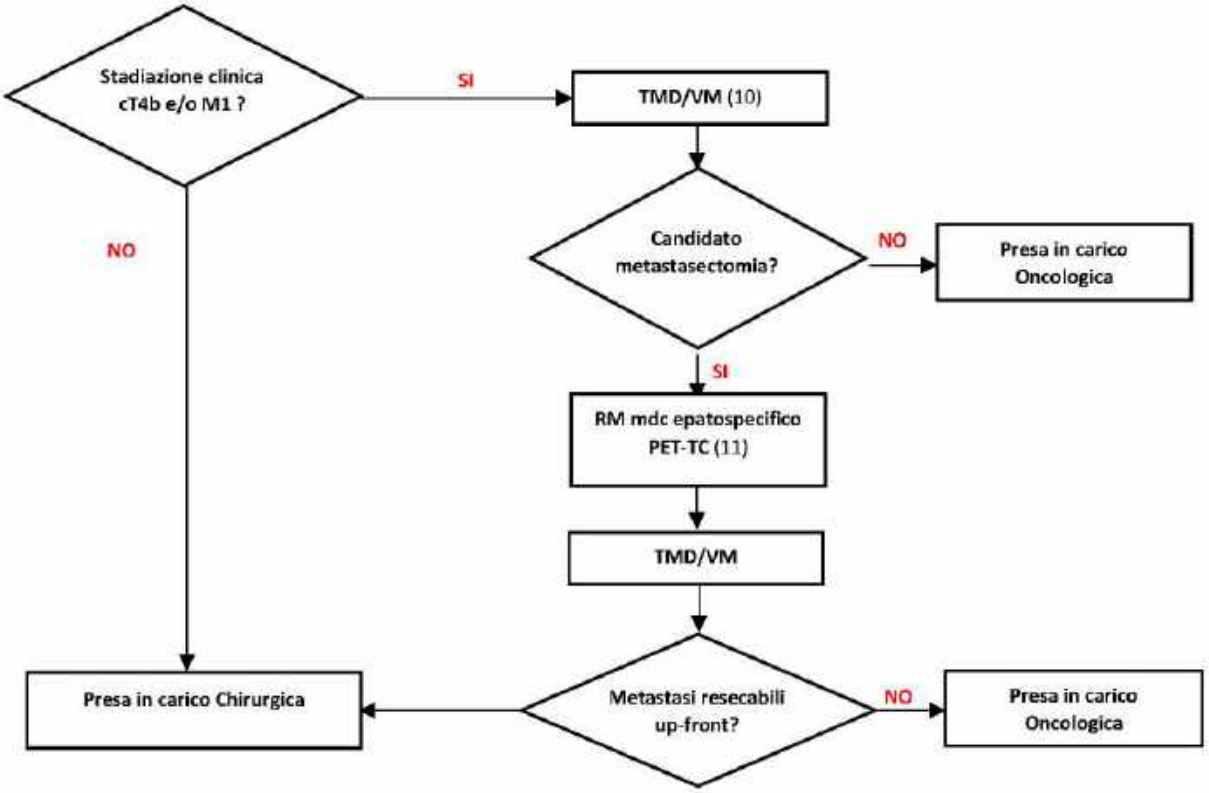
***altre figure professionali**: medico nucleare, biologo molecolare, palliativista, psicologo, rappresentante associazione pazienti

MAPPE

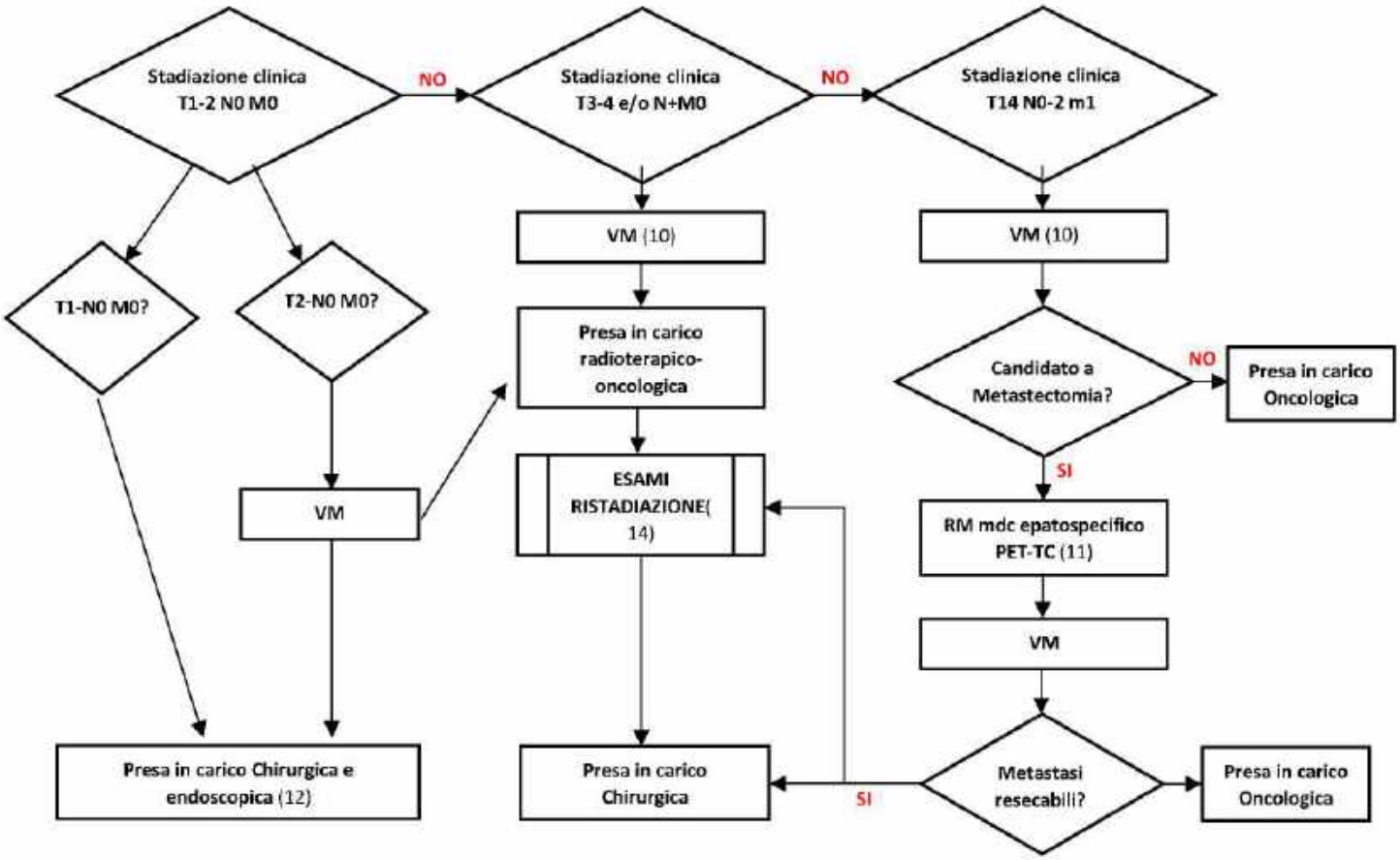
1) Mappa della fase diagnostica del CA Colon e del Retto



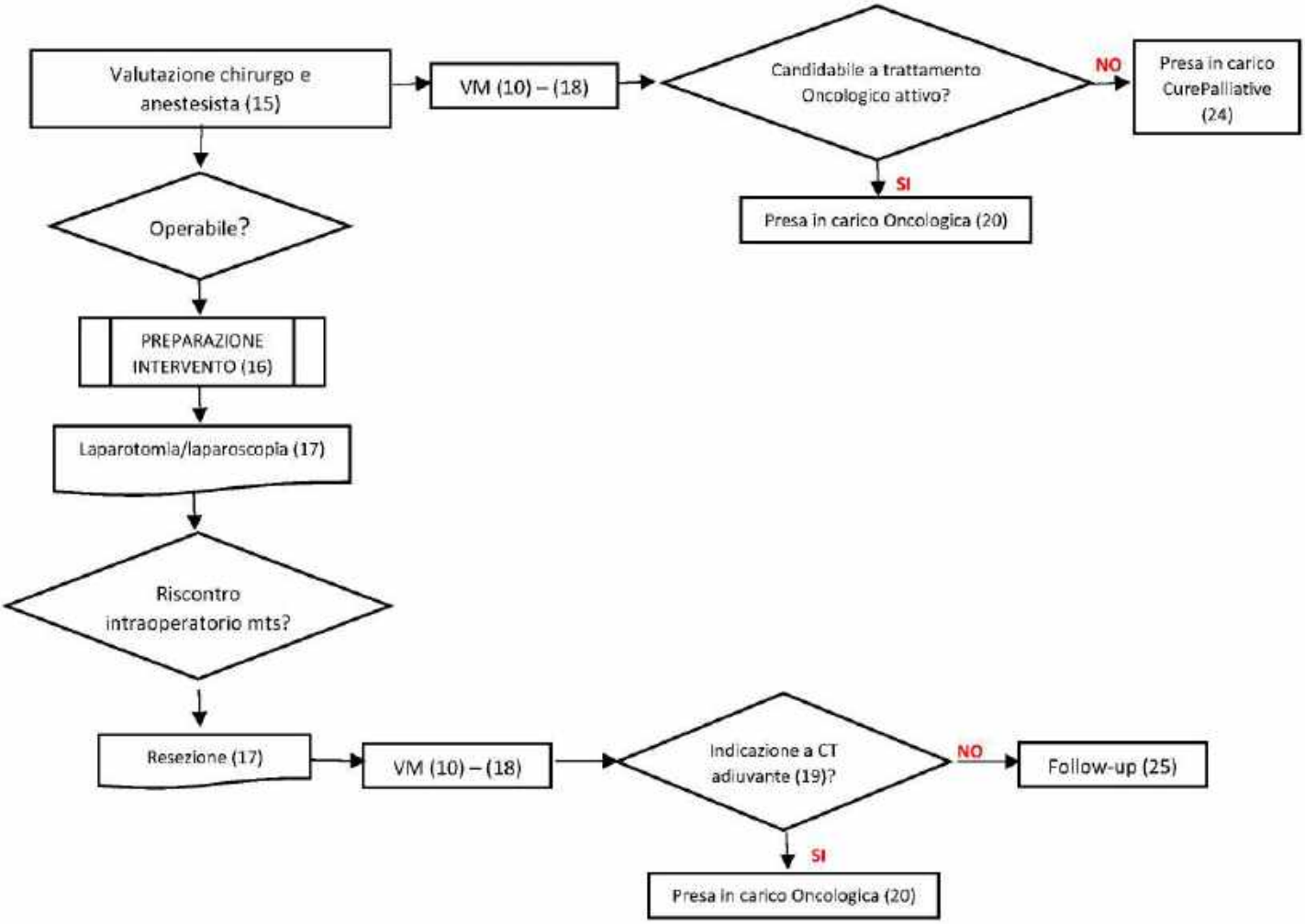
2) Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione Ca Colon Retto confermato/Trattamento



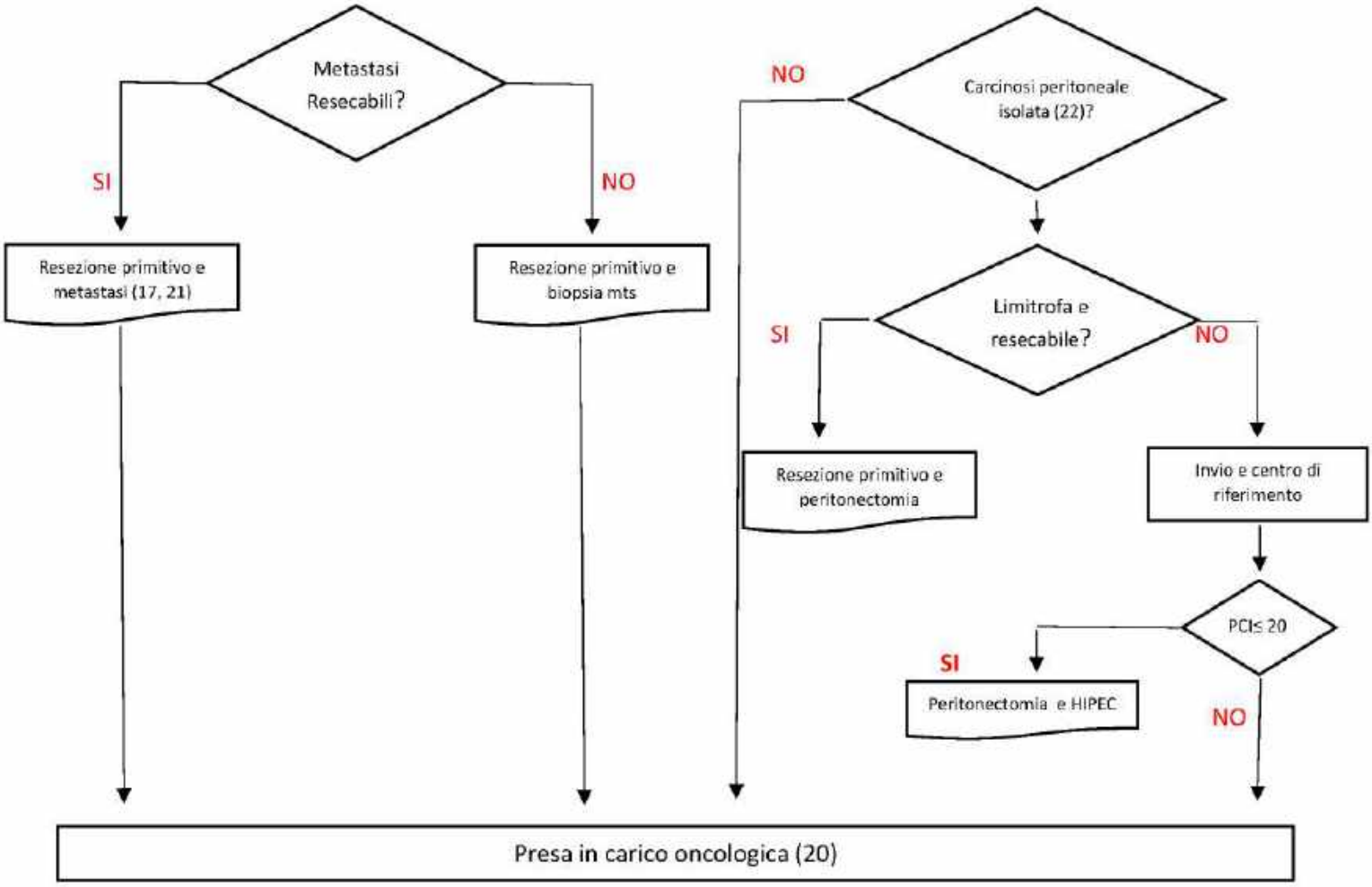
3) Mappa degli episodi clinici di Valutazione e stadiazione CA Retto Confermato/Trattamento



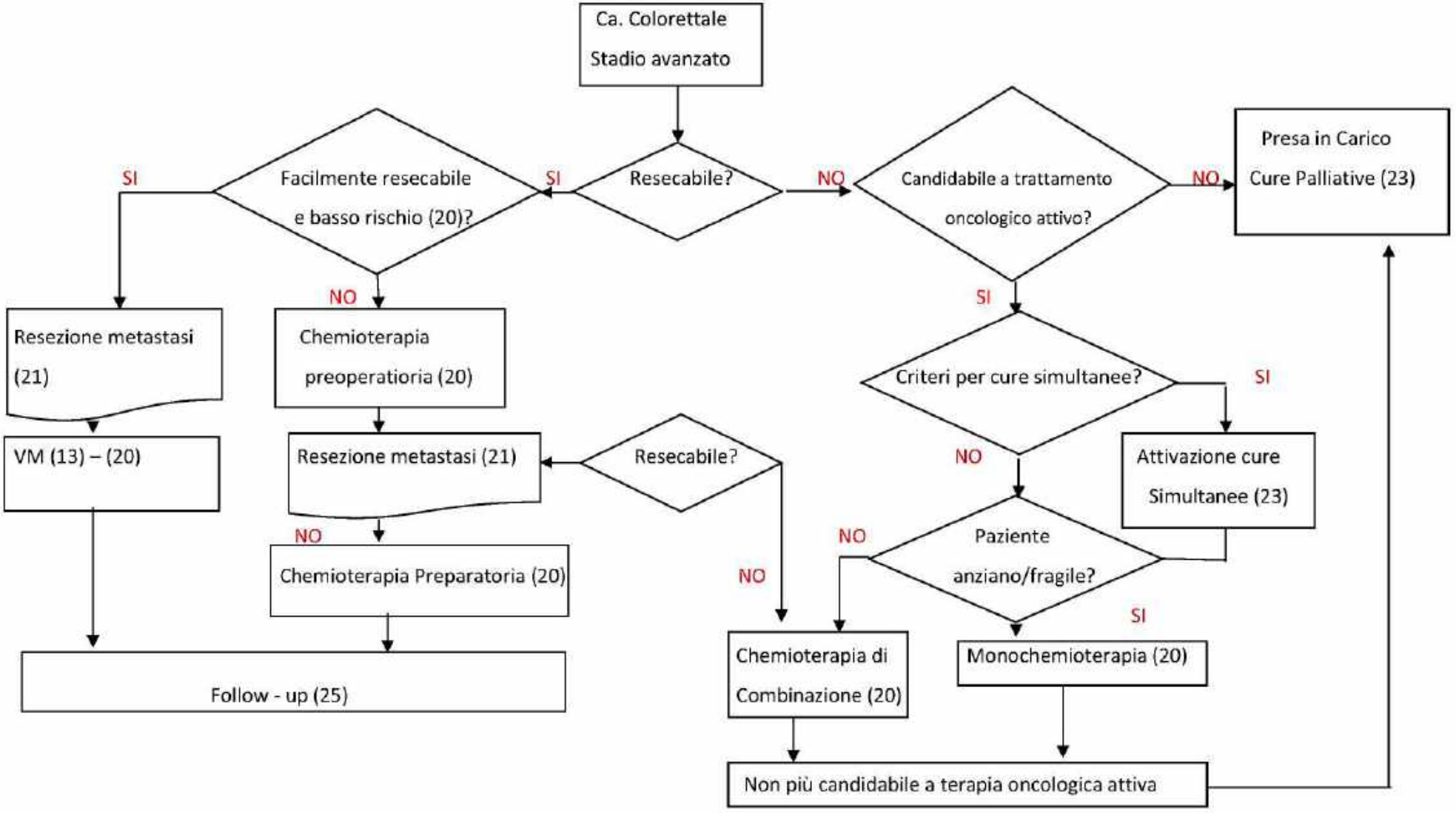
4) Mappa degli episodi clinici di chirurgia del ca. colon e ca. retto MO



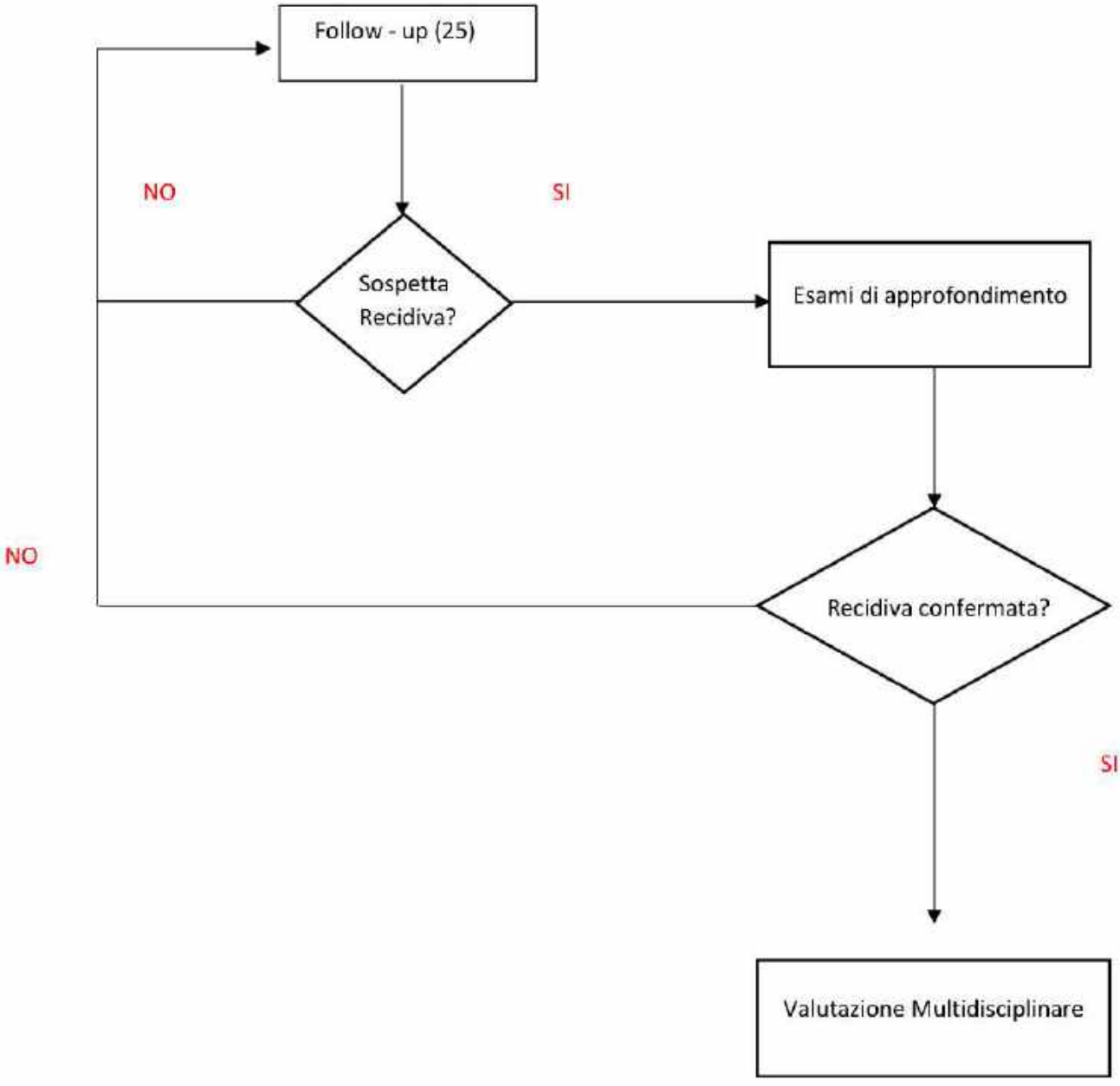
5) Mappa degli episodi clinici di riscontro intraoperatorio di metastasi del ca. del colon e del retto



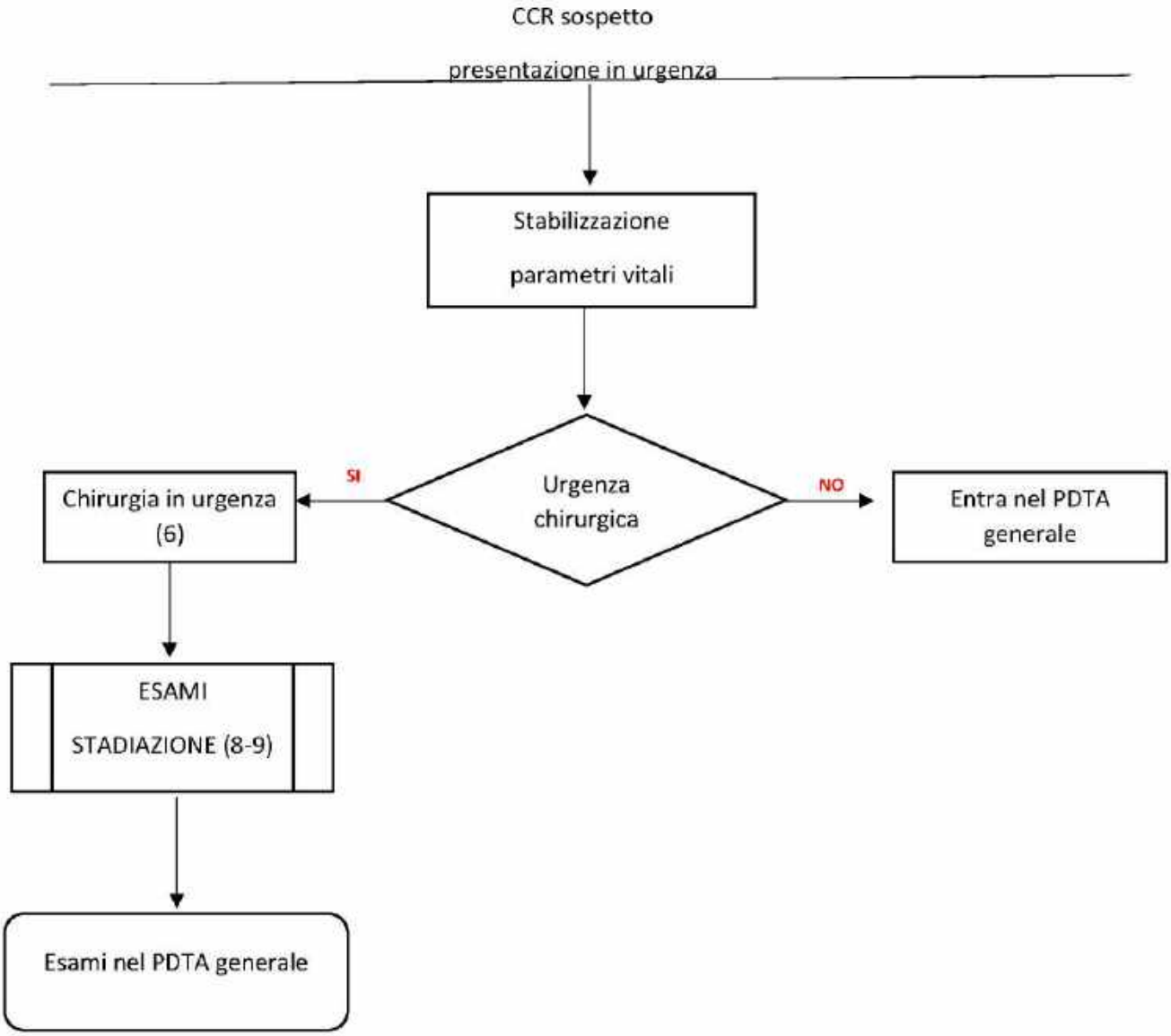
6) Mappa degli episodi clinici di trattamento oncologico medico del ca. del colon e del retto in stadio avanzato.



7) Mappa degli episodi clinici di follow – up del ca. del colon e del retto.



8) Mappa della presentazione in urgenza di Ca del Colon del Retto



NOTE ALLE MAPPE

1) IL CENTRO DI ORIENTAMENTO ONCOLOGICO (COrO)

Come già precisato, il COrO rappresenta la porta di ingresso del paziente con un carcinoma del colon-retto già diagnosticato o con un sospetto di malattia all'interno della ROP.

Il MMG e/o lo specialista (territoriale o ospedaliero) che formula la prima diagnosi/sospetto diagnostico di neoplasia segnala tempestivamente il paziente all'operatore del **numero verde regionale80018503**che lo mette in contatto con il COrO di riferimento del paziente.
Per il tramite dei summenzionati professionisti giungono al COrO anche le segnalazioni provenienti dai programmi di screening oncologico.
Al COrO può afferire direttamente lo stesso paziente cui sia stata formulata una diagnosi o sospetta diagnosi di neoplasia (ad es. fuori Regione).
L'operatore del numero verde ha l'obbligo di indirizzare il paziente ai COrO dell'area dipartimentale sede di residenza del paziente, indicando quello più vicino al domicilio dell'assistito (COrO di riferimento). Sulla base delle informazioni che riceve dal COrO il paziente può decidere liberamente il Centro di riferimento a cui rivolgersi nell'ambito della sua macroarea/dipartimento di afferenza. La scelta del paziente di rivolgersi ad una struttura all'interno del proprio Dipartimento è garanzia di rispetto, per gli aspetti di competenza del COrO, della tempistica di esecuzione del PDTA.
Una volta completato l'iter delle indagini preliminari e accertata la presenza di malattia, il paziente viene indirizzato al Team Multidisciplinare (TMD) per la presa in carico e la programmazione degli esami di *staging* e gli viene assegnato il **codice di esenzione 0.48.**

2) MEDICO DI MEDICINA GENERALE (MMG).

Raccomandazioni per il setting di cure primarie. Prevenzione e counselling

Il Medico di Medicina Generale (MMG) deve:

- informare i propri pazienti sull'utilità ed efficacia dei test di *screening*;
- esaminare con i pazienti ad aumentato rischio di cancro del colon-retto idonee modifiche delle proprie abitudini di vita: cessazione dell'abitudine tabagica, esercizio fisico regolare, dieta equilibrata con minore apporto di carni lavorate e maggiore assunzione di verdura e perdita di peso;
- promuovere l'aderenza dei pazienti a rischio alle raccomandazioni di sorveglianza periodica ricevute dal Team Multidisciplinare, evitando ritardi nella esecuzione degli esami di controllo e nella valutazione di eventuali segni/sintomi di allarme.

Diagnosi precoce

Migliorare l'accesso a servizi appropriati è cruciale per ridurre la mortalità da cancro colo-rettale e deve essere considerato prioritario.

I MMG devono essere informati sul funzionamento e sui membri del Team Multidisciplinare territorialmente competente e sulle procedure da seguire in caso di sospetto/accertato cancro del colon-retto per la presa in carico del paziente.

Il MMG:

- In presenza di sintomi suggestivi può inviare il paziente direttamente al COrO con diagnosi di sospetto o avviare le indagini strumentali e di laboratorio utili ai fini della definizione diagnostica del problema clinico

I sintomi suggestivi in presenza dei quali va posto il sospetto di tumore del colon retto sono:

- Presenza di sangue nelle o sulle feci;
- Modificazione dell'attività intestinale (stipsi o diarrea) per più di sei settimane;
- Perdita di peso;
- Nausea, vomito e dolori addominali (in caso di occlusione intestinale);
- Sensazione di svuotamento incompleto dell'intestino dopo l'evacuazione;
- senso di spossatezza (astenia) causato dalla anemia (secondaria al sanguinamento);

- in presenza di **criteri di alta predittività** (vedi oltre) per sospetto di neoplasia, invia direttamente il paziente al COrO, fornendo una relazione con quesito clinico, sintesi anamnestica e farmacologica, in modo da garantire una presa in carico da parte del Team Multidisciplinare entro due settimane (meno in caso di coesistente familiarità).

I MMG devono avere a disposizione la possibilità di una comunicazione diretta con il Team multidisciplinare (es. telefono, fax, e-mail) ed è auspicabile una implementazione di un sistema di prenotazione diretta attraverso i propri software gestionali o attraverso la piattaforma EDOTTO.

3) ALTA PREDITTIVITA'

Per soggetti ad **elevato rischio** di tumore intendiamo (almeno 1):

a. Soggetti di età ≥ 40 anni e < 60 anni con sanguinamento rettale associato ad alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) che persistono per 6 mesi.

b. Soggetti di ≥ 60 anni con sanguinamento rettale e/o alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) persistenti da almeno 6

settimane.

c. Soggetti con una massa obiettivabile, localizzata nei quadranti addominali inferiori di destra, di sospetta pertinenza del grosso intestino indipendentemente dall'età.

d. Soggetti con una massa rettale palpabile (endoluminale e non pelvica) indipendentemente dall'età.

e. Uomini con riscontro di anemia sideropenia con valori emoglobinici ≤ 11 gr/100 mL, non giustificabile (es: nota microcitemia).

f. Donne in menopausa con valori emoglobinici ≤ 10 gr/100 mL non giustificabili in altro modo

g. Soggetto di qualunque età e sesso, con riscontro di sangue occulto nelle feci positivo

h. I soggetti a elevato rischio per familiarità (diagnosi di tumore del colon o retto o di neoplasie dello spettro Lynch in un parente di I grado di età < ai 50 anni, o in due familiari consanguinei di I grado, oppure la diagnosi di polipi intestinali e/o neoplasie associate alle sindromi ereditarie poliposiche in un ramo familiare), anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un servizio di Genetica Medica per una consulenza genetica oncologica (CGO) finalizzata all'identificazione di eventuali sindromi eredo-familiari sottese. L'esecuzione di test genetici aggiuntivi su sangue periferico sarà valutata dopo l'esecuzione del test MSI (instabilità dei microsatelliti) sul tessuto tumorale e la CGO.

In presenza di segni/sintomi non rientranti nella categoria precedente ma per i quali non è formulabile una valida alternativa diagnostica, il MMG prescrive una visita specialistica gastroenterologica o chirurgica, riportando la classe di priorità prescrittiva, come definita dalla DGR della Regione Puglia n.479 del 18/03/2014;

4) SCREENING DEL CARCINOMA COLORETTALE

Le probabilità di guarigione aumentano in modo considerevole se la malattia è diagnosticata e, di conseguenza trattata, quando è ancora allo stadio iniziale. Lo screening per il carcinoma colorettale è importante perché:

- Il carcinoma colorettale può essere rivelato in una fase asintomatica tramite un semplice test
- Il trattamento precoce del carcinoma colorettale si traduce in risultati migliori nel contesto della diagnosi precoce

In Italia il programma di screening per il carcinoma colorettale prevede come interventi di primo livello la ricerca di sangue occulto (SOF), la Pancolonscopia o una combinazione dei due. Inoltre:

- Viene automaticamente offerto a persone di età 50—69 anni ogni 2 anni utilizzando il test del sangue occulto fecale
- Se il test del sangue occulto è anormale viene offerta una colonscopia
- Se la colonscopia non è adeguata (eventuali co-morbidità) o è incompleta può essere eseguita una colonscopia virtuale

Il programma di screening per il cancro colorettale non si propone di sostituire altri sistemi di sorveglianza per condizioni ad alto rischio di cancro colorettale, quali:

- Precedente diagnosi di cancro colorettale
- Adenomi del colon e poliposi adenomatosa
- Colite ulcerosa o malattia di Crohn

In Puglia ai sensi della DGR n. 690 del 24/04/2018 è stato approvato l'accordo con il sistema delle farmacie territoriali pugliesi per la definizione del programma di avvio dello screening del colon retto. Nel mese di giugno 2019 è previsto con il ritiro del kit presso le farmacie, a partire dalla ASL BT come capofila e a seguire con tutte le altre, l'avvio del programma di screening.

Tra le attività di screening in Puglia si utilizza il **SOF tre determinazioni** (https://www.sanita.puglia.it/colon-retto): donne e uomini in età fra i 50 e i 69 anni che vengono invitati a effettuare l'esame del sangue occulto nelle feci. L'esame è completamente gratuito dopo ricezione della lettera di invito della ASL.
L'esame può altresì essere richiesto dal Medico curante o Specialista gastroenterologo e chirurgo nel caso di sospetto di neoplasia colorettale.

5) PANCOLONSCOPIA

La colonscopia è una procedura che richiede un consistente training ed esperienza ed è ad oggi l'indagine diagnostica da preferire per la **diagnosi** e la **prevenzione** del CCR. L'efficacia della colonscopia nella riduzione della mortalità da CCR è legata a fattori ben definiti. I criteri di qualità per la colonscopia e lo screening sono stati condivisi dalle principali società scientifiche internazionali.

Principali criteri ed Indicatori di qualità della pancolonscopia sono:

- Consenso informato.
- Utilizzo di intervalli di sorveglianza post-polipectomia, post-resezione del CCR e dopo esame negativo in soggetti "average risk".
- Intervalli di sorveglianza nei pazienti affetti da Malattie infiammatorie croniche intestinali (Inflammatory Bowel Disease).
- Utilizzo della sedazione.
- Documentazione della qualità della preparazione (esempio Boston scale), dopo lavaggi ed aspirazione.

- Raggiungimento del cieco con documentazione fotografica (almeno nel 90% delle colonscopie).
- "Adenoma detection rate" documentabile mediante apposito registro (25% dei maschi 15% delle femmine, soggetti "average risk" > 50 anni).
- Documentazione tempo di uscita dal cieco (nei soggetti con colon normale > 6 minuti).
- Resezione endoscopica di tutti i polipi < 2 cm (sessili o peduncolati); la eventuale non resecabilità endoscopica va documentata con fotografia; nel caso di non resecabilità endoscopica il paziente potrà essere inviato ad un centro di endoscopia di III livello o direttamente ad una chirurgia.
- Tatuaggio della lesione per facilitare la localizzazione durante la chirurgia (lesioni non aggredibili endoscopicamente, es. polipi > 2 cm).
- Campionamento bioptico adeguato (almeno 6 biopsie) nelle lesioni non resecabili endoscopicamente per consentire profiling molecola Incidenza di perforazione < 1 su 500 nelle colonscopie con polipectomia, <1 su 1000 nelle colonscopie diagnostiche o terapeutiche.
- Terapia non chirurgica del sanguinamento post-polipectomia superiore al 90% degli episodi di sanguinamento.

Colonscopia virtuale

In alternativa alla pancolonscopia per lo **screening** si può impiegare la colonscopia virtuale. La colonscopia virtuale è stata recentemente proposta dall'American College of Radiology (ACR) come metodica radiologica più appropriata nello screening del cancro colo-rettale, in alternativa al clisma doppio contrasto.

Le società scientifiche ESGE (European Society of Gastrointestinal Endoscopy) e ESGAR (European Gastrointestinale and Abdominal Radiology) raccomandano la colonscopia virtuale con le seguenti indicazioni:

1. quando l'esecuzione di una colonscopia è controindicata o non è possibile;
2. la sua esecuzione può essere effettuata preferibilmente nella stessa giornata o al massimo il giorno successivo a una colonscopia incompleta mentre deve essere posticipata quando è stata effettuata una resezione endoscopica;
3. la polipectomia endoscopica è indicata se almeno un polipo >6 mm è identificato alla colonscopia virtuale;
4. l'esecuzione di una colonscopia virtuale non è raccomandata come primo test di screening nella popolazione e nell'individuo con storia familiare di tumore del colon in un parente di primo grado.

6) INDAGINE ISTOLOGICA

5.A Esame istologico da polipectomia endoscopica completa (Allegato 1)

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 14 giorni lavorativi dalla accettazione del campione

in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa e/o per la necessità di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

a) **Polipo adenomatoso** del grosso intestino.

L'esame istologico deve riportare:

- forma
- tipo di impianto
- Aspetto architetturale
- grado di displasia
- margine di exeresi
- dimensioni

b) **Adenocarcinoma in adenoma**

Lesioni adenomatose in cui, in corrispondenza di un focolaio di displasia di alto grado, si verifica l'infiltrazione della tonaca sottomucosa con il superamento della muscolarismucosae, rappresenta la forma iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale (pT1 sec. TNM).

L'esame istologico deve riportare (in aggiunta a quanto sopra):

- **grado istologico di malignità** della componente adenocarcinoma tosa
- **embolizzazione neoplastica** su base linfatica o venosa.

Budding tumorale

- **status del margine di exeresi endoscopica**

La presenza di almeno uno dei parametri sfavorevoli sopra elencati denomina l'adenoma cancerizzato come ad alto rischio di diffusione neoplastica.

Quando possibile risulta utile effettuare una microstadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata:

Rapporto percentuale fra tessuto adenomatoso e tessuto carcinomatoso

- Livello di infiltrazione del peduncolo secondo i **criteri di Haggit**
- Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo i **criteri di Kikuchi**:

c) Lesioni polipoidi serrate

spettro di lesioni polipoidi (prevalentemente sessili) morfologicamente accomunate dal profilo serrato delle strutture ghiandolari. Il polipo iperplastico (= polipo non-neoplastico) è caratterizzato da un profilo ghiandolare serrato ristretto alla porzione superiore della struttura ghiandolare. L'adenoma serrato (= polipo neoplastico) è caratterizzato da estensione del profilo ghiandolare serrato a tutta la struttura ghiandolare, con espansione del compartimento proliferativo. La categoria degli adenomi serrati include diverse varianti morfologiche (adenoma/polipo serrato sessile, adenoma serrato tradizionale).

5.B Esame istologico da biopsia del tumore primitivo sospetto

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 5 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretative e/o per la necessità di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

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

In rari casi può rendersi necessario un approccio chirurgico, se possibile in laparoscopia.

Il materiale ottenuto con tale prelievo, sarà processato per definire la **diagnosi istologica** che definirà istotipo e, grading se prelievo in colonscopia, e diagnosi completa nel caso di materiale proveniente da intervento chirurgico.

Nel caso di ambiguità di diagnosi di istotipo si raccomanda l'approfondimento immunofenotipico. Si raccomanda un numero adeguato di biopsie (almeno 6 per consentire eventuali analisi molecolari).

5.C Esame istologico da lesioni secondarie sospette

In caso di primitivo a rischio di sanguinamento, di neoplasia primitiva sconosciuta, o di sospetta recidiva di pregressa neoplasia colo rettale, il materiale sarà ottenuto da agobiopsia percutanea eco-guidata o TC-guidata di lesioni a distanza.

In presenza di nota o sospetta malattia localmente avanzata (T4b) o metastatica (M+), saranno eseguite in aggiunta, le **indagini molecolari** necessarie per la scelta del trattamento in quanto costituiscono test predittivi di risposta ai farmaci a bersaglio molecolare, e forniscono importanti informazioni prognostiche utili nella pianificazione della strategia terapeutica per ciascun paziente.

In tutti i casi di malattia avanzata sarà pertanto eseguita l'analisi mutazionale dei geni ***RAS*** (*KRAS* e *NRAS,* esoni 2,3 e 4*)* e ***BRAF,*** mediante sequenziamento diretto o altra indagine biomolecolare per sequenziamento. È auspicabile pertanto, che la quantità di materiale bioptico consenta l'esecuzione di tali indagini aggiuntive.

7) FORMULAZIONE DELLA DIAGNOSI E COMUNICAZIONE DELLA STESSA AL PAZIENTE

L'esecuzione delle indagini strumentali e delle procedure su elencate consente al medico che ha in carico il paziente di formulare la diagnosi.

È diritto del paziente essere informato sulla diagnosi.

Nel contesto del presente PDTA la comunicazione sulla positività del referto istopatologico per neoplasia maligna dovrebbe essere effettuata da chi ha in carico il paziente (gastroenterologo o chirurgo o MMG o COrO).

Il medesimo referente costituisce il punto d'accesso per il paziente alla Rete Oncologica ed al PDTA per il CR del C e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

8) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL COLON (Allegato 2)

a. anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico (Consulenza Genetico Oncologica, CGO) in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi adenomatosa familiare (FAP), "poliposi attenuata" (AFAP), MUTYH-poliposi associata (MAP) o di poliposi amartromatose (PJS, JPS, CD).
- sospetto CR ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

b. Esame Obiettivo

c. Colonscopia + tatuaggio; se non effettuabile in maniera completa fino al cieco per lesione stenosante o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia.

d. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto. Per i soggetti con nota allergia al mezzo di contrasto nonostante premedicazione verrà sostituita da TC torace senza mezzo di contrasto e RM addome con mezzo di contrasto (con eventuale premedicazione);

e. biochimica clinica comprensiva di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.

9) ESAMI DI STADIAZIONE PER CARCINOMA DEL RETTO (Allegato 3)

a. Anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counselling oncogenetico (Consulenza Genetico Oncologica, CGO) in presenza dei seguenti criteri:

- diagnosi di poliposi adenomatosa familiare (FAP), "poliposi attenuata" (AFAP), MUTYH-poliposi associata (MAP) o di poliposi amartromatose (PJS, JPS, CD).
- sospetto CR ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

b. Esame obiettivo ed esplorazione rettale

c. RM addome inferiore e pelvi con mdc: costituisce l'esame di elezione per la stadiazione locale del tumore rettale (estensione T ed N, interessamento della fascia mesorettale, coinvolgimento degli sfinteri e dei linfonodi loco-regionali (Esame mandatorio)

d. ecografia endorettale, a giudizio clinico nei tumori in stadio iniziale o se RM non eseguibile. (Esame opzionale)

e. Colonscopia, se non effettuabile in maniera completa fino al cieco per lesione stenosante o altro, va completata entro 6 mesi dalla chirurgia; **tatuaggio** nelle lesioni del retto medio-alto

f. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto. Per i soggetti con nota allergia al mezzo di contrasto nonostante premedicazione verrà sostituita da TC torace senza mezzo di contrasto e RM addome con mezzo di contrasto (con eventuale premedicazione);

g. biochimica clinica: comprensivi di emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA.

STADIAZIONE

Il carcinoma del colon-retto è stadiato secondo il sistema di classificazione TNM (7°edizione):

TX	Il tumore primitivo non può essere definito
T0	Non segni del tumore primitivo
Tis	Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria
T1	Tumore che invade la sottomucosa
T2	Tumore che invade la muscolare propria
T3	Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo
T4	Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale
NX	I linfonodi regionali non possono essere definiti
N0	Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
N1	Presenza di metastasi in 1-3 linfonodi regionali
N2	Presenza di metastasi in 4 o più linfonodi regionali
MX	La presenza di metastasi a distanza non può essere definita
M0	Assenza di metastasi a distanza
M1	Presenza di metastasi a distanza

La stadiazione richiede l'esecuzione di TC torace-addome-pelvi. Nelle neoformazioni del colon è raro che la conoscenza preoperatoria di T ed N modifichi l'approccio terapeutico.

Si deve ricercare la presenza di metastasi preoperatoriamente. Le metastasi epatiche devono essere ricercate preferenzialmente con una TC. Le metastasi polmonari vanno escluse con una RX Torace o preferenzialmente con una TC Torace.

L'impiego di metodiche diverse e costose quali RM e PET va riservato a casi particolari come nei pazienti candidabili a resezione chirurgica di secondarismi epatici o polmonari.

1- Stadiazione loco-regionale

Nei tumori del retto medio-basso è necessaria l'esecuzione di RM pelvica per la stadiazione locale per le successive scelte terapeutiche.

Negli stadi iniziali (cT1-2), la metodica di prima scelta nella differenziazione T1 vs T2 è l'ecografia trans rettale.

Negli stadi localmente avanzati la RM della pelvi è l'esame di prima scelta nella stadiazione locale.

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

- *T3 a,b o T3 iniziale* (≤5 mm infiltrazione extraparietale)
- *T3 c,d*(>5 mm infiltrazione extraparietale)
- *infiltrazione della fascia perirettale* (MRF) se la distanza tra neoplasia e MRF è ≤1 mm. La distanza tra neoplasia e MRF compresa tra 1-2 mm è sospetta.

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

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

Nei tumori del retto basso, la RM fornisce i rapporti con l'apparato sfinteriale e riconosce l'infiltrazione dello sfintere anale interno, del piano intersfinteriale, dello sfintere anale esterno e dei muscoli elevatori dell'ano. La RM individua con elevata accuratezza diagnostica fattori prognostici importanti: l'infiltrazione macroscopica perivascolare (EMVI), i depositi tumorali nel mesoretto e la componente mucinosa.

2-Stadiazione del parametro N

Tutte le metodiche d'imaging non sono accurate nel definire lo stadio N. Nella stadiazione delle neoplasie del retto mediante RM, nella definizione dello stadio N, è raccomandato l'uso combinato del criterio dimensionale e dei criteri morfologici (morfologia rotondeggiante, contorni irregolari, intensità di segnale disomogenea). In particolare, il criterio dimensionale, asse corto ≥ 9 mm, è

considerato valido per definire maligno un linfonodo; è necessaria l'associazione di ≥ 2 criteri morfologici per linfonodi con asse corto compreso tra 5 e 8 mm e di tre criteri morfologici per i linfonodi con asse corto < 5 mm. I linfonodi con mucina nel contesto sono da considerare patologici.

Non esiste evidenza di criteri alternativi per i linfonodi extra-mesorettali; è, pertanto, raccomandato l'uso degli stessi criteri per la definizione dei linfonodi laterali. La RM deve inoltre fornire il numero e la localizzazione (mesorettali o extra-mesorettali) dei linfonodi sospetti ed i criteri di infiltrazione della fascia mesorettale utilizzati per il tumore sono applicati anche per i linfonodi patologici.

3-Stadiazione a distanza

Per la stadiazione a distanza, è raccomandato l'esame TC del torace e dell'addome nella valutazione delle metastasi epatiche e polmonari. La RM del fegato è indicata nel caso di lesione dubbia alla TC. La RM con mezzo di contrasto epatospecifico è l'esame raccomandato nella stadiazione prima della chirurgia resettiva epatica.

La PET/TC non è raccomandata come esame di routine nella stadiazione delle neoplasie rettali.

4-Dopo stadiazione

Il paziente sarà valutato dal Gruppo multidisciplinare entro una settimana ed in seguito a decisione collegiale sarà inviato dallo specialista di riferimento.

Il tempo tra la valutazione iniziale ed inizio del trattamento non deve superare 2 settimane

CASI PARTICOLARI

Pazienti affetti da Poliposi ereditarie o con sospetto di Sindrome di Lynch e FAP: Il paziente dovrà essere inviato al genetista al fine di eseguire test genetico, i familiari dovranno altresì essere coinvolti nello screening.

Sindrome di Predisposizione Ereditaria al Cancro Colo Rettale (SPE-CCR) Tab.2

Tabella 2. Criteri di sospetto clinico per SPE-CCR	
Tumore	- Fenotipo MSI (per la sindrome di Lynch): G3, , adenocarcinoma mucinoso /a cellule con castone, infiltrato linfocitario, reazione tipo Crohn - Cancro del colon destro - MSI o immunoistochimica con mancata espressione delle proteine codificate dai geni del mismatch repair (d-MMR) (nei casi in cui il patologo esegua il test per screening della sindrome di Lynch o l'oncologo lo chieda come test predittivo di risposta a terapia. In caso di mutazione di BRAF V600 la s.di Lynch è esclusa- vedi test interpretabili).
Paziente	- Età giovane (< 50 anni) - Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello stesso Paziente
Famiglia	- Più casi di cancro nello stesso ramo parentale (materno o paterno) in I e/o II grado - Almeno un caso giovane (< 50 anni) - Sindrome già nota in famiglia

9) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM):

L'incontro multidisciplinare è il momento fondamentale per condividere le decisioni relative al trattamento e alla cura personalizzata del paziente e garantire una adeguata tempistica e integrazione degli interventi dei vari operatori. I membri del team partecipano agli incontri multidisciplinari settimanali finalizzati a definire una pianificazione condivisa del percorso diagnostico e terapeutico, per almeno il 90% dei nuovi pazienti presi in carico. Per il primo anno di attivazione della ROP si prevede la valutazione di almeno il 70% dei nuovi casi, per il secondo dell'80%, per arrivare a regime il terzo anno

Il *meeting* è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare della diagnosi e dello stadio di malattia, della tempistica dei trattamenti e rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, su terapie oncologiche sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di *follow-up*, in rapporto alle linee guida precondivise, in particolare per la neoplasia del retto localmente avanzata e la neoplasia del colon e del retto in fase metastatica.

La valutazione della strategia iniziale, della operabilità del paziente e della programmazione post-chirurgica dovranno essere preventivamente espresse, con parere scritto e tracciabile, dal team multidisciplinare.

Il *team* può inoltre fornire secondi pareri su richiesta di medici, o di pazienti.

Il case manager, viene individuato preferenzialmente in un infermiere esperto con competenze nella pratica clinico-assistenziale a cui fa riferimento il PDTA e con conoscenze sull'organizzazione dei servizi.

Nelle strutture in cui sia attivo questo modello, il case manager, su indicazione del referente, si occuperà della presa in carico del paziente con diagnosi di neoplasia del colon-retto che accede al

percorso diventandone il riferimento, facilitando la partecipazione al percorso di cura, coordinando l'assistenza durante l'intero percorso e nel follow-up, nel rispetto della sua volontà e dei suoi bisogni.

Gli incontri multidisciplinari prevedono l'utilizzo di un formato (vedi allegato 4) attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il *data base* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via discussi. Lo stesso *data base* potrà costituire l'elemento di verifica del numero di pazienti proposti in discussione, dell'unità operativa di afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente anche per le misurazioni degli indicatori proposti. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente o del case manager, e comunicate al paziente e al medico curante.

Il team multidisciplinare per la presa in carico e la gestione del paziente con **carcinoma del colon-retto** è composto da:

Figure Strutturali	Figure Associate
Coordinatore	Medico Nucleare
Oncologo Medico	Biologo Molecolare
Chirurgo d'organo (esperto in chirurgia colo-rettale)	Genetista
Endoscopista / Gastroenterologo	Medico di Medicina Generale
Radioterapista	Palliativista
Anatomopatologo	Psicologo (psico-oncologo)
Radiologo / Radiologo interventista	Rappresentante associazione pazienti
Infermiere Case Manager	Chirurgo epatobiliare
	Nutrizionista
	Farmacista

11) ESAMI DI APPROFONDIMENTO

- RM epatica com mdc epatospecifico: non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare; può essere utile per l'identificazione di secondarietà epatiche occulte in pazienti con metastasi epatiche potenzialmente resecabili da candidare a chirurgia.

- PET-TC con FDG (fluorodesossiglucosio): non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare. Può essere utile in casi selezionati:

- valutazione di lesioni dubbie e/o presenza di metastasi occulte in pazienti con malattia secondaria potenzialmente resecabile da candidare a chirurgia.
- ricerca di sedi di recidiva occulta in paziente con persistente aumento del CEA e non chiara

evidenza di malattia alla TC torace-addome completo con mezzo di contrasto.

Eventuali altri utilizzi di tale tecnologia vanno motivati e applicati preferibilmente nell'ambito di studi clinici.

12) PRESA IN CARICO CHIRURGICA O ENDOSCOPICA

Nelle neoplasie del retto con stadiazione clinica cT1 (RM e/o ecografia endorettale) può essere considerato una resezione endoscopica. L'esito istologico di tale resezione va poi discusso in sede multidisciplinare, considerando l'atto oncologicamente curativo nel caso di lesione peduncolata con margine indenne mentre, per le lesioni sessili, 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. (v. allegato 9)

13) RADIO-CHEMIOTERAPIA NEOADIUVANTE CARCINOMA DEL RETTO

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato di idropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

La valutazione multidisciplinare deve avvenire massimo entro 10 giorni dall'esame istologico per consentire in tempi rapidi la presa in carico da parte dell'oncologo medico e del radioterapista.

L'obiettivo è di ridurre il tasso di recidiva locale, downstaging tumorale, aumento della % di resecabilità nelle neoplasie avanzate, preservazione dello sfintere nelle neoplasie del retto basso.

La radio-chemioterapia neoadiuvante è indicata nel carcinoma del retto extraperitoneale.

Può essere effettuata secondo due modalità:

1. ***Long course***: 25-28 frazioni (45-50.4 Gy) associata a chemioterapia con fluoropirimidine (allegato 5). Possibile, ma non mandatoria, una sovradose a livello della malattia clinicamente apprezzabile (gross tumor volume – GTV) fino a 55.4 Gy.

La chemioterapia di associazione viene effettuata durante tutta la radioterapia con:

- capecitabina 825 mg/m2 os BID

Nel caso in cui vi siano difficoltà di assunzione della terapia per os oppure tossicità specifiche può essere sostituita, previo posizionamento di accesso venoso (PICC o port-a-cath), da:

- 5-fluorouracile 225 mg/m2/die ic protratta.

La chirurgia è prevista tra le 6 e le 8 settimane successive, fino ad un massimo di 10-12 settimane.

Indicazioni: neoplasie cT3c/d-T4 N0 o qualsiasi T-cN+. Solo in casi selezionati e dopo valutazione collegiale può essere proposta a pazienti con neoplasia cT2N0 del retto basso (candidati a resezione addomino-perineale) nel tentativo di una preservazione dello sfintere;

2. ***Short course***: 5 frazioni totali (25 Gy) seguiti da chirurgia entro 1-2 settimane dalla fine della radioterapia. Non associato a chemioterapia concomitante.

Indicazioni:

- se vi sono controindicazioni assolute alla chemioterapia o neoplasie rettali medio alte, cT3 senza coinvolgimento fascia mesorettale [estensione oltre la muscolare propria alla RMN inferiore a 5 mm (cT3a e cT3b)].
- nei T3/T4 e M+
- Questa modalità di trattamento non ottiene "downsizing" del tumore e l'unico obiettivo è la riduzione delle recidive locali (equivalente in tal senso alla long-course ma con tempi totali di trattamento più brevi, minore tossicità acuta e minori costi). La radioterapia short course seguita da chirurgia ritardata (4-8 settimane) può essere un'alternativa terapeutica nei pazienti in cui è necessario un downstaging è risultino unfit per chemio radioterapia long course.

Possono essere inoltre valutate, previa discussione collegiale, le seguenti indicazioni:

Radioterapia nella malattia inoperabile per estensione locoregionale (T4).

Trattamento combinato "*long course*" radiochemioterapico (schema medesimo alla neoadiuvante). Le dosi richieste per il controllo della malattia possono essere anche superiori ai 54 Gy, se tecnicamente possibili. Al termine i pazienti devono sempre essere rivalutati per un eventuale approccio chirurgico. Nella eventualità di un intervento chirurgico non radicale (margini di exeresi

positivi) valutare la possibilità di una radioterapia intraoperatoria o un sovradosaggio su volumi limitati.

Nei T3/T4 e/o N2 e/o M1, dopo discussione collegiale, si può prendere in considerazione la chemio-radioterapia loungcourse o la radioterapia short course da sola, come parte integrante della terapia neoadiuvante totale.

Radioterapia nella malattia iniziale (stadio I) dopo sola escissione locale:

Pazienti con lesioni pT1 o pT2 con alto rischio di recidiva dopo escissione locale (interessamento dei margini, G3, sm3, invasione linfovascolare o perineurale) e che rifiutano la radicalizzazione chirurgica o per i quali è controindicato un intervento valutare trattamento radiante "*long course*" associato a chemioterapia (schema medesimo alla neoadiuvante).

Volumi di irradiazione

L'individuazione dei volumi di trattamento e degli organi a rischio viene effettuata con immagini TAC, acquisite nella posizione di trattamento.

Tale volume include:

- L' intero mesoretto che comprende il tumore primitivo e le stazioni linfonodali mesorettali;
- Le stazioni linfonodali iliache interne e presacrali;
- Le stazioni linfonodali iliache esterne devono essere incluse solo in caso di infiltrazione degli organi pelvici anteriori; queste stazioni possono essere incluse anche in caso di coinvolgimento della linea dentata.
- Le stazioni linfonodali inguinali possono essere incluse in presenza di infiltrazione del canale anale sotto la linea dentata e/o in caso di infiltrazione del terzo inferiore della vagina;
- Le fosse ischiorettali vanno incluse solo se infiltrate o se i muscoli elevatori e sfinteri interni ed esterni sono coinvolti.
- Il canale anale se possibile va escluso nel caso di tumori medio alti. Nella eventualità che il tumore giunga alla giunzione anorettale 1 cm di canale anale va incluso. Se il tumore infiltra il canale anale e/o lo sfintere ed è prevista una resezione addomino-perineale il complesso sfinteriale va incluso nel volume di irradiazione;
- Nel trattamento post-chirurgico con resezione addomino-perineale secondo Miles il volume di irradiazione deve comprendere il perineo.

Organi a rischio.

- Vengono considerati organi a rischio: l'intestino tenue, la vescica, gli organi genitali e le teste femorali. Di questi è auspicabile venga riportata la dose ricevuta.

Posizionamento del paziente (Set up).

- Posizione prona. Nella eventualità che questa possa risultare scomoda e pertanto poco riproducibile preferire la posizione supina.
- Vescica distesa;

Raccomandabile l'utilizzo di sistemi che ottengono una dislocazione dell'intestino tenue (Belly Board).

Tecnica radioterapica.

- L'unità di trattamento consigliata è un acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia pari o superiore a 6MV.
- La tecnica di irradiazione standard è la conformazionale 3D a 3 o 4 campi con eventuali modificatori di fascio. I fasci devono essere sagomati con collimatori multilamellari.
- L'irradiazione ad intensità modulata (IMRT) è una opzione, specie se con la tecnica conformazionale non si è in grado di ottenere una ottimale distribuzione della dose a livello degli organi sani limitrofi.
- Il piano terapeutico deve riportare la dose al "Planning target volume" (PTV) secondo le norme ICRU e la dose assorbita dagli organi a rischio.

Dosi di irradiazione.

Radioterapia preoperatoria:

Long corse: 45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy. Short corse: 25 Gy totali in 5 frazioni da 5 Gy die *Radioterapia esclusiva (malattia inoperabile);*

45 – 50.4 Gy in 25 – 28 frazioni da 1.8 Gy. Possibile sovradosaggio su volumi ridotti.

14) ESAMI DI RESTAGING POST RADIO-CHEMIOTERAPIA NEL CA. DEL RETTO

Dopo radio-chemioterapia neoadiuvante per carcinoma del retto il paziente deve essere ristadiato prima della programmazione dell'intervento chirurgico con (secondo giudizio clinico) con:

A. RM addome pelvi con e senza mezzo di contrasto dopo 6-8 settimane dalla fine della RT-CHT

B. Ecografia endorettale, se indicata

C. TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto (se la precedente TC di stadiazione è antecedente a 90 giorni).

D. CEA

Tali esami vanno prescritti da parte del radioterapista/oncologo al termine del trattamento neoadiuvante e devono essere effettuati non prima di 6 settimane dalla conclusione del trattamento.

Sarà compito invece del chirurgo che prenderà in carico il paziente per l'intervento programmare una rettoscopia, ove indicata.

15) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA

La valutazione chirurgica iniziale comprende:

- Verifica corretta indicazione all'intervento,
- Anamnesi accurata
- Visita ed esame obiettivo
- Richiesta di indagini preoperatorie di routine
- Richiesta di esami specialistici (visita cardiologica etc.)
- Valutazione del rischio operatorio e anestesiologico
- Informazione del paziente sulla procedura che si intende eseguire

Il chirurgo e l'anestesista rivalutano insieme il paziente con l'esito degli esami di routine previsti (allegato 6). Qualora si rendano necessari ulteriori accertamenti, questi saranno prescritti e il paziente sarà rivalutato successivamente prima dell'intervento chirurgico. Il consenso informato al paziente sarà proposto al momento della decisione del tipo di intervento, spiegando al paziente rischi e benefici, ed eventuali opzioni alternative di cura (ove presenti).

16) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO:

- **Preparazione intestinale:**
  - Chirurgia laparotomica del colon sia destro che sinistro: nessuna preparazione.
  - Chirurgia laparoscopica/laparotomica del colon: può essere giustificata la preparazione quando potrebbe rendersi necessaria una colonscopia intraoperatoria per definire la sede del tumore.
  - Chirurgia del retto con o senza ileostomia: non vi sono dati certi a favore o contro la

preparazione intestinale meccanica.

Tipo di preparazione: la somministrazione va eseguita in dosi adeguate in tempi adeguati (es. 4 litri in 48 ore). Una preparazione troppo veloce si associa a distensione addominale ed edema intestinale, controproducente soprattutto se l'intervento è eseguito per via laparoscopica.

La preparazione non va eseguita in caso di neoplasie stenosanti. In questo caso utilizzare clisteri e perette evacuative associata a una dieta povera di scorie ma ipercalorica.

La preparazione intestinale può essere eseguita a domicilio senza necessità di ricovero. Tuttavia per pazienti anziani, cardio o nefropatici per i quali è possibile che la preparazione intestinale possa comportare squilibri idroelettrolitici, è giustificato eseguire la preparazione intestinale in ospedale ricoverando il paziente il giorno prima dell'intervento.

Profilassi antibiotica: la chirurgia colorettale appartiene alla categoria di rischio per infezioni degli interventi "contaminato" (rischo infettivo del 6,4-15,2%). Scopo dell'antibiotico profilassi è ridurre l'incidenza di infezione del sito chirurgico, gli schemi proposti sono:

- Cefoxitin 2 g e.v. ogni 12 h;
- Cefotetan 2 g e.v. ogni 6 h;
- Cefazolin 2 g e.v. (3 g se peso >120 kg) ogni 4 ore associato a metronidazolo 500 mg e.v. ogni 6 ore.

- **Profilassi tromboembolica:** i pazienti sottoposti a chirurgia colorettale per neoplasia maligna rientrano in un rischio moderato di TVP è pertanto indicata una profilassi tromboembolica del tipo:

- eparina a basso peso molecolare a dosi profilattiche (es. enoxaparina 4000 UI 1 fls.c X1/die 6000 UI in caso di peso>90Kg) da iniziarsi 12 ore prima dell'intervento o dopo la procedura e da proseguire per 4 settimane
- profilassi meccanica con calze elastiche o gambali a compressione intermittente.
- Mobilizzazione precoce.

- **Tatuaggio stomia** (se prevista)

- **Check-list** (allegato 7) per accertarsi che tutte le procedure preoperatorie siano state correttamente eseguite.

17) INTERVENTO CHIRURGICO

Deve essere eseguito entro due settimane dal termine della stadiazione per i tumori del colon o del retto non pretrattati; nei casi di tumore del retto pretrattati, dopo 6/8 settimane dal termine del trattamento RT-CHT.

Sarà eseguito rispettando i criteri esposti nell'allegato 8

Post-operatorio

La gestione pre e post operatoria del paziente che deve essere sottoposto a chirurgia colorettale segue le linee guida ERAS. (Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations Gustafsson, U.O. et al. Clinical Nutrition, Volume 31, Issue 6, 783 - 800

1. Il paziente deve ridurre al minimo se non evitare introduzione di alcool e fumo nei giorni precedenti l'intervento
2. Il paziente può alimentarsi fino a 6 h prima dell'intervento e bere fino a 2 h prima
3. Il paziente sarà sottoposto a trattamento con eparina a basso peso molecolare dal giorno prima fino a 28 giorni dopo l'intervento, verranno posizionate calze elastiche prima dell'ingresso in sala operatoria
4. Nelle ore precedenti l'intervento il paziente sarà sottoposto ad antibioticoterapia
5. Il trattamento chirurgico sarà approcciato per via laparoscopica salvo casi particolari
6. Il Sondino naso gastrico non sarà mantenuto dopo l'intervento chirurgico salvo casi particolari
7. Drenaggi addominali non saranno utilizzati routinariamente nei casi di tumore colico, sarà posizionato nei tumori del retto basso
8. Il Catetere vescicale sarà mantenuto 1-2 giorni dopo l'intervento chirurgico
9. Il paziente potrà iniziare a bere a 6 ore dal risveglio; potrà alimentarsi in I giornata post operatoria in base alle indicazioni del chirurgo.
10. Il paziente dovrà mobilizzarsi a partire da 6 h dopo l'intervento chirurgico

Modifiche delle seguenti indicazioni possono essere apportate dal chirurgo in base al quadro clinico del singolo paziente.

Valutazione anatomopatologica sul pezzo operatorio

I tempi medi di refertazione sono di circa 15 giorni. Il referto anatomo-patologico comprende, oltre alla diagnosi, i dettagli diagnostici macroscopici e microscopici previsti dalla check-list redatta secondo le Linee Guida Nazionali ed i protocolli raccomandati dalla Rete Oncologica per la diagnostica anatomopatologica del carcinoma colorettale.

Modalità operative per la gestione stomia

L'infermiere enterostomista si occupa:

- del disegno preoperatorio, qualora prevista ileostomia o colostomia;

- igiene e apparecchiatura della stomia;

- trattamento e gestione delle alterazioni della cute peristomale.

Prima della dimissione l'enterostomista istruisce il paziente e/o i familiari che lo assisteranno sulle procedure di gestione della stomia. Alla Dimissione il paziente viene inviato all'ambulatorio di riferimento dove vengono prescritte le forniture protesiche e valutati gli eventuali problemi insorti nella cura della stomia.

All'atto della dimissione viene compilata e consegnata al paziente perché la recapiti al MMG la lettera di dimissione, dove sono riportati i principali dati clinici e gli esami diagnostici effettuati. È riportato, altresì, integralmente l'atto operatorio e la data per la successiva visita oncologica, chirurgica di controllo, medicazione e rimozione dei punti di sutura.

Esame istologico della resezione chirurgica (Allegato 9)

Il campione chirurgico deve pervenire entro 48-72 ore e l'esame istologico dovrà essere refertato entro 15 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa che necessitino di ricampionamento e/o di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche

18) VALUTAZIONE POSTOPERATORIA ONCOLOGICA

La valutazione postoperatoria per indicazione alla chemioterapia adiuvante deve essere accompagnata da una congiunta valutazione radioterapica nel caso di neoplasie rettali non radiochemiotrattate ma in cui l'esame istologico evidenziasse malattia al di sotto della riflessione peritoneale. Tale valutazione andrebbe eseguita entro le 4-6 settimane dalla chirurgia per consentire l'inizio del trattamento entro 6-8 settimane.

19) INDICAZIONE ALLA TERAPIA MEDICA ADIUVANTE

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato di idropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile

somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

Neoplasia del colon (stadio I, II, III)

- **stadio I** e **stadio II senza fattori prognostici sfavorevoli**: non indicata, solo follow-up;

- **stadio II con almeno un fattore prognostico sfavorevole** (T4, grading G3, invasione linfo-vascolare e/o perineurale, meno di 12 linfonodi asportati, presentazione con occlusione/perforazione): può essere indicata una terapia adiuvante previa discussione con il paziente in merito alla entità clinica del beneficio.

Nei pazienti con carcinoma del colon retto in stadio II la determinazione della MSI potrebbe essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno la terapia adiuvante, vista la prognosi estremamente favorevole di questi pazienti. In presenza di alta instabilità microsatellitare non è consigliabile trattamento con fluoropirimidine.

- **stadio III**: indicata, al fine di ridurre il rischio di recidiva della malattia.

Va intrapresa entro 4-8 settimane, dopo la chirurgia (solo nel caso di ritardato recupero da chirurgia fino ad un massimo di 10 settimane), per una durata complessiva di 3-6 mesi*, secondo i seguenti schemi (Allegato 10):

- **CAPOX**, oxaliplatino ev 130 mg/m2 giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m2 bid per 14 giorni, ogni 21 giorni, per 4-8 cicli*;
- **FOLFOX4 oxaliplatino** ev 85 mg/m2 giorno 1, acido folinico 200 mg/m2 giorno 1 e 2 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m2 giorno 1 e giorno 2 e 5FU 600 mg/m2 in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 6-12 cicli*;
- **mFOLFOX6**, oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, 5fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m2 giorno 1 e 5FU 2400 mg/m2 in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 6-12 cicli*;
- **Capecitabina** in monoterapia, 2000-2500 mg/m2 bid per 14 giorni ogni 21, nei pazienti anziani o negli stadi II ad alto rischio in cui non si ritenga indicata una terapia di associazione.

*: In pazienti in stadio III a basso rischio (pT3, pN1, M0) può essere presa in considerazione, dopo discussione con il paziente e valutazione di rischi/benefici, anche un trattamento della durata di tre mesi

In considerazione della pari efficacia, della minore incidenza di neutropenia febbrile, della maggiore convenienza (minor numero di accessi in DH e assenza di necessità di posizionare un catetere venoso centrale), e dei dati provenienti dallo studio IDEA lo schema di scelta per la terapia di combinazione potrebbe essere rappresentato da CAPOX.
Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo. Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.

Neoplasia del retto:

- I pazienti operati dopo radiochemioterapia neoadiuvante, a prescindere dallo stadio iniziale, vengono rivisti in ambito multidisciplinare per programmare il proseguo terapeutico sulla base della stadiazione patologica. Qualora fosse indicata una terapia adiuvante, (ypT3-T4 o pN+ o ypT0-2, pN0 inizialmente cT3-T4 o cN+), essa andrà proseguita per 6 mesi complessivi considerando anche la terapia pre-operatoria.

Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo.

Possono essere candidati a radio-chemioterapia post-operatoria pazienti che non hanno ricevuto terapia neoadiuvante ma la cui neoplasia risultasse nel retto extraperitoneale all'atto chirurgico e all'esame istologico:

con stadio patologico di malattia pT3-4 N0 M0 o pT1-4 pN1-2 M0, e in pazienti

che non abbiano ricevuto una adeguata escissione del mesoretto,

con margini circonferenziali coinvolti o "close" (<1 mm),

con perforazione nell'area tumorale,

con valutazione di un numero limitato di linfonodi negativi (<12)

In tal caso, l'indicazione alla chemioterapia ripete quella per il colon, fatto salvo che durante il ciclo di radioterapia (solitamente somministrato a metà trattamento chemioterapico) si passi a monoterapia con fluoropirimidine.

La radioterapia postoperatoria viene somministrata secondo la sola modalità "*long course*" associata a chemioterapia concomitante (con fluoropirimidine).

Rispetto alla radioterapia preoperatoria la postoperatoria è gravata da una maggiore tossicità acuta e tardiva pertanto andrebbe valutata l'opportunità di utilizzare una tecnica IMRT.

20) TRATTAMENTO MEDICO DELLA MALATTIA AVANZATA (stado IV)

Considerazioni generali per i pazienti sottoposti a chemioterapia con Fluoropirimidine:

Il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che nei pazienti venga verificata la mancanza di un enzima chiamato di idropirimidina deidrogenasi (DPD) prima di iniziare il trattamento anti-cancro con medicinali contenenti fluorouracile somministrato per iniezione o infusione (flebo) e i medicinali contenenti capecitabina e tegafur, che vengono trasformati in fluorouracile nell'organismo.

(allegata nota dell'EMA)

MALATTIA METASTATICA RESECABILE

La resezione chirurgica delle metastasi epatiche può essere curativa in casi selezionati in cui è prevedibile una resezione R0..

In pazienti con malattia resecabile può essere considerato un trattamento peri-operatorio

- **malattia non resecabile radicalmente in prima battuta**: l'obiettivo del trattamento sistemico è quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza, ed in taluni casi di ottenere una resezione secondaria delle metastasi.

La scelta del trattamento avviene quindi in base a:

a. caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbilità);

b. caratteristiche della malattia (primitivo in sede sintomatico vs asintomatico, malattia aggressiva malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);

c. analisi mutazionali. Queste ultime, oltre a caratterizzare la neoplasia dal punto di vista biologico, sono fondamentali nella scelta dei farmaci biologici da associare alla chemioterapia (anticorpi monoclonali anti-EGFR, nei pazienti *RAS* wild-type e *BRAF* wild-type, ed anti-VEGF), anche nell'ambito di protocolli sperimentali.

Il trattamento del tumore primitivo in sede va valutato in base alla presenza di sintomi e alle caratteristiche degli stessi (sanguinamento vs ostruzione):

a. inizio immediato della chemioterapia (primitivo asintomatico)

b. resezione chirurgica (sanguinamento o ostruzione)

c. colostomia derivativa (ostruzione)

d. posizionamento di stent metallico autoespandibile (SEMS, ostruzione).

Due metanalisi hanno dimostrato come il posizionamento di SEMS sia associato ad una minore mortalità a 30 giorni, tempo di degenza e permanenza in terapia intensiva e minore intervallo per l'inizio della chemioterapia rispetto alla chirurgia. La scelta sul tipo di palliazione dei sintomi legati al primitivo va discussa in ambito multidisciplinare anche in relazione al tipo di trattamento previsto (in particolare utilizzo di farmaci antiangiogenetici

Nel caso di presenza di iperbilirubinemia associta a dilatazione delle vie biliari, la scelta tra drenaggio percutaneo o trattamento perendoscopico mediante stenting va discusso collegialmente e valutata in base alle possibilità di eseguire chemioterapia dopo decompressione della via biliare e alla aspettativa di vita.

MALATTIA METASTATICA NON RESECABILE

La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbilità), dall'associazione di queste con irinotecano od oxaliplatino, oppure dall'insieme di tutti e tre i citotossici.

- Per il quadro di malattia, le modalità di somministrazione dei trattamenti ed una più facile gestione in caso di supporto endovenoso domiciliare, viene proposto, ai pazienti con malattia avanzata, il posizionamento di un accesso venoso centrale tipo port-a-cath.
- Anche nella malattia metastatica non resecabile la scelta del trattamento avviene in base alle caratteristiche del paziente, della malattia e delle analisi mutazionali.
- Da diversi studi retrospettivi e da metanalisi degli stessi ,tuttavia, è emerso come sia importante correlare la scelta del trattamento anche in base alla sede del tumore :colon destro o sinistro. La terapia con anti EGFR-I in associazione a doppietta presenta scarsa efficacia in termini di OS a livello del colon dx, al contrario di quanto accade nel colon sinistro, pertanto nel paziente con tumore del colon destro RAS wt il trattamento di prima linea può prevedere l'impiego di bevacizumab in associazione a doppietta.
- Studi in corso sui 4 sottotipi molecolari (CMS) permetteranno in futuro di guidare la scelta dell'oncologo per personalizzare sempre di più la terapia, correlando sottotipo di CMS, trattamento biologico e sopravvivenza; i tumori con CMS2 e CMS 4 (presenti nel 50% dei tumori a destra) se trattati con anti EGFR hanno migliore PFS e sopravvivenza
- *Holch et al. The relevance of primary tumour location in patients with metastatic colorectal cancer: a meta-analysis of first-line clinical trials EJC 2017*

- *Lenz HJ et al Impact of Consensus Molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: result from CALGB/SWOG 80405(Alliance) JCO 2019*
- *Stintzing S et al Consensus molecular subgroups (CMS) of colorectal cancer (CRC) and first-line efficacy of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab in the FIRE 3. Annals of Oncology 2019*

Gli **schemi di scelta della prima linea** prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base a giudizio clinico e profilo mutazionale (Allegato 10):

a. FOLFOX4 oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, acido folinico 200 mg/m2 giorno 1 e 25fluorouracile (5FU) bolo ev 400 mg/m2 giorno 1 e giorno 2 e 5FU 600 mg/m2 in infusione continua (ic) per 46 ore, ogni 14 giorni, per 12 cicli

a. **mFOLFOX6** (oxaliplatinoev 85 mg/m2 giorno 1, acido levofolinico e 5FU bolo ev 400 mg/m2 giorno 1, 5FU 2400 mg/m2 in ic per 46 ore) in associazione a **bevacizumab**5 mg/kg, in assenza di controindicazioni all'anti-VEGF, ogni 14 giorni;

a. **XELOX** (oxaliplatinoev 130 mg/m2 giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m2 bid per 14 giorni) in associazione a **bevacizumab**7.5 mg/kg, ogni 21 giorni;

a. **FOLFIRI** (irinotecan 180 mg/m2, acido levofolinico e 5FU bolo 400 mg/m2, 5FU 2400 mg/m2 ic 46 ore) in associazione a **bevacizumab**

5 mg/kg, ogni 14 giorni;

b. **FOLFIRI** in associazione a **Cetuximab** (400 mg/m2 giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m2 giorno 8 del primo ciclo e dosi successive, oppure 500 mg/m2 ogni 14 gg), ogni 14 giorni;

c. **mFOLFOX6** in associazione a **Cetuximab** (giorno 1, 8), ogni 14 giorni;

b. **mFOLFOX6** in associazione a **panitumumab** (6 mg/kg giorno 1), ogni 14 giorni;

c. **FOLFOXIRI** (oxaliplatino, irinotecan, 5FU ic 46 ore) eventualmente in associazione a **bevacizumab**, ogni 14 giorni;

d. **Capecitabina** 2000-2500 mg/m2 bid per 14 giorni, in particolare nei pazienti anziani o "fragili" alla VGM (vedi oltre), se possibile in associazione a **bevacizumab** 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni.

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo.

Dopo 4-6 cicli di trattamento (8-12 settimane) saranno ripetuti ematochimica completa con marcatori di malattia ed una rivalutazione strumentale con la medesima metodica utilizzata al

basale (preferibilmente una TC T/A con mdc) in base alla quale si deciderà il proseguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza.

La chemioterapia di combinazione dovrebbe essere somministrata per un massimo di 6 mesi.

Oltre i 6 mesi, a seconda dei casi e prevalentemente nei pazienti trattati con chemioterapia di combinazione, il trattamento può essere proseguito con una terapia "depotenziata" di **mantenimento**, generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale con la sola fluoropirimidina (combinazioni con bevacizumab). Nel caso di trattamento in combinazione con anti-EGFR il ruolo del mantenimento non è ancora ben stabilito, ma la chemioterapia può comunque essere sospesa nel caso di maltolleranza oggettiva e soggettiva mantenendo l'anticorpo fino a progressione (come da scheda tecnica).

Nel caso di progressione di malattia durante la terapia di mantenimento, sulla base della risposta precedentemente ottenuta, della sua durata ed in assenza di controindicazioni andrebbe attuata una **reinduzione** con il regime di combinazione che aveva precedentemente ottenuto un beneficio. **Il fallimento della strategia terapeutica di prima linea è costituito dalla progressione durante il regime di combinazione oppure dall'impossibilità di reindurre a causa di tossicità persistenti** (eg: neuropatia da oxaliplatino)

Dopo la progressione alla prima linea di terapia sistemica, se le condizioni cliniche lo consentono, il trattamento d'elezione è rappresentato dalla somministrazione di una doppietta di chemioterapia in associazione eventualmente ad un anticorpo monoclonale in base a:

- comorbilità e profilo di tossicità;
- trattamento sistemico somministrato in prima linea e risposta allo stesso;
- istologia e profilo mutazionale di *RAS* e *BRAF*.

Il trattamento d'elezione a progressione può essere rappresentato dalla sola chemioterapia (fluoropirimidine +/- irinotecan od oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito) eventualmente in associazione ad un anticorpo monoclonale. In II linea i pazienti potranno infatti ricevere un anticorpo anti-VEGF (bevacizumab o aflibercept) sino a progressione o tossicità intollerabile, indipendentemente dall'aver già ricevuto o meno bevacizumab in prima linea. Inoltre, se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di prima linea e se privi di mutazione di *RAS*, potranno ricevere in II e III linea di trattamento un anticorpo anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), sino a progressione o tossicità intollerabile.

In terza linea od oltre si sono resi disponibili **regorafenib o Trifluridina/Tipiracil (TAS 102)** che in studi clinici di fase III hanno dimostrato significativi miglioramenti della sopravvivenza rispetto al braccio placebo. Qualora possibile, va valutato ed incoraggiato in questo setting l'arruolamento nell'ambito di studi clinici.

Sempre in pazienti pretrattati, nella popolazione con mutazione BRAF V600E, nello studio BEACON recentemente pubblicato sul New England Journal of Medicine 2019 la combinazione di Cetuximab + Encorafenib (BRAF inibitore) + Binimetinib (MEK inibitore) ha mostrato vantaggi significativi rispetta alla chemioterapia + Cetuximab. Successivi aggiornamenti dello studio hanno evidenziato come i risultati ottenuti con la tripletta biologica sono ugualmente raggiunti con la combinazione di Cetuximab + Encorafenib. La combinazione dei due farmaci è stata approvata da FDA e recentemente (maggio 2020) da EMA, ma non ancora da AIFA. In ogni caso, questa combinazione di due farmaci va intesa come il trattamento indicato nei pazienti BRAF V600E mutati che hanno precedentemente ricevuto precedenti chemioterapie.

Durante la prima o le successive linee di trattamento o nel corso della terapia di mantenimento, il **follow-up** clinico e radiologico è previsto ogni 2-3 mesi, al fine di poter iniziare precocemente una nuova linea di trattamento in caso di progressione di malattia.

Approcci loco-regionali palliativi

Nella malattia avanzata, disponiamo attualmente di diversi trattamenti loco-regionali con intento palliativo. **In casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare del singolo caso**, essi possono essere eseguiti in associazione o successivamente ai trattamenti standardizzati.

Pazienti con malattia epatica non operabile/resecabile possono essere candidati a trattamenti locoregionali qualora presentino i seguenti criteri:

-- resistenza alle terapie sistemiche standard

-- malattia prevalente epatica (> 80% del carico tumorale localizzato al fegato)

-- percentuale stimata di coinvolgimento epatico non superiore al 50%.

Essi comprendono:

-- termoablazione percutanea eco-guidata (radiofrequenza o microonde): pazienti che presentino le condizioni atte a garantire un completo trattamento delle lesioni;

-- chemioembolizzazione n (DEBIRI): l'infusione intra-arteriosa di irinotecan, eseguita in regime di ricovero di DH, può essere utilizzata con successo in casi selezionati di pazienti pluritrattati e con metastasi limitate al fegato. Ad un mese circa dalla procedura sarà eseguita una rivalutazione radiologica e, in caso di risposta o stabilità di malattia, il trattamento potrà essere ripetuto;

-- radioterapia stereotassica: di possibile utilizzo nella malattia oligometastatica epatica, polmonare e linfonodale, permette di indirizzare in una o poche frazioni una dose elevata di radiazioni ionizzanti direttamente su un definito volume tumorale;

-- radioterapia convenzionale: ha un ruolo prevalentemente nel controllo della sintomatologia correlata alle localizzazioni metastatiche ossee, polmonari, pelviche ocerebrali.

-- radio-chemioembolizzazione (SIRT): possibile utilizzo nella malattia esclusivamente localizzata a livello epatico e dopo fallimento di iniziali linee terapeutiche.

Protocolli sperimentali

Protocolli sperimentali clinici, nazionali ed internazionali approvati dal comitato di bioetica, che utilizzino nuovi farmaci chemioterapici/biologici o che valutino nuove strategie di trattamento, possono essere proposti sulla base dello stadio di malattia, delle caratteristiche biologiche della malattia e delle condizioni del paziente.

Pazienti anziani o "fragili"

Pazienti anziani o con comorbilità che ne condizionano pesantemente le capacità motorie e l'autonomia, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. In questi casi è possibile scegliere un trattamento monochemioterapico, generalmente una fluoropirimidina, o decidere di astenersi dal trattamento chemioterapico e cercare di impostare il miglior trattamento palliativo possibile. In tal senso, per i pazienti di età superiore ai 70 anni, alla prima visita in oncologia, viene proposta una **Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM)**, attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alla comorbidità associata.

Nella pratica clinica il ruolo di scale abbreviate quale il **G**(*eriatric*)**8 è quello di screening dei pazienti meritevoli o meno di una VGM completa**

G8 Strumento di Screening			
	Domande	**Possibili risposte**	**Punteggio**
A	Negli ultimi 3 mesi, considerando le abitudini alimentari, è diminuita l'assunzione di cibo a causa di: perdita di appetito, problemi digestivi, difficoltà di masticazione e/o deglutizione?	**0**: grave riduzione **1**: moderata riduzione **2**: normale assunzione	.....
B	Perdita di peso durante gli ultimi 3 mesi?	**0**: riduzione >3kg **1**: sconosciuta **2**: riduzione fra 1 e 3 kg **3**: non perdita di peso	.....
C	Movimento	**0**: letto o poltrona **1**: in grado di alzarsi dal letto/sedia ma senza uscire **2**: esce	.....
E	Problemi Neuropsicologici (anamnestico) Se sospetto, rimandare compilazione a dopo invio allo specialista (Neurologo)	**0**: demenza o depressione severa **1**: demenza o depressione moderata/lieve **2**: non problemi psicologici	.....
F	Body Mass Index (peso in kg/altezza in m^2)	**0**: BMI <19 **1**: BMI 19 - 21 **2**: BMI 21 - 23 **3**: BMI >23	.....
H	Assume stabilmente più di 3 tipologie di farmaci al giorno?	**0**: si **1**: no	.....
P	In confronto alle altre persone della stessa età come considera il paziente il suo stato di salute?	**0**: non buono **0,5**: ignoto **1**: buono **2**: ottimo	.....
	Età	**0**: >85 **1**: 80-85 **2**: <80	.....
	Punteggio totale (0-17)		.....

Note: Questo strumento di screening comprende 7 elementi di Mini Nutritional Assessment e l'età del paziente.
Punteggio: score >14 pz non a rischio; score ≤14 pz a rischio

21) RESEZIONE CHIRURGICA DELLE METASTASI

La resezione chirurgica delle metastasi va discussa in ambito multidisciplinare.

Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata un'indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 preceduta o meno da chemioradioterapia (in caso di ripresa da ca. del retto).

La metastasectomia R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo nei pazienti con CCR metastatico.

Metastasi epatiche

- **Metastasi sincrone**:

Il paziente viene inviato al Team multidisciplinare.

- **Metastasi metacrone:**

Nei casi in cui si ritiene utile la biopsia del nodulo epatico, questa deve essere eseguita entro 7 gg. Il trattamento è deciso dal Team Multidisciplinare.

Pazienti con malattia limitata e resecabile

La situazione più frequente è rappresentata da metastasi epatiche sincrone. Gli aspetti da considerare in questi casi sono i criteri di resecabilità delle metastasi epatiche e il timing di resezione per tumore primitivo e metastasi.

Criteri di resecabilità

La malattia metastatica epatica è definita resecabile quando vi sono le seguenti condizioni.

1. Possibilità di ottenere un margine di resezione negativo.

2. Almeno due segmenti contigui con intatto afflusso portale e arterioso, deflusso venoso e drenaggio biliare.

3. Volume epatico residuo adeguato a mantenere una normale funzionalità. Il volume epatico residuo per ridurre al minimo il rischio di insufficienza epatica postoperatoria cambia in base alle condizioni di partenza. Per pazienti con normale parenchima e funzione epatica è sufficiente un volume di fegato residuo >20%; almeno il 30% in caso di danno epatico da chemioterapia (durata oltre 12 settimane); il 40% nei pazienti con fibrosi o cirrosi. In caso di epatectomie maggiori con fegato residuo inadeguato è utile l'embolizzazione portale che determina una ipertrofia

compensatoria del fegato controlaterale che andrà misurata dopo un mese con una rivalutazione del volume residuo.

4. Malattia extraepatica limitata e resecabile.

5. Progressione limitata dopo chemioterapia preoperatoria.

6. Condizioni generali del paziente che consentano un intervento di chirurgia maggiore.

Una volta definita la resecabilità delle metastasi, ogni volta possibile sarà preferibile una tecnica parenchymal-sparing. Confrontata con le epatectomie maggiori le resezioni parenchymal-sparing sono associate a una frequenza più bassa di complicanze e a un rischio più basso di insufficienza epatica. In caso di metastasi bilobari è efficace anche un trattamento combinato (resezione-ablazione). Questa strategia può evitare una resezione in due tempi che ha rischi più alti e fa risparmiare parenchima epatico. In base a queste considerazioni le tecniche parenchymal-sparing dovrebbero essere considerate quelle di primo approccio chirurgico a meno che l'anatomia o l'estensione della malattia non precluda questa tecnica.

Timing di resezione per tumore primitivo e metastasi

L'approccio tradizionale prevede la rimozione del tumore primario colorettale seguito da chemioterapia sistemica e successivamente la resezione della malattia metastatica. Questo ordine è ovviamente obbligato in caso di tumore primario sintomatico. In caso di tumore primario asintomatico e metastasi epatiche resecabili oltre all'approccio tradizionale vi sono altre due opzioni:

1. Chemioterapia neoadiuvante-Resezione delle metastasi epatiche-Resezione del tumore primario-Chemioterapia adiuvante.

2. Resezione simultanea del tumore primario e delle metastasi-Chemioterapia sistemica.

Non vi sono dati che dimostrano un chiaro vantaggio di una strategia sull'altra sia in termini di complicanze sia di sopravvivenza a 5 anni, per cui il Team Multidisciplinare dovrà tener conto di fattori relativi al singolo paziente (numero delle metastasi, necessità di una epatectomia maggiore, tumore primario del retto mediobasso).

Pazienti con malattia limitata non resecabile

Nel caso di tumore primario sintomatico l'ordine di trattamento può essere il seguente:

Resezione del tumore primario-Chemioterapia sistemica (2 mesi) - Rivalutazione delle metastasi per eventuale downstaging.

Nel caso di tumore primario asintomatico si deve iniziare con la chemioterapia con l'obiettivo di rendere la malattia resecabile. Ciò rende necessaria una rivalutazione periodica per decidere tra prosecuzione della chemioterapia (malattia che rimane non resecabile) e opzione chirurgica (downstaging che rende la malattia resecabile) (resezione delle metastasi epatiche-resezione del tumore primario).

In considerazione dell'efficacia delle moderne combinazioni chemioterapiche l'opzione chirurgica deve essere valutata in tutti i pazienti in cui la chemioterapia abbia ottenuto una riduzione di malattia che ne consenta l'exeresi. Il trattamento va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. La prosecuzione del trattamento dopo tale momento espone il paziente a rischi di tossicità epatica ed a rischi chirurgici. Il raggiungimento di una remissione completa strumentale non garantisce la remissione completa patologica ma può creare difficoltà al chirurgo nell'individuazione della sede di resezione.

Pazienti con malattia diffusa non resecabile, sintomatici.

Le linee-guida attuali limitano la resezione del tumore primario, prima della chemioterapia, ai pazienti sintomatici (dolore, emorragia, subocclusione) con finalità palliativa.

Pazienti con malattia diffusa non resecabile asintomatici

In questi casi l'approccio è di tipo medico con chemioterapia sistemica. Non è richiesta la resezione del tumore primario perchè più del 90% dei pazienti non presenterà complicanze durante la chemioterapia. Alcuni studi dimostrano un'aumentata sopravvivenza dopo resezione del tumore primario ma si tratta di studi con bias e inconclusivi per cui, in attesa di trials clinici randomizzati, è raccomandato, in accordo con le linee-guida, un approccio non operatorio.

Metastasi polmonari

La resezione chirurgica delle metastasi polmonari può rappresentare una ragionevole opzione con intento curativo, sia se costituiscono l'unica sede di secondarietà sia in casi altamente selezionati se concomitano altre sedi di metastasi, (purchè anche esse siano resecabili/trattabili con intento curativo), nell'ottica di un approccio multidisciplinare e previa discussione collegiale.

La sopravvivenza globale a 5 anni dopo metastasectomia varia dal 25 al 40% in una piccola casistica. I risultati del Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari mostra che fra 653 pazienti trattati con chirurgia radicale la sopravvivenza globale è stata del 37% a 5 anni e del 22% a 10 anni con una sopravvivenza media di 41 mesi. In un'analisi multivariata l'intervallo libero da malattia (> o < di 36 mesi) ed il numero di metastasi (singolo verso multiplo) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti.

Indicazioni

In merito alla resecabilità si definisce quanto segue:

metastasi singola: resecabile purchè non imponga una pneumonectomia

Metastasi multiple (<10):

- unilaterali: resecabili purchè non impongano una pneumonectomia
- bilaterali: resecabili se fattibili resezioni atipiche o una lobectomia con risparmio di parenchima
- **linfonodi mediastinici positivi**: non costituiscono una controindicazione assoluta ma va valutato attentamente il rapporto rischio/beneficio.

In merito al timing della chirurgia si definisce quanto segue:

Metastasi polmonari sincrone:

il primo approccio dovrebbe essere chemioterapico, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile può essere presa in considerazione un approccio chirurgico

Metastasi polmonari metacrone:

1) singola: chirurgia, seguita da: -solo controlli se ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo, - CT postoperatoria con FOLFOX/XELOX se non ricevuta CT adiuvante post resezione del primitivo
2) multiple: chemioterapia di combinazione secondo pratica clinica, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile à chirurgia

Tecnica operatoria

- TIPOLOGIA DI RESEZIONE:

Nella chirurgia delle metastasi, l'obiettivo della resezione è l'asportazione di tutto il carico di malattia presente pur prediligendo la preservazione della maggior quantità di parenchima polmonare per rendere possibile un'ulteriore resezione in futuro, in caso di recidiva locale.

È inoltre ormai consolidata l'associazione della resezione parenchimale alla linfoadenectomia sistematica in quanto la presenza di un coinvolgimento linfonodale è attestato come fattore prognostico negativo e poiché sia la TAC che la PET presentano ancora una bassa sensibilità nella rilevazione di malattia mediastinica, la stadiazione chirurgica rimane necessaria.

Per le forme periferiche la resezione a cuneo o atipica è la procedura di scelta mentre i tumori più grandi o localizzati centralmente possono richiedere il ricorso a resezioni anatomiche come le segmentectomie (da prediligere se fattibili) o le lobectomie. Il ricorso a resezioni più estese come

la bilobectomia e soprattutto la pneumonectomia deve essere considerato in casi eccezionali, quando risultano non praticabili tecniche di broncoplastica/angioplastica. Resezioni estese comprendenti parete toracica, diaframma, pericardio, atrio o vena cava possono essere eseguite in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare.

In alcuni casi, l'uso del laser fornisce la possibilità eseguire l'escissione di molteplici lesioni metastatiche anche centrali garantendo un maggior risparmio di parenchima polmonare rispetto alle tecniche tradizionali.

- VIE DI ACCESSO

VATS (Video assisted thoracoscopic surgery): l'accesso mini invasivo quando praticabile è preferibile per la riduzione del dolore post- operatorio e il migliore effetto estetico. Trova massima indicazione nei casi di lesioni periferiche permettendo oltre alla resezione polmonare anche l'esecuzione della linfoadenectomia sistematica. Tuttavia, alcuni autori criticano l'utilizzo della VATS nelle resezioni polmonari per patologia metastatica a causa dell'assenza della palpazione diretta del parenchima polmonare con conseguente impossibilità di localizzazione di tutte le lesioni metastatiche esistenti non evidenziate alle indagini preoperatorie a causa delle ridotte dimensioni.

Tuttavia, il miglioramento delle prestazioni radiologiche ha permesso un aumento della detenzione di lesioni metastatiche. Inoltre, può essere d'aiuto alla resezione toracoscopica il posizionamento pre-operatorio di markers di repere (fili guida, microspirali, marcatura con blu di metilene).

TORACOTOMIA: è l'accesso preferito da molti chirurghi per la possibilità di palpare accuratamente tutto il parenchima polmonare nei casi di noduli misconosciuti. Può essere monolaterale o bilaterale sequenziale per il trattamento delle lesioni bilaterali, nel qual caso cercando di eseguire approcci sparing-muscle per la riduzione della limitazione funzionale post-operatoria.

Paziente inoperabile

Nel paziente non candidabile a resezione per patologie concomitanti o inoperabilità tecnica ma nodulo singolo di dimensioni limitate può essere discussa collegialmente l'indicazione a trattamenti locoregionali (radioterapia stereotassica o termoablazione), che vanno comunque inquadrati come strategie di tipo palliativo non essendo disponibili dati di efficacia a lungo termine. Esame istologico del campione chirurgico di metastasectomia (allegato)

L'esame istologico dovrà essere refertato entro 20 giorni lavorativi dalla accettazione del campione in Anatomia Patologica. Una refertazione dilazionata può occasionalmente verificarsi per casi di particolare complessità interpretativa che necessitino di ricampionamento e/o di ulteriori indagini istochimiche o immunoistochimiche LKK

22) CARCINOSI PERITONEALE

Nel caso di riscontro intraoperatorio di carcinosi peritoneale isolata solo limitrofa al sito del primitivo è raccomandabile la resezione e la peritonectomia delle aree coinvolte dalla carcinosi secondo i dettami comuni per poi prevedere un second look dopo CT ad 1 anno.

In caso di carcinosi non limitrofa è raccomandabile solo una chirurgia palliativa o l'astensione chirurgica e l'invio del paziente a centri di terzo livello che, nel caso PCI index ≤20, possano candidare il paziente a trattamento multimodale di chemioterapia sistemica seguita da peritonectomia. Nel caso invece di carcinosi peritoneale con PCI index >20 il paziente sarà inviato a chemioterapia sistemica con rivalutazione chirurgica nel caso di risposta radiologica con down-grading del PCI a valori ≤20. I pazienti con tali condizioni possono essere candidabili a studi clinici.

23) CURE SIMULTANEE

Per cure simultanee intendiamo l'integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita (AIOM documento di consenso, 2013).

Sono cure che vengono attuate quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale, e prendono in carico il malato e la famiglia in una fase in cui sono contestualmente praticate terapie antitumorali finalizzate al controllo della malattia. Dalla letteratura si evince che l'approccio palliativo precoce comporta benefici in tutti i parametri relativi alla qualità della vita, quali l'ansia, la depressione, il dolore e i sintomi, e migliora la sopravvivenza

La modalità organizzativa delle cure simultanee mira a garantire la presa in carico globale del paziente e della famiglia attraverso l'integrazione delle due équipe, quella oncologica e quella palliativa (di cui fa parte anche il medico di medicina generale), capace di garantire la continuità dell'assistenza, dall'ospedale al territorio.

I malati da avviare ad un programma di cure simultanee, per ciascun tipo di tumore, rispondono ai seguenti **criteri**:

- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di sintomi complessi
    - Dolore
    - Occlusione intestinale
    - Denutrizione

- Distress psicologico

-- Necessità di ricevere cure continuative

Dal punto di vista organizzativo, ove possibile, si raccomanda l'attivazione di un *ambulatorio di cure simultanee* presso l'U.O. di Oncologia, ove è in carico il paziente. Le figure professionali necessarie per il team di cure simultanee sono:

-- medico palliativista componente della rete di cure palliative,

-- l'oncologo medico che ha in cura il malato,

-- lo psicologo,

-- l'infermiere (che funge da case manager),

-- il nutrizionista,

-- il fisiatra.

Questi valutano i bisogni del paziente e condividono gli strumenti per una corretta valutazione del dolore e degli altri sintomi, attraverso le scale prognostiche disponibili.

Gli incontri prevedono l'utilizzo di un formato (vedi tabella 4) attraverso il quale condividere via mail le informazioni del paziente, prima della riunione, e le successive decisioni e costituirà il *data base* di raccolta dati di tutti i pazienti che verranno via via valutati congiuntamente. Lo stesso*database*potràcostituirel'elementodiverificadelnumerodipazientipropostiperlecuresimultanee

Alla valutazione possono concorrere altri professionisti in base ai bisogni del malato. Auspicato il coinvolgimento del MMG. La continuità delle cure presso il domicilio viene garantito dalla rete di cure palliative e dal MMG.

I benefici attesi con l'applicazione del modello delle cure simultanee sono a vantaggio sia dei malati, attraverso un miglior controllo dei sintomi e una maggiore soddisfazione per le cure ricevute, che del sistema, attraverso una maggiore appropriatezza delle cure e dell'utilizzo delle risorse.

Alla visita sarà rilasciata documentazione per il MMG/nucleo di cure palliative domiciliari.

24) CURE PALLIATIVE

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostici, terapeutici e assistenziali, rivolti sia alla persona malata sia al suo nucleo familiare, finalizzati alla cura attiva e totale dei pazienti nei quali il tumore non risponde più a trattamenti oncologici attivi.

Per i pazienti con carcinoma del colon retto in fase avanzata-terminale di malattia si raccomanda l'attivazione di un programma di **cure palliative esclusivo** con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative sono:

-- Terapeutico: esaurimento/assenza o non efficacia delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.

-- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky< 50.

-- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato setting di cura per i malati in fase avanzata-terminale di malattia.

La decisione di sospendere le terapie antitumorali è una competenza dell'oncologo medico. Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.

Entrambe le decisioni vanno condivise all'interno del gruppo multidisciplinare.

I MMG, attraverso l'attivazione di specifiche modalità assistenziali (ADP; ADI; ADO) prendono in carico il paziente per la gestione domiciliare di un percorso di cure palliative con la collaborazione di figure specialistiche diverse, la cui disponibilità deve essere garantita anche al di fuori delle risorse professionali distrettuali.

Qualora il CEA fosse elevato alla diagnosi sarà ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo.

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi clinico-radiologici.

I MMG devono:

- ricevere una documentazione adeguata sulle scelte diagnostico-terapeutiche del Team Multidisciplinare e delle motivazioni che le hanno sostenute;
- essere dettagliatamente informati, anche con il supporto di schede dedicate, sulle terapie effettuate in corso di trattamenti chemio/immunoterapici, con particolare riferimento alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali/eventi avversi specifici e, in particolare, alle possibili interazioni farmacologiche che possano amplificare la tossicità delle terapie o, al contrario, ridurne l'efficacia;
- essere integrati nel programma di follow-up a breve e lungo termine, nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali del paziente e dei suoi familiari;
- poter accedere, in merito al programma di follow up clinico-strumentale, ad un canale dedicato di prenotazione per garantire la tempistica fissata dal programma stesso;
- poter comunicare, in ogni fase del percorso terapeutico, attraverso canali codificati e dedicati, con tutte le componenti del Team Multidisciplinare per la gestione di eventuali problematiche insorte (es. contatti e disponibilità di personale addestrato alla gestione ed alla prevenzione di problemi correlati a colostomia).

25) FOLLOW-UP

Circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia ed il 95% entro i 5 anni, pertanto i controlli dovranno essere serrati: 4-6 mesi per i primi tre anni; 6 mesi nei due anni successivi.

Il protocollo di follow up prevede:

- Visita specialistica oncologica ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni; ogni sei mesi per i due anni successivi
- Visita specialistica chirurgica ogni 3 mesi per il carcinoma del retto, solo su indicazione clinica per il tumore del colon.
- CEA ogni 4 mesi per i primi 3 anni, ogni 6 mesi per i due anni successici
- Colonscopia: nei casi di colon indenne la ripetizione dell'esame endoscopico è consigliata dopo 1 anno dall'intervento, in seguito a 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, qualora età e comorbidità non lo controindichino

- Tc Torace addome con mdc: ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'età e del rischio
- Ecografia Addome e Rx Torace possono rappresentare un'opzione alternativa alla TC considerando però la minore sensibilità. L'Ecografia ha una minore sensibilità e può sostituire la TAC, preferibilmente con l'impiego di contrasti ecografici, in caso di difficoltà logistiche e nei pazienti non candidabili ad ulteriori programmi chirurgici;
- RM Pelvica: ogni 6-12 mesi nei primi due anni ed annualmente nei tre anni successivi nei pazienti operati per carcinoma del retto in funzione dell'entità del rischio.

Qualora il CEA fosse elevato alla diagnosi sarà ripetuto dopo 4-8 settimane dall'intervento per verificarne la negativizzazione afferenza dei pazienti, la valutazione delle caratteristiche dei pazienti, le decisioni prese e l'eventuale scostamento dalle decisioni stesse nel percorso successivo.

Nei pazienti sottoposti a metastasectomia epatica e polmonare è indicata una TC torace-addome con contrasto ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

Non vi è indicazione all'uso della FDG PET nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello in caso di dubbi clinico-radiologici.

I MMG devono:

- ricevere una documentazione adeguata sulle scelte diagnostico-terapeutiche del Team Multidisciplinare e delle motivazioni che le hanno sostenute;
- essere dettagliatamente informati, anche con il supporto di schede dedicate, sulle terapie effettuate in corso di trattamenti chemio/immunoterapici, con particolare riferimento alla sorveglianza di eventuali effetti collaterali/eventi avversi specifici e, in particolare, alle possibili interazioni farmacologiche che possano amplificare la tossicità delle terapie o, al contrario, ridurne l'efficacia;
- essere integrati nel programma di follow-up a breve e lungo termine, nella sorveglianza delle seconde neoplasie, nell'individuazione degli effetti collaterali tardivi e nella gestione di problematiche psicologiche e sociali del paziente e dei suoi familiari;
- poter accedere, in merito al programma di follow up clinico-strumentale, ad un canale dedicato di prenotazione per garantire la tempistica fissata dal programma stesso;
- poter comunicare, in ogni fase del percorso terapeutico, attraverso canali codificati e dedicati, con tutte le componenti del Team Multidisciplinare per la gestione di eventuali problematiche insorte (es. contatti e disponibilità di personale addestrato alla gestione ed alla prevenzione di problemi correlati a colostomia).

INDICATORI

INDICATORI PER CARCINOMA DEL COLON E DEL RETTO

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1.Report di Adenoma Detection Rate (ADR) per centro	Diagnosi	ACG/ASGE	25 % m 15 % f Età media di rischio> 50 anni	Indicatore di qualità della colonscopia
2.% di pazienti con CEA pre-intervento	Stadiazione	Linee guida AIOM 2018	>90% dei pz	Marcatore di malattia
3. % di pazienti sottoposti a TC torace/addome nel mese precedente l'intervento	Stadiazione	Lineeguida AIOM 2018	>90% dei pz	Adeguatezza della stadiazione
4.Tempo da referto positivo di biopsia a intervento <30giorni	Intervento chirurgico	Letteratura	>90% dei pz	Appropriatezza tempo intervento
5.Numero di linfonodi valutati>12*	Stadiazione/ intervento	Lineeguida AIOM 2018	>80% dei pz	Adeguatezza linfoadenectomia e Istopatologia
6. % pazienti che hanno avuto un ricovero entro 30 giorni dall'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<10%	Qualità dell'intervento
7. % pazienti sottoposti a reintervento entro 30 giorni dal primo intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<10%	Qualità del primo intervento
8. % mortalità entro trenta giorni dall'intervento	Trattamento	AGENAS	<= 3% (elezione) <= 10% (urgenza)	Qualità del primo intervento
9. Durata media degenza dopo l'intervento	Trattamento	Parere degli esperti	<= 12 giorni	Qualità del primo intervento
10.Tempo da intervento a inizio chemioterapia adiuvante < 8 settimane°	Trattamento	LG AIOM 2018	> 90%	Appropriatezza inizio trattamento
11.% di pz metastatici con stato mutazionale di RAS	Diagnosi/terapia	LG AIOM 2018	> 80%	Appropriatezza della diagnosi molecolare

12. % pz in cure palliative domiciliari nei 90 giorni antecedenti al decesso	Trattamento	Documento AIOM cure simultanee	> 70%	Appropriatezza delle cure nella fase avanzata della malattia
13.% pz sottoposti ad intervento chirurgico nei 30 giorni antecedenti al decesso*	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 <10% dei pazienti	Appropriatezza delle cure e del setting di assistenza nel fine vita
14.% di pz che hanno ricevuto chemioterapia nei 30 giorni prima del decesso*	Trattamento	Letteratura documento regionale	Audit regionale 2013 < 10% deipazienti	Appropriatezza delle cure a fine vita
15.Pz presi in carico dal GMD (calcolato rispetto al numero complessivo di pz con diagnosi di CCR)	Diagnosi	Linee Guida AIOM 2018	>90%	Qualità

INDICATORI SPECIFICI PER CARCINOMA DEL RETTO

NOME	FASE EPISODIO	FONTE	BENCHMARK	SIGNIFICATO
1. % di pz con carcinoma localmente avanzato (T3-4 e/o N1-2) che hanno ricevuto terapia neoadiuvante	Trattamento	Lineeguida AIOM 2018	>90%	Appropriatezza terapeutica
2.Tempo tra centratura e inizio radioterapia neoadiuvante<20 giorni	Trattamento	Parere degli esperti	>90%	L'indicatore consente di determinare quanti pz iniziano la terapia in un intervallo di tempo non adeguato

ALLEGATI

ALLEGATO 1: DIAGNOSI ISTOLOGICA DI ADENOMA CANCERIZZATO

Questo documento si riferisce ai criteri di diagnosi istologica delle lesioni precancerose colo-rettali (escluse le lesioni precancerose in sindromi genetiche).

Il carcinoma colo-rettale (CCR) "sporadico" origina da lesioni displastiche rilevate (nella maggioranza dei casi), o piane.

Il polipo è una lesione rilevata sul piano mucoso. Il profilo (macroscopico) del polipo rispetto alla sua base di impianto distingue i polipi in:

a) peduncolati; b) sessili.

Le lesioni polipoidi sono istologicamente/biologicamente categorizzate in: a) neoplastiche, b) non-neoplastiche.

La definizione di "adenoma" si fonda sulla natura etimologicamente "neoplastica" della popolazione ghiandolare. Esistono lesioni adenomatose polipoidi (sessili o peduncolate) e piane. Gli adenomi sono, per definizione, polipi neoplastici.

Gli adenomi sono il target dei progetti di prevenzione secondaria del CCR. Le lesioni adenomatose rilevate (polipi) sono il target elettivo (non il solo) dell'esame endoscopico.

I criteri diagnostici sotto elencati si riferiscono all'esame istologico di lesioni adenomatose completamente escisse. La resezione *piecemeal* delle lesioni adenomatose (polipoidi o piane) compromette/limita la valutazione della maggioranza delle variabili istologiche sotto elencate e, in ogni caso, non consente di valutare la completezza dell'escissione.

Adenoma convenzionale

Gli adenomi convenzionali del grosso intestino sono lesioni mucose (piatte o polipoidi), costituite da ghiandole displastiche/neoplastiche. L'esame istologico fornisce elementi utili e necessari al follow-up e al trattamento dei pazienti (dimensioni, architettura della lesione, grado di displasia, condizioni del margine di exeresi).

La polipectomia endoscopica è la procedura chirurgica che più di frequente asporta lesioni endoluminali colo-rettali ed è una procedura che mette in relazione due professionisti ad alto grado di integrazione: l'endoscopista, che dell'atto diagnostico rappresenta l'occhio macroscopico, ed il patologo, che ne è invece l'occhio microscopico.

- Pertanto il campione endoscopico deve pervenire al patologo, oltre che accompagnato dai normali riferimenti anagrafici e delle rilevanti notizie anamnestiche, **necessariamente** integrato di: Sede del polipo
- Dimensioni

- Caratteristiche dell'impianto (peduncolato, semipeduncolato, sessile)
- Tipo di asportazione (en bloc, piecemeal, escissione mucosale, dissezione sottomucosa)
- Eventuali lesioni mucosali associate (altre lesioni polipoidi non resecabili, patologie di aspetto infiammatorio ...)

L'esame istologico delle lesioni polipoidi del colon-retto deve accertare:

- il tipo istologico del polipo (adenomatoso, serrato, amartomatoso, infiammatorio...)
- se di tipo adenomatoso:
  - caratteristiche dell'impianto (peduncolato, privo di peduncolo, base di impianto retratta)
  - aspetto architetturale: Tubulare: presenza di tubuli superiore all'80%, Villoso: presenza di villi superiore all'80%, Tubulo-villoso: presenza di entrambe le componenti inferiori all'80% o con una componente villosa di almeno il 20%
  - grado della displasia:

☐ Displasia di basso grado (comprende la displasia lieve e moderata; è assimilabile alla neoplasia mucosa di basso grado della classificazione di Vienna). Lesione adenomatosa con architettura monotona, prevalentemente costituita da tubuli poco ramificati, con nuclei sigariformi, raramente nucleolati. La displasia coinvolge gli epiteli di superficie.

☐ Displasia di alto grado ([sinonimi: displasia grave o severa] assimilabile alla neoplasia intra-mucosa di alto grado della classificazione di Vienna, che comprende le categorie 4.1: adenoma con displasia di alto grado; 4.2: carcinoma non-invasivo, *in situ*; 4.3: sospetto per carcinoma invasivo (i.e infiltrante la lamina propria); 4.4: carcinoma intra-mucoso [pTis sec TNM]). Lesione adenomatosa con alterazioni di alto grado della architettura ghiandolare e della citologia dei colociti. Il pattern architetturale è complesso (ramificazioni, dilatazioni, ghiandola-in-ghiandola (i.e. aspetti cribriformi), proliferazione intra-ghiandolare (*papillarytufting*), aree solide con ghiandole strettamente addossate (*back to back*). I nuclei non sono polarizzati, sempre di dimensioni aumentate, arrotondati (perdita del contorno sigariforme) e nucleolati, con cromatina irregolare, numerose mitosi atipiche e frequenti corpi apoptotici. Il numero di *globetcells* e la muciparità sono pressoché significativamente diminuite (pattern atipici e retro-nucleari). La displasia coinvolge gli epiteli di superficie. Per la diagnosi di displasia di alto grado sono richieste 1-2 ghiandole con le caratteristiche cito-morfologiche e architetturali descritte. Utile l'esame seriato dei campioni istologici.

  - status del margine di resezione endoscopica. I margini di exeresi della lesione adenomatosa sono valutabili **esclusivamente** nei casi di resezione "one piece" della lesione adenomatosa/polipoide). La valutazione del margine di exeresi è particolarmente importante nelle lesioni displastiche di alto grado. Possono costituire elementi di limitazione interpretativa le alterazioni elettro-meccaniche (secondarie alla procedura di exeresi) e/o la retrazione della base di impianto

- l'eventuale cancerizzazione e, in questo caso:
  - graduare il rischio (alto, basso) di malattia residua

Le lesioni adenomatose piane (*flat adenoma*) possono essere refertate secondo WHO 2010:

- neoplasia intra-epiteliale di basso-grado (adenoma con displasia di basso grado);
- neoplasia intra-epiteliale di alto-grado (adenoma con displasia di alto grado);
- carcinoma intra-mucoso (limitato alla lamina propria)

Adenocarcinoma in adenoma

Il cosiddetto adenoma cancerizzato consiste nell'inequivocabile superamento della muscolarismucosae con infiltrazione neoplastica della sottomucosa. La cancerizzazione deve essere differenziata dalla cosiddetta pseudoinvasione che non conferisce carattere di malignità alla lesione adenomatosa e consiste in un passivo prolasso di ghiandole adenomatose nella sottomucosa per meri fenomeni meccanici.

Caratteri distintivi della pseudoinvasione:

- le ghiandole del focolaio di pseudoinvasione mostrano la medesima morfologia di quelle residenti nella sovrastante mucosa
- le ghiandole del focolaio di pseudoinvasione si 'trascinano' il normale stroma della lamina propria durante il prolasso in sottomucosa
- emorragia nello stroma e macrofagi contenenti pigmenti eminici spesso testimoniano il meccanismo traumatico di torsione che sta alla base dello scivolamento passivo delle ghiandole nella sottomucosa

Caratteri distintivi della cancerizzazione vera:

- gli aspetti morfologici del focolaio di infiltrazione differiscono in maniera brusca e marcata da quelli delle ghiandole del comparto superficiale
- lo stroma mostra modificazioni in senso desmoplastico
- si può osservare dispersione di singole cellule neoplastiche nello stroma

Non sempre la distinzione è agevole ed un contributo a chiarire i casi dubbi può essere fornito dal ricorso a sezioni seriate e a immunocolorazione della muscolarismucosae con anticorpi muscolo specifici.

L'adenoma cancerizzato costituisce la fase iniziale dell'adenocarcinoma colon-rettale (TNM-pT1) ed ha potenziale metastatico variabile tra 8%-37%.

La strategia terapeutica a valle della diagnosi di adenocarcinoma in adenoma si fonda sui seguenti parametri morfologici sotto elencati:

- **Grado di malignità della componente adenocarcinomatosa** a) Basso-grado (G1-G2); b) Alto-grado (G3-G4).

- **Embolizzazione neoplastica linfatica/venosa** assente/presente

- **Budding tumorale** cellule tumorali isolate/disperse (piccoli clusters con meno di 5 cellule) in corrispondenza del fronte di avanzamento della neoplasia: a) Assente (< 5 focolai valutati a 20X); b) basso-grado (< 9 focolai a 20x); c) alto-grado (≥10 focolai a 20x).

- **Status del margine di exeresi endoscopica** a) non-infiltrato b) infiltrato (epiteli neoplastici a ≤ 1 mm dal margine; compresi entro la banda di termocoagulazione o a ≤ 1 mm dalla banda).

Si assume che sia definito a **alto rischio di progressione** un adenocarcinoma-in-adenoma caratterizzato da almeno uno dei parametri "sfavorevoli" sopra elencati.

Micro-stadiazione della lesione adenomatosa cancerizzata Livello di infiltrazione del peduncolo secondo Haggitt:

- Livello 1 (infiltrazione della sottomucosa limitata alla testa del polipo);

- Livello 2 (infiltrazione del collo del polipo);

- Livello 3 (infiltrazione dell'intero peduncolo);

- Livello 4 (infiltrazione del peduncolo fino alla sottomucosa che costituisce la base di impianto)

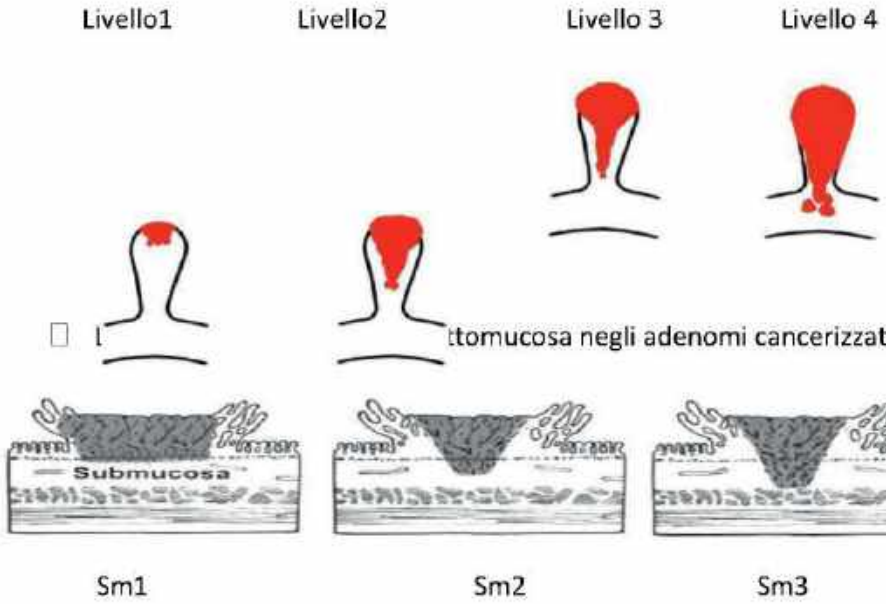
Livello di infiltrazione della sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo Kikuchi:

- Sm1 (infiltrazione del terzo più superficiale della sottomucosa)

- Sm2 (infiltrazione del terzo medio della sottomucosa)

- Sm3 (infiltrazione del terzo più profondo della sottomucosa)

- Livello di infiltrazione del peduncolo secondo Haggitt:



- Infiltrazione sottomucosa negli adenomi cancerizzati sessili secondo Kikuchi:

Sm1 Sm2 Sm3

Lesioni polipoidi serrate

La definizione di lesioni polipoidi serrate comprende uno spettro di lesioni polipoidi (prevalentemente sessili) morfologicamente accomunate dal profilo serrato delle

strutture ghiandolari. Il polipo iperplastico (= polipo non-neoplastico) è caratterizzato da un profilo ghiandolare serrato ristretto alla porzione superiore della struttura ghiandolare. L'adenoma serrato (= polipo neoplastico) è caratterizzato da estensione del profilo ghiandolare serrato a tutta la struttura ghiandolare, con espansione del compartimento proliferativo. La categoria degli adenomi serrati include diverse varianti morfologiche (adenoma/polipo serrato sessile, adenoma serrato tradizionale).

Polipo iperplastico (il polipo iperplastico è una lesione polipoide non-neoplastica)

Il polipo iperplastico è costituto da cripte allungate e profilo serrato limitato al ⅓ superiore dello spessore mucoso. La popolazione epiteliale non differisce da quella normale (il grado di mucosecrezione degli epiteli è variabile, ma sempre evidente). Varianti morfologiche: i) micro- vescicolare; ii) ricco in *gobletcells*; iii) povero di mucine (le specifiche concernenti le varianti non sono strategiche).

La maggioranza dei polipi iperplastici è di dimensioni ≤ 5 mm. I polipi iperplastici prevalgono nel segmento sigmoido-rettale e possono essere multipli.

Adenoma/polipo serrato sessile

Prevale nel colon destro. Il profilo serrato delle ghiandole si estende dalla superficie alla base. È caratterizzato da configurazione ghiandolare a "T-rovesciata" o a "L-rovesciata", con ramificazione e dilatazione delle cripte. Le mitosi si estendono per tutta la lunghezza della ghiandola (possibile l'uso di

K67 per evidenziare la topografia dell'attività proliferativa, che è spesso asimmetrica nei due versanti del profilo ghiandolare). La presenza di displasia architetturale ne giustifica la classificazione tra i polipi neoplastici (= lesione precancerosa).

Adenoma serrato tradizionale

Prevalente localizzazione nel colon distale. Ha struttura villosa complessa, con diffuso profilo ghiandolare serrato. A differenza dell'adenoma/polipo serrato sessile, l'adenoma serrato tradizionale è caratterizzato da displasia citologica di tipo "tradizionale" (basso-grado o alto-grado (confronta descrizione della displasia nell'adenoma convenzionale).

Refertazione adenomi convenzionali

Sede e numero	
Dimensioni del polipo	
Aspetto macroscopico	
Aspetto microscopico (architetturale)	
Grado di dysplasia	
Valutazione dei margini in polipi > a cm. 0,5 di diametro	Segnalare i motivi che impediscono la valutazione del margine (dimensioni< 0,5 cm., orientamento non corretto, frammentazione del campione, ...)

Refertazione adenoma cancerizzato

		LEGENDA
Grado istologico di malignità	@	resecabilità
Invasione vascolare/linfatica	@	Assente / Presente
Budding tumorale	@	Assente / Basso grado / Alto grado
Margine di exeresi (profondo/laterale)	@	cm o micron
Rapporto adenoma/carcinoma	@	%adenoma *versus* %adenocarcinoma

Livello di infiltrazione del peduncolo	@	Criteri di Haggitt
Livello di infiltrazione della sottomucosa	@	Criteri di Kikuchi
RISCHIO DI PROGRESSIONE NEOPLASTICA	@	Basso *versus* Alto rischio di progressione

ALLEGATO 2: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA DEL COLON

* neoadiuvante: valutazione risposta alla chemioterapia, precedente a resezione di metastasi

ESAME	SCREENING	STADIAZIONE	DOPO CT NEOADIUVANTE *	DURANTE CT	FOLLOW-UP
Sangue occulto fecale	SI	-	-	-	-
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Clisma opaco	-	In paz. selezionati	-	-	-
TC tor + add completo mdc	-	SI	SI	SI	SI (secondo tempi previsti)
CEA	-	SI	SI	SI	SI
Ecografia epatica	-	In paz. selezionati	-	-	SI (secondo tempi previsti)
RM con mdc epatospecifico	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. selezionati

ALLEGATO 3: ESAMI CLINICI E STRUMENTALI PER PAZIENTE AFFETTO DA CARCINOMA DEL RETTO

ESAME	SCREENING	STADIAZIONE	DOPO CT/RT NEO-ADIUVANTE	DURANTE CT	FOLLOW-UP
Sangue occulto fecale	SI	-	-	-	-
RM pelvi*	-	SI	SI	-	-
Ecografia endorettale	-	SI	se indicata	SI	Si
Colonscopia	SI (se SOF +)	SI	SI	-	SI
Clisma opaco	-	casi selezionati	-	-	-
TC tor + add complete mdc	-	SI	SI	SI	SI (secondo tempi previsti)
CEA	-	SI	SI	SI	Si
Ecografia epatica	-	In paz. selezionati	-	-	SI (secondo tempi previsti)
RM con mdc epatospecifico	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	-
PET-TC	-	In paz. selezionati	In paz. selezionati	-	In paz. Selezionati

Tecnica d'esame della Colonscopia virtuale

Un giorno prima dell'esame si esegue una pulizia intestinale con lassativi e una marcatura dei residui fecali con 250 ml di soluzione al 2,1% di bario

La distensione intestinale viene effettuata con pompe di insufflazione automatiche di CO2 o in loro assenza con aria atmosferica e pompe manuali. La distensione intestinale viene valutata sullo scannogramma di centraggio

L'esame deve essere eseguito con apparecchiatura multi-detettore (≥ 16 strati) con una collimazione di 1,5 mm, intervallo di ricostruzione di 1 mm, 120 KVp e una corrente fissa di 50-75 mAs o modulata di 30-300 mA del tubo.

Sono eseguite due scansioni una con il paziente in decubito supino e l'altra con il paziente in decubito prono.

La refertazione dell'esame deve descrivere i reperti riscontrati secondo il sistema di classificazione **C-RADS** elaborata dal Working Group on Virtual Colonoscopy che prevede:

C0: studio non adeguato/necessario confronto con esame precedente. Una preparazione insufficiente può non consentire la visualizzazione di lesioni ≥ 1 cm a causa della presenza di residui fecali. Una inadeguata insufflazione causa il collasso di uno o più segmenti intestinali che non possono essere valutati

C1: colon normale o lesioni benigne. Si consiglia un controllo di routine (ogni 5-10 anni). Non sono evidenti anormalità del colon e polipi ≥ 6 mm. Possono visualizzarsi patologie benigne come il lipoma, il diverticolo invertito e il diverticolo.

C2: polipo di dimensioni intermedie o reperti indeterminati. Si consiglia a secondo dei fattori di rischio individuali controllo con colonscopia virtuale a 3 anni o colonscopia. Le dimensioni dei polipi rilevati varia da 6 a 9 mm, di numero < 3.

C3: polipo o probabile adenoma avanzato. Si consiglia colonscopia. I reperti sono rappresentati da un polipo di dimensioni ≥ 10 mm o da 3 polipi di diametro da 6 a 9 mm.

C4: massa colica, probabilmente maligna. Si consiglia valutazione chirurgica. I reperti sono rappresentati da una lesione che altera il lume intestinale o mostra una invasione extra-colica.

Requisiti per l'acquisizione della RM

Apparecchiatura

La RM deve essere eseguita preferibilmente con apparecchiatura da 1,5 tesla o 3 tesla con bobina di superficie esterna. Sono considerate valide le apparecchiature non al di sotto di 1 tesla.

Preparazione del paziente

La pulizia intestinale, il moderato riempimento del retto con clistere di mezzo di contrasto, gel o acqua e l'uso di spasmolitici rappresentano dei presidi utili ma non raccomandati di routine

Sequenze e piani si scansione

Il protocollo base deve includere almeno sequenze 2D T2-pesate ad alta risoluzione, senza soppressione del tessuto adiposo, nei tre piani dello spazio e almeno una sequenza DWI-pesata (con valori massimi del b-value ≥ 800). L'utilizzo di sequenze 3D T2-pesate ad alta risoluzione è auspicabile ma non raccomandato di routine

La valutazione delle sequenze DWI-pesate comprese le mappe ADC deve essere valutato principalmente in modo qualitativo

Misurazioni quantitative dell'ADC non sono richieste di routine

L'imaging in DWI è raccomandato per la ristadiazione dopo trattamento (yT-stage)

Le sequenze T1-pesate (senza e con mezzo di contrasto) e le sequenze contrastografiche dinamiche non sono raccomandate di routine

Lo spessore di strato deve essere ≤a 3 mm

Il campo di vista (Field of-view / FOV) per la valutazione del T deve comprendere la parete pelvica con la fascia mesorettale mentre per la valutazione del parametro N deve essere più ampio per la valutazione delle principali stazioni linfonodali pelviche e deve andare dalle creste iliache al di sotto dell'ischio

I piani di scansione coronale e assiale devono essere rispettivamente paralleli e perpendicolari all'asse del tumore

Nei tumori distali le scansioni coronali devono essere parallele al canale anale e devono includere le relazioni tra il canale anale e il tumore

Avvertenze per la refertazione

<u>Richiami anatomici</u>

Il retto viene diviso anatomicamente in tre segmenti (superiore, medio ed inferiore) ed in una parte intraperitoneale ed una extraperitoneale. I tre segmenti sono in genere considerati di uguale lunghezza (4-5 cm) e sono approssimativamente separati da 3 pliche interne o valvole di Houston: la superiore e l'inferiore a sinistra ed una mediana a destra; quest'ultima, anche nota come plica di Kouhlraush, è la più costante e corrisponde alla riflessione anteriore peritoneale. Radiologicamente, la riflessione peritoneale è riconoscibile all'esame RM, in un piano sagittale, come sottile linea ipointensa che dalla cupola vescicale si estende posteriormente al di sopra delle vescicole seminali nell'uomo e all'angolo utero-cervicale nella donna sino a raggiungere la parete anteriore del retto a circa 9-11 cm dalla rima ano-cutanea e circa 7-8 cm dall'orifizio anale interno. La parete posteriore del retto è tutta extraperitoneale non esistendo, posteriormente, alcun rivestimento peritoneale. Il

retto superiore è intraperitoneale nelle sue pareti laterali ed anteriore. Il retto medio è prevalentemente extraperitoneale, ma può essere parzialmente intraperitoneale nella sua parete anteriore se la riflessione del Douglas è bassa, mentre, il retto inferiore è tutto extraperitoneale.

Stadiazione

Nella refertazione della stadiazione bisogna considerare alcune condizioni particolari:

La presenza di strie nel tessuto adiposo mesorettale sono un segno equivoco che può indicare sia uno stadio T2 che uno T3

La fascia mesorettale è considerata "coinvolta" se la distanza tra la fascia e il tumore è ≤ 1 mm

Quando il tumore mostra delle strie nella fascia mesorettale, la fascia deve essere considerata coinvolta

Un tumore che interessa la fascia mesorettale deve essere considerato un tumore T3 e non un T4

Un'invasione al di sopra del livello della riflessione peritoneale (sul versante anteriore) deve essere considerato a rischio per una invasione peritoneale piuttosto che per quella della fascia mesorettale

Un tumore che invade il pavimento pelvico o le strutture muscolari pelviche deve essere considerato un tumore T4

Un tumore che si sviluppa nei muscoli dello sfintere anale interno deve essere considerato un tumore T3 e non un T4

Ristadiazione dopo terapia neoadiuvante

La rivalutazione in RM dovrebbe essere eseguita fra 6 e 8 settimane dal termine del trattamento preoperatorio.

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

- la riduzione dimensionale della neoplasia (la riduzione volumetrica dell'80% ha un alto valore predittivo positivo di downstaging);
- la riduzione dell'intensità di segnale indica la sostituzione del tessuto neoplastico da fibrosi;
- la non riconoscibilità di residuo, con normale bi-stratificazione della parete rettale, indica la risposta completa;
- l'aumento dell'intensità di segnale del residuo, che diventa da moderatamente iperintenso all'esame pre-terapia a marcatamente iperintenso nella ristadiazione, con intensità di

segnale maggiore al tessuto adiposo del grasso perirettale, indica la presenza di laghi di muco non presenti nello staging radiologico iniziale;

- l'assenza di modificazione della moderata iperintensità di segnale del residuo indica la persistenza di malattia;
- le sequenze in diffusione aiutano a differenziare la fibrosi-infiammazione dal residuo neoplastico ed hanno elevata specificità nell' evidenziare il residuo neoplastico come tessuto iperintenso ad elevata cellularità e quindi, a definire lo stadio T;
- la ricomparsa di un piano di clivaggio di tessuto adiposo tra il tumore e la fascia mesorettale è espressione della sparizione del coinvolgimento della fascia;
- la presenza di strie tumorali nella fascia mesorettale è un segno equivoco che può o meno indicare un persistente coinvolgimento della fascia.

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

Il criterio dimensionale >5 mm è un criterio consigliato nella ristadiazione come soglia per considerare linfonodi residui come linfonodi neoplastici.

*** Requisiti di qualità di RM pelvica per stadiazione di pazienti affetti da carcinoma del retto**

Requisiti di base:

- Macchina ad alto campo 1-1,5 Tesla

- Adeguata preparazione intestinale del paziente (clistere evacuativo).

- Insufflazione di aria in ampolla prima dell'inizio dell'esame.

- Acquisizione di sequenze multiplanari ponderate in T2 senza e con saturazione del grasso, T1 in condizioni di base e dopo infusione e.v. di mdc paramagnetico ed in diffusione.

- Zona utile per le immagini ("Field of view", FOV) che comprenda le ali iliache e 3 cm dopo la sinfisipubica.

<u>Formato standard di refertazione</u>:

Valutazione del tumore primitivo -T

Tessuto solido rettale:

Organi/ Strutture limitrofe coinvolti:

Spessore massimo sul piano assiale (mm):

Estensione craniocaudale (mm):

Distanza di T da giunzione retto-anale (mm):

Margine circonferenziale (mm):

Massima estensione extramurale (mm):

Gettoni tumorali:

Distanza dagli elevatori (mm):

Valutazione dei linfonodi- N

Numero e dimensioni dei linfonodi nel mesoretto di destra e di sinistra; Numero e dimensioni dei linfonodi in sede inguinale o otturatoria.

Valutazione delle metastasi-M

Conclusioni radiologiche: cT…. N…. M….

ALLEGATO 4: FORMAT DA UTILIZZARE PER DISCUSSIONE CASI CLINICI NELLE RIUNIONI MULTIDISCIPLINARI E NELL'AMBULATORIO DI CURE SIMULTANEE

#	DATA	NOME	COGNOME	DATA DI NASCITA	SINTESI CLINICA	MEDICO REFERENTE	DECISIONI
1							
2							
3							
4							

ALLEGATO 5: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD NEL SETTING CA. RETTO NEOADIUVANTE

	TRATTAMENTO PRE-OPERATORIO	
Ca retto loc. avanzato (cT3N0 o qualsiasi T e N+)	**CAPECITABINA** 825 mg/mq bid per tutta la durata della RT (6 settimane circa)	**RT** concomitante 45-50.4 Gy in 25/28 frazioni
	5-fluorouracile 225 mg/m2/die ic protratta per tutta la durata della RT (6 settimane circa)	
	A seguire chirurgia dopo 6-8 settimane	

ALLEGATO 6: VALUTAZIONE ANESTESIOLOGICA

1. **Definizioni**

1.1. Con la dizione "valutazione anestesiologica" si intende il processo di approfondimento clinico e di previsione organizzativa che precede l'atto anestesiologico per procedure diagnostiche e/o terapeutiche.

Diversa è la valutazione del rischio, per la quale va bilanciato lo stato basale del paziente con l'entità della procedura programmata e il tipo di anestesia necessaria.

1.1. La valutazione anestesiologica è un atto medico, compiuto da specialisti e comprenderla pianificazione di eventuali indagini diagnostiche e/o provvedimenti terapeutici, la definizione della condotta anestesiologica, la previsione di eventuale terapia antalgica e la programmazione della gestione perioperatoria. Parte integrante della valutazione anestesiologica è un'adeguata informazione del paziente con l'acquisizione del relativo consenso.

1.1. La valutazione anestesiologica coordina e conclude un più articolato processo di "valutazione multidisciplinare".

Valutazione clinica basale

1.1. La scelta e la condotta dell'atto anestesiologico sono di esclusiva competenza del medico anestesista, che decide la tecnica di anestesia e la preparazione alla procedura, in funzione della propria valutazione e della procedura programmata.

1.1. Sulla base dei dati clinici raccolti, il medico anestesista può ritenere controindicata l'anestesia, o decidere di posticipare la procedura diagnostico-terapeutica. In tal caso deve informare il medico richiedente e il paziente, oltre a riportare in cartella clinica le motivazioni.

1.1. Un'accurata valutazione anestesiologica è raccomandata prima di ogni procedura diagnostico-terapeutica per la cui esecuzione è richiesta una prestazione anestesiologica.

1.1. Sulla base della consultazione della documentazione clinica, delle indagini eseguite, dell'esame obiettivo e sulla raccolta dell'anamnesi, si devono considerare le opzioni possibili riguardo alla premedicazione, alla tecnica di anestesia e alla eventuale terapia antalgica, alla necessità di monitoraggio clinico-strumentale particolare durante la procedura e all'opportunità di assistenza specialistica al termine della procedura. L'indagine anamnestica e l'esame obiettivo devono essere mirati ad evidenziare patologie e trattamenti farmacologici in atto o pregressi che possano interferire con l'anestesia, con particolare riguardo alla risposta soggettiva e dei familiari ai farmaci dell'anestesia. L'esame obiettivo deve anche ricercare eventuali anomalie che potrebbero ostacolare le manovre anestesiologiche.

1.1. La richiesta di valutazione anestesiologica per procedura in elezione deve essere avanzata dal medico richiedente in tempi tali da consentire al medico anestesista un approfondito esame e l'espletamento di ulteriori indagini diagnostiche, visite specialistiche o particolari modalità di preparazione del paziente.

1.1. Si auspica lo sviluppo di modelli organizzativi che prevedano l'effettuazione dell'intera valutazione multidisciplinare in regime ambulatoriale (procedure di prericovero), ad una distanza di tempo dall'intervento congrua per l'esecuzione di eventuali indagini integrative, al fine di ridurre i tempi di degenza e ottimizzare la programmazione delle procedure elettive.

I dati anamnestici e clinici, raccolti nel corso della visita, devono essere registrati con data e firma del medico. La raccolta dell'anamnesie l'esame clinico di minori ed inabili devono essere eseguiti in presenza dei genitori o del tutore. La decisione di eseguire esami di laboratorio, indagini strumentali o visite specialistiche supplementari prima di procedure diagnostico-terapeutiche richiedenti l'intervento di un medico anestesista deve essere presa dal medico anestesista stesso caso per caso.

Esami e altre indagini preliminari a procedure diagnostico-terapeutiche per la valutazione del rischio

1.10. Elettrocardiogramma (ECG) - La letteratura non è in grado di dimostrare alcuna associazione tra l'esecuzione dell'ECG e prevalenza di complicanze anestesiologiche (evidenza: inconcludente).

1.1. Valutazione cardiologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita cardiologica a test non-invasivi o invasivi. La letteratura non riporta l'effetto di ciascuna di queste indagini sull'esito per il paziente (evidenza: insufficiente); non è in grado di determinare se la combinazione di alcuna delle indagini non-invasive o invasive sia efficace nel ridurre complicanze anestesiologiche o richieste perioperatorie di strutture o servizi supplementari non pianificati (evidenza: inconcludente).

1.1. Radiografia del torace - La letteratura non riporta univoca relazione tra l'esecuzione di radiografia del torace prima di una procedura diagnostico-terapeutica e l'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.1. Valutazione pneumologica - Tale valutazione può variare da una semplice visita pneumologica a test non-invasivi o invasivi, passivi o da sforzo, quali polso ossimetria, spirometria statica e dinamica, emogasanalisi arteriosa. La letteratura non è in grado di determinare se esista alcun effetto di tale valutazione sull'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.2. Esami ematochimici - La letteratura non è adeguata per stabilire una relazione tra l'esecuzione di esami ematochimici e l'esito per il paziente (evidenza: inconcludente).

1.1. Test di gravidanza - In letteratura non è determinata alcuna relazione tra l'esecuzione del test di gravidanza e l'esito, sia per quanto concerne il feto, sia per quanto concerne la madre (evidenza: insufficiente).

Pertanto si raccomanda che la scelta degli esami di laboratorio e di altre indagini da effettuare al fine della valutazione del rischio in pazienti da sottoporre a procedura diagnostico-terapeutica in elezione sia rapportata, in ciascun caso, alle condizioni cliniche del paziente, al tipo di procedura e alla realtà locale. Tale scelta spetta esclusivamente al medico anestesista, basandosi sulla valutazione clinica del paziente.

Informazione e consenso del paziente

Il consenso informato all'anestesia dovrebbe primariamente essere un documento che evidenzi l'informazione e la partecipazione del paziente al processo decisionale all'interno del rapporto medico-paziente (14). Una procedura corretta deve assicurare:

- una valida comunicazione tra medico e paziente;
- il riconoscimento del diritto del paziente ad accettare o rifiutare le opzioni diagnostico-terapeutiche propostegli;
- il diritto del medico ad avere la conferma, con valore legale, che il paziente abbia compreso i potenziali rischi e benefici legati alla procedura cui verrà sottoposto e il ruolo del medico anestesista.

Suggerimenti per la valutazione anestesiologica del paziente adulto

Anamnesi

Esame obiettivo

Conclusioni La valutazione anestesiologica si conclude con il giudizio di fattibilità della procedura, l'assegnazione del paziente ad una classe di rischio operatorio, quale la classificazione dell'ASA, i suggerimenti per la preparazione alla procedura proposta, la predisposizione di un programma sangue, la previsione di ricovero in area intensiva, il suggerimento del tipo di anestesia più idoneo per lo specifico paziente e procedura e la programmazione dei tempi di esecuzione della procedura stessa, oltre alla previsione di terapia antalgica al termine della procedura.

La Classificazione ASA

La classificazione ASA nasce nel 1941 con il solo scopo di descrivere le condizioni preoperatorie del paziente al fine di confrontare tra loro popolazioni, farmaci e tecniche anestesiologiche. Nel 1961, Dripps et al proposero l'attuale suddivisione in 5 classi adottata dall'American Society of Anesthesiology nel 1962. Essi sostituirono le classi 5 e 6 con la lettera E di "emergenza". La descrizione delle prime 4 classi divenne: normal health, mild, severe, and incapaciting systemic disease (buona salute, modesta, seria o grave malattia sistemica). Lo scopo degli autori in questa riedizione, che peraltro non riportava alcun esempio clinico, era sempre solo quello di tentare di migliorare la comunicazione e la possibilità di confrontare i risultati della ricerca. Fu chiaramente affermato che questa classificazione non rappresentava una stima né del rischio anestesiologico né del rischio operatorio in generale.

In realtà studi successivi dimostrarono esattamente il contrario e l'affermazione per cui "più malato è il paziente e maggiori probabilità ha di morire" è oggi documentata. Questa correlazione, tra l'altro, è maggiore per il rischio operatorio globale rispetto al solo rischio anestesiologico. Infatti la classificazione ASA non tiene conto dei rischi connessi con l'ipertermia maligna, l'intubazione difficile o impossibile della trachea non prevedibile, un'emorragia incontrollabile. Uno dei pochi meccanismi di morte connessa all'anestesia, e correlata allo stato fisico, sembra essere il sovradosaggio di farmaci.

In attesa di sistemi in grado di fornire con maggiore precisione il rischio di morte, di complicanze e di incremento della degenza postoperatoria, ecc., la classificazione ASA resta, pur coi suoi limiti, un sistema che con una semplice croce su un numero ci dà un utile indice predittivo del rischio operatorio globale.

ALLEGATO 7: CHECKLIST PER LA VALUTAZIONE OPERATORIA DEL CCR

La seguente checklist dev'essere aggiunta alla checklist WHO per la sicurezza dei pazienti nell'immediato pre-operatorio, peri-operatorio e post-operatorio. Questa checklist può essere usata per aumentare l'affidabilità delle linee guida sul cancro del colon-retto; migliorare la documentazione pre-, peri- e post-operatoria e per facilitare le discussioni durante i congressi.

Parametri	**Colon**	**Retto**
Valutazione preoperatoria		
Intervallo fra diagnosi e intervento (gg)		
Esame istologico ufficiale che identifica la presenza di carcinoma invasivo	Si ☐No☐	Si☐ No☐
È stato riportato il rischio operatorio (ASA score)	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
Sono state riportate comorbidità e precedenti interventi chirurgici	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata riportata familiarità/ereditarietà neoplastica	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata eseguita una valutazione completa del colon	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata valutata la posizione del tumore (dal MA o sede del colon)	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata tatuata la lesione (se laparoscopia)	Si☐ No ☐	Si☐ No☐

È stata valutata/documentata lo stato della continenza fecale e della funzione intestinale	-	Si☐ No☐
È stata valutata/documentata la funzionalità sessuale	-	Si☐ No☐
È stata eseguita la stadiazione clinica per il tumore primitivo	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stata eseguita la stadiazione per metastasi a distanza	Si☐ No ☐	Si☐ No☐
È stato dosato il CEA pre-operatorio o peri-operatorio	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Per tumori >T2 e/o N+, il caso è stato discusso da un team multidisciplinare	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Se prevista una stomia, il sito è stato marcato prima dell'intervento	-	Si☐ No☐
Valutazione intra-operatoria		
È stata eseguita un'esplorazione completa dell'addome	Si☐ No☐	Si☐ No☐
È stata eseguita una TME o resezione tumore-specifica con linfoadenectomia totale *en bloc*	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Il margine di resezione distale e il suo rapporto con il tumore è stato considerato prioritario per la resezione rettale		Si☐ No☐
Gli organi adiacenti coinvolti sono stati asportati *en bloc*	Si☐ No☐	Si☐ No☐
È stata valutata l'integrità dei nervi pelvici		Si☐ No☐
È stata valutata la radicalità della resezione (R0-1-2)	Si☐ No☐	Si☐ No☐
Il tipo di ricostruzione era noto prima dell'intervento (anastomosi manuale Vs meccanica)	Si☐ No☐	Si☐ No☐

È noto il sito dell'anastomosi	Si□ No□	Si□ No□
È stata valutata l'integrità dell'anastomosi	-	Si□ No□
Valutazione post-operatoria		
Il paziente con stomia è stato preso in carico da uno stomatoterapista	-	Si□ No□
Sono state riportate le complicanze intra e postoperatorie	Si□ No□	Si□ No□
Il paziente ha avuto un colloquio con una dietista	-	Si□ No□

ALLEGATO 8: LINEE GUIDA PER L'INTERVENTO CHIRURGICO

Trattamento chirurgico radicale del colon

a) emicolectomia destra: con legatura all'origine delle arterie ileocolica, colica destra, se presente, e ramo discendente della colica media; può essere estesa al trasverso con legatura dei vasi colici medi;

b) resezione del trasverso o trasversectomia: con legatura della colica media. È preferibile, però, per motivi legati a una sicura vascolarizzazione dei monconi da anastomizzare, eseguire un'emicolectomia destra allargata;

c) emicolectomia sinistra (elettivamente VLS): con legatura dell'arteria mesenterica inferiore all'origine o dopo l'emergenza dell'arteria colica di sinistra e della vena mesenterica;

d) sigmoidectomia (elettivamente VLS) con legatura dei vasi sigmoidei all'origine o dell'arteria mesenterica inferiore dopo l'emergenza della colica di sinistra.

In caso di tumore con metastasi non resecabili potrà essere effettuata una resezione colica segmentaria

Trattamento chirurgico radicale del retto

In base alla distanza del tumore dalla rima anale si valutano le opzioni terapeutiche:

e) resezione anteriore del retto (elettivamente VLS): con asportazione totale del mesoretto (TEM), se il tumore è del retto medio o basso), o almeno fino a 5 cm dal margine distale del tumore, se il tumore è nel retto prossimale o alto, mantenendo integra la capsula mesorettale, con il risparmio anatomico delle strutture nervose (nervesparing) e salvataggio degli sfinteri (sphincter saving procedures). Il margine distale di sicurezza è indicato in 2 cm, ma si tende a considerare utile anche un margine di solo un cm;

f) Amputazione addomino-perineale del retto sec. Miles con confezionamento di colostomia definitiva: quando la neoplasia è a ridosso degli sfinteri o addirittura li infiltra. In questa evenienza, l'infermiere enterostomista dovrà, preventivamente, segnare il sito della colostomia e il paziente andrà adeguatamente preparato e informato;

g) Escissione locale (TEM): in pazienti opportunamente selezionati, con lesioni del retto medio e inferiore, con stadiazione T1 (il paziente è indirizzato presso centri specializzati, in Rete). Dopo trattamento neoadiuvante, il numero di linfonodi reperibili all'atto operatorio può essere inferiore alle attese e, pertanto, non definito, per una corretta stadiazione.

Trattamento chirurgico palliativo ha la finalità di alleviare i sintomi derivanti dalla presenza della

massa tumorale, nei casi in cui il tumore stesso sia troppo diffuso e non asportabile completamente.

1. Tecnica operatoria:

L'estensione dell'escissione colica dovrebbe corrispondere al sito di drenaggio linfo-vascolare della neoplasia Livello di evidenza: Classe II, Grado B

Il fattore determinante per un'adeguata resezione intestinale per cancro è rimuovere il vaso arterioso principale che nutre la sede di malattia e tutto il drenaggio linfatico corrispondente. Non è stato dimostrato che estendere la resezione porti ad una sopravvivenza maggiore. Le neoplasie localizzate in zone di confine dovrebbero essere resecate insieme ai tessuti linfatici limitrofi per contenere tutte le possibili direzioni di espansione della malattia.

La lunghezza della porzione resecata è comunemente correlata alla vascolarizzazione del segmento stesso. Legare l'arteria primaria all'origine assicura l'asportazione dei linfonodi apicali, che può comportare una prognosi più accurata per il paziente. Un lavoro comparativo ha mostrato che i pazienti che presentavano i linfonodi apicali coinvolti dalla malattia avevano una mortalità superiore di 2.5 volte rispetto ai pazienti con linfonodi apicali negativi. Legare l'arteria all'origine, che si traduce in una linfoadenectomia più ampia, non comporta un aumento della sopravvivenza.

2. Cancro del colon sincrono:

Neoplasie sincrone del colon possono essere trattate con due resezioni distinte o con una colectomia subtotale Livello di evidenza: Classe II, Grado B

L'incidenza degli adenocarcinomi sincroni del colon è del 2-9%. Se resecare le due lesioni separatamente o se compiere una colectomia subtotale è una decisione che si basa sul sito delle neoplasie e sulle caratteristiche del paziente. Sembra non esserci alcuna differenza tra i due approcci per quanto riguarda il tasso di complicanze e l'outcome oncologico. È stato visto che le resezioni intestinali sincrone possono essere eseguite con lo stesso tasso di deiscenze anastomotiche e di mortalità dei pazienti che vanno incontro ad una singola resezione intestinale.

3. Infiltrazione di organi limitrofi:

Le neoplasie del colon che invadono strutture adiacenti dovrebbero essere asportate *en bloc*

Livello di evidenza: Classe II, Grado A

Il 15% dei pazienti con cancro del colon avranno una lesione che invade organi adiacenti. All'intervento chirurgico è spesso impossibile distinguere il tessuto tumorale da aderenze infiammatorie. Poiché è stato dimostrato che in queste aderenze risiedono cellule tumorali in almeno il 40% dei casi, è necessario un'escissione *en bloc* per ottenere una resezione con margini liberi da malattia. In una serie di 121 pazienti con coinvolgimento multi organo, la sopravvivenza a 5 anni era simile per le resezioni *en bloc* nonostante le aderenze fossero infiammatorie o maligne. La sopravvivenza però diminuiva del 17% se il chirurgo inavvertitamente divideva un'aderenza maligna.

4. Ruolo della ovariectomia:

La ovariectomia bilaterale è consigliata quando una o entrambe le ovaie sono enormemente ingrossate o coinvolte dall'estensione del cancro colico. Tuttavia l'ovariectomia profilattica non è raccomandata.

Livello di evidenza: Classe II, Grado B

L'incidenza di metastasi sincrone all'ovaio nel cancro del colon è del 2-8%. Le ovaie dovrebbero sempre essere valutate durante l'intervento chirurgico. Se le ovaie sono enormemente ingrossate o coinvolte dalla diffusione del tumore, dovrebbero essere rimosse *en bloc*, ugualmente agli altri organi. Tuttavia non vi è nessun vantaggio in termini di sopravvivenza associato alla ovariectomia profilattica nelle pazienti con cancro del colon poiché il rischio di malattia microscopica occulta sembra essere molto basso. Se un solo ovaio è coinvolto, è comunque consigliata l'ovariectomia bilaterale perché vi è il rischio che anche l'ovaio controlaterale presenti metastasi. La possibilità di eseguire un'ovariectomia bilaterale dovrebbe essere accuratamente discussa con la paziente prima dell'intervento.

5. Ruolo della laparoscopia:

La laparoscopia è di scelta nel caso di tumori del colon sinistro, mentre per i tumori del retto, la suddetta metodica va eseguita solo nei centri di riferimento

La resezione laparoscopica può essere eseguita con gli stessi outcomes oncologici della tecnica open (Livello di evidenza: Classe I, Grado B)

Sebbene molti trials clinici randomizzati hanno stabilito la sicurezza e la fattibilità della colectomia laparoscopia nel cancro del colon con tassi di recidiva equivalenti alla chirurgia open, un tale grado di evidenza non esiste ancora per il cancro del retto. Solo il trial CLASSICC ha riportato dati a lungo termine in pazienti con cancro del retto randomizzati per l'approccio laparoscopico. Un più alto tasso di coinvolgimento del margine radiale è stato riportato nel gruppo di pazienti operati con tecnica laparoscopica rispetto ai pazienti operati con tecnica open, anche se ciò non era statisticamente significativo e non si traduceva in una differenza di recidiva a 5 anni tra i due gruppi.

I chirurghi che pianificano un intervento laparoscopico per il trattamento del cancro del retto dovrebbero aver acquisito sufficiente esperienza prima di offrire questo approccio ai pazienti. Pertanto

ALLEGATO 9: DIAGNOSI ANATOMO-PATOLOGICA DEL CAMPIONE CHIRURGICO

L'esame istologico del campione operatorio per cancro colo-rettale necessita di un accurato protocollo di refertazione in quanto di vitale importanza per diversi ma egualmente importanti motivi:

- confermare la diagnosi
- fornire i criteri prognostici
- creare le basi, anche biomolecolari, per pianificare la terapia del paziente
- offrire strumenti di valutazione della qualità della endoscopia, radiologia, chirurgia, oncologia, dei programmi di screening
- valutare la qualità del servizio di Anatomia Patologica
- collazionare dati per registro tumori e studi epidemiologici

La comunicazione delle informazioni patologiche, sia al team multidisciplinare che al paziente, è essenziale per impostare una gestione clinica di buona qualità. Per questi motivi il patologo deve fornire un referto che sia allo stesso tempo accurato, completo, comprensibile, tempestivo. L'uso di referti modello, che facilitano il raggiungimento di questi obiettivi, è fortemente raccomandato, possibilmente integrato da testi liberi che conferiscano ulteriori notizie specifiche del caso in osservazione.

Nel PDTA la diagnosi anatomo-patologica è un parametro di valutazione della qualità del processo e del rischio clinico, con implicazioni che prescindono dal profilo professionale dei singoli operatori coinvolti nelle attività cliniche e organizzative.

La diagnosi anatomo-patologica (e le procedure connesse) sono parte essenziale di tutti progetti di ricerca clinica.

1. Invio del campione a cura del personale del quartiere operatorio

1.1 L'esame istologico del campione chirurgico (endoscopico o operatorio) deve essere accompagnato da un foglio-richiesta di esame istologico che riporti necessariamente le seguenti notizie:

- tipo istologico di tumore, se conosciuto
- eventuale storia clinica di Malattia Infiammatoria Cronica Idiopatica (MICI) o di familiarità per cancro colo-rettale
- stadiazione preoperatoria
- se, e quale, terapia neo-adiuvante è stata somministrata
- tipo di chirurgia praticata:
    - polipectomia endoscopica
    - resezione mucosa endoscopica
    - dissezione sottomucosa endoscopica
    - escissione trans-anale microchirurgica
    - emi-colectomia destra
    - colectomia segmentaria del colon trasverso

- colectomia segmentaria sinistra alta
- emi-colectomia sinistra classica
- colectomia segmentaria sinistra bassa (sigmoidectomia)
- resezione anteriore di sigma-retto (retto alto, medio, basso)
- resezione anteriore di sigma-retto secondo Hartmann
- resezione addomino-perineale secondo Miles
- colectomia totale/subtotale

1.2 Invio del campione

Le condizioni ottimali di invio del campione operatorio sono l'invio a fresco entro 60' di ischemia fredda oppure sottovuoto/in atmosfera modificata. Tuttavia queste condizioni non sono facilmente applicabili a tutte le realtà aziendali del panorama regionale pertanto l'invio in liquido fissativo rappresenta l'alternativa possibile che garantisce salvaguardia delle caratteristiche chimico-fisiche ed antigeniche del campione.

Per favorire la fissazione è consigliabile che il campione sia aperto dal chirurgo lungo la parete anteriore del viscere, prossimalmente e distalmente al tumore, sino a circa 2 cm. dallo stesso, lasciando integra, non aperta, l'area interessata dal tumore, favorendo così la fissazione ma preservando il tumore dagli artefatti che la fissazione eserciterebbe su una lesione già sezionata.

Qualsiasi peculiarità comunicata in richiesta come rilievo intraoperatorio (perforazione, aderenze ad altre strutture, lesioni sincrone incidentali ...) dovrà essere opportunamente segnalata con reperti riconoscibili e dei quali fare menzione nel foglio-richiesta di esame istologico.

Il quantitativo di formalina deve essere da 5 a 10 volte in volume rispetto al campione. La permanenza consigliata del campione in formalina è di 24-48 h. Una permanenza superiore alle 72 ore è fortemente sconsigliabile in quanto potrebbe inficiare alcune immunoreattività tessutali e tale evenienza deve, comunque, essere segnalata in referto.

2. L'esame istologico nel laboratorio di Anatomia Patologica

L'esame macroscopico (diagnosi macroscopica) del campione operatorio chirurgico 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 perivisceral.

2.1 Valutazione macroscopica del campione e selezione dei prelievi

Il patologo valuta la congruenza tra tipologia di intervento come riportato in richiesta (emi-colectomia, segmentectomia, escissione addomino-perineale, ...) e campione pervenuto, riportando come non conformità le eventuali incongruenze.

La valutazione macroscopica deve riportare con precisione la collocazione del tumore nel viscere valutando posizione e distanze da margini di resezione, da reperti anatomici identificabili (valvola ileo-cecale, giunzione retto-sigmoidea, riflessione peritoneale tra retto intra ed extraperitoneale). Rilevare la presenza di reperti

allocati dal chirurgo e valutare la corrispondenza con quanto riportato in richiesta. Eventuali perforazioni devono essere rilevate se in corrispondenza del tumore o in altra sede a distanza dalla neoplasia.

Per le resezioni anteriori del retto e le escissioni addomino-perineali deve essere valutato il meso-retto e la sua integrità:

- Meso-retto completo-integro (superficie-omogenea con fascia completamente integra)
- Meso-retto quasi completo (il connettivo del meso-retto è abbondante e non espone la tonaca muscolare ma mostra interruzione della continuità con anfrattuosità)
- Meso-retto incompleto (larghi difetti della continuità del connettivo meso-rettale con esposizione della tonaca muscolare)

Per le escissioni addomino-perineali deve essere annotato il tipo di piano di escissione rispetto ai muscoli elevatori dell'ano:

- Extra-elevatori (campione a barilotto con identificabili i muscoli inseriti sul meso-retto)
- sfinterico (campione con strozzatura a clessidra posta all'altezza della linea pettinata).

2.1.1 Valutazione del tumore

Tipo macroscopico di tumore:

- vegetante (polipoide o sessile)
- ulcerato
- a placca
- a anello/manicotto
- stenosante
- tipo linite plastica

Diametro maggiore della neoplasia.

Valutazione macroscopica dell'infiltrazione parietale.

Ulcerazione.

Perforazione.

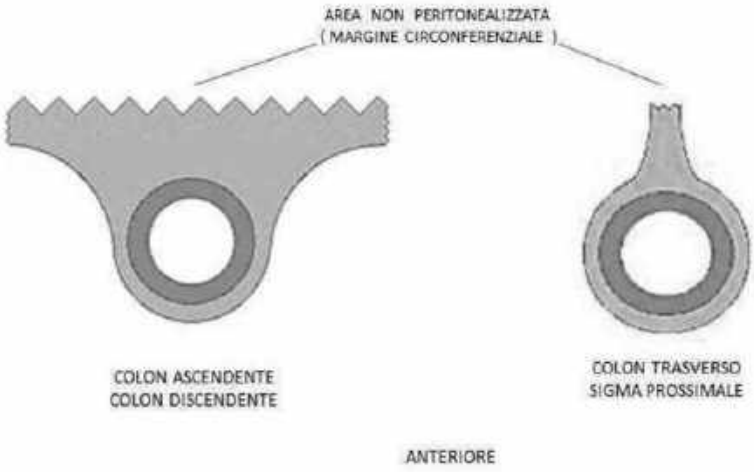
Distanze dal margine di resezione più vicino e da reperti anatomici.

2.1.2Margini da inchiostrare

Nei segmenti intestinali non rivestiti o incompletamente rivestiti da peritoneo è necessario inchiostrare i margini non peritonealizzati in vicinanza del tumore (*Margine Circonferenziale* (**MC**) nel caso del retto extra-peritoneale, *e Margine Non Peritonealizzato* (**MNP**) nel caso del colon ascendente e del discendente che sono

parzialmente non peritonealizzati). Nel cieco il rivestimento peritoneale può essere soggetto a variazioni individuali e dovrà essere inchiostrato solo la superficie non peritonealizzata.

2.1.3Campionatura minima:



- 4 campioni del tumore che dimostrino, separatamente o complessivamente:
  - il massimo approfondimento tumorale
  - il rapporto con la superficie peritoneale
  - il rapporto con MNP/MC
  - la continuità della neoplasia con la parete viscerale sana
  - ogni peculiarità neoplastica emergente dall'ispezione macroscopica
  - è opzionale ma consigliabile l'allestimento di un campione da destinare alle valutazioni biomolecolari (individuato in un contesto privo di macroscopicamente evidenti fenomeni di ulcerazione e necrosi)
- 1 campione relativo a ciascuno dei margini di resezione longitudinali, prossimale e distale
- 1 campione di parete apparentemente sana a distanza dalla neoplasia
- campioni di tutti i linfonodi (e depositi tumorali) identificabili
- campioni di ogni altra anomalia macroscopica
- un campione dell'appendice nelle emi-colectomie destre.

Nei tumori rettali sottoposti a terapia neo-adiuvante, nei casi in cui non è riconoscibile macroscopicamente tumore residuo devono essere campionati almeno 5 blocchi della area tumorale così come individuate dall'ispezione macroscopica e dalle informazioni cliniche. In caso di assenza di tumore residuo in osservazione microscopica l'intera sede tumorale dovrà essere ridotta per escludere definitivamente residuo tumorale.

L'identificazione dei linfonodi deve cominciare dal cosiddetto linfonodo apicale, quello prossimo alla legatura dei grossi vasi che andrà incluso individualmente con la specifica di 'linfonodo apicale'.

Il numero dei linfonodi regionali isolati dal campione operatorio ha rilevanza clinico/prognostica. È ritenuto soddisfacente l'esame istologico di almeno 12 linfonodi. Lo standard (mediano) di 12 linfonodi è raccomandato come indice di qualità della equipe chirurgo-patologo. Il numero dei linfonodi è comunque variabile in funzione di molte variabili e, pertanto, non è un obiettivo necessariamente e doverosamente raggiungibile nel singolo caso, per il quale il basso numero di linfonodi può essere legato a variabilità individuale o essere espressione di una bassa risposta immunocompetente all'assetto anticorpale della neoplasia. Allo stesso tempo è raccomandabile che la ricerca dei linfonodi non debba arrestarsi non appena raggiunto il numero minimo dei 12 linfonodi standard.

3. Refertazione

3.1 Il tipo istologico

Il referto deve riportare il tipo istologico: adenocarcinoma NOS, carcinoma mucinoso (+ 50% di aree mucinose), a cellule castoniformi (+ 50% di aree castoniformi) e le altre forme più rare secondo le definizioni WHO

3.2Grado di differenziazione

Il grado di differenziazione (bene – moderatamente – scarsamente differenziato/indifferenziato) deve essere valutato solo negli adenocarcinomi NOS in quanto gli altri istotipi riconoscono caratteri prognostici propri non legati ai parametri classici della differenziazione. Il grado è valutato come capacità di differenziazione architetturale (formazione di tubuli/pseudoghiandole). Prevale la differenziazione peggiore sulle altre ma deve avere caratteri di rappresentatività (almeno il10% dell'area tumorale). Non devono essere considerati gli aspetti al fronte di avanzamento, che tendono sempre ad essere meno ben differenziati, anche per i fenomeni del budding tumorale

3.3Stadiazione TNM

La stadiazione del tumore dovrà adeguarsi al TNM VIII edizione come di seguito riportato ed ai suoi successivi aggiornamenti. Questa stadiazione si applica a tutti gli Adenocarcinomi, ai Carcinomi neuroendocrini, ai Carcinomi squamosi. Non si applica ai Carcinomi dell'appendice, ai Carcinomi anali, ai Tumori neuroendocrini ben differenziati. I tumori che mostrano una differenziazione neuroendocrina pura o meno del 30% di differenziazione adenocarcinomatosa devono essere considerati Tumori neuroendocrini puri. Tumori in cui ciascuna differenziazione (adeno e neuroendocrina) siano rappresentate per più del 30% devono essere classificati come Carcinomi misti adeno-neuroedocrini (MANEC).

Tumore Primitivo (pT)

- ☐ **TX:** il tumore primitivo non è valutabile
- ☐ **T0:** non evidenza di tumore primitivo

- **Tis:** carcinoma in situ, carcinoma intra-mucoso (coinvolgimento della lamina propria senza estensione attraverso la muscularismucosae)
- **T1:** il tumore invade la sottomucosa (attraverso la muscularis mucosa ma non nella muscolare propria)
- **T2:** il tumore invade la muscolare propria
- **T3:** il tumore invade il connettivo peri-colorettale attraverso la muscolare propria
- **T4:**
  - **T4a:** il tumore infiltra ed affiora sulla superficie del peritoneo (il coinvolgimento della superficie tumorale è definita come interruzione della sierosa e comparsa di cellule libere sulla superficie della sierosa o flottanti nell'area riferibile alla cavità peritoneale, oppure separate dalla superficie peritoneale solo da cellule infiammatorie. Lo stadio T4a include anche la perforazione del viscere lungo la massa del tumore e le concomitanti aree di flogosi sino alla superficie del peritoneo viscerale).
  - **T4b:** il tumore infiltra direttamente strutture o altri organi adiacenti. La convenzione TNM raccomanda che per essere valutata pT4, l'invasione di organi adiacenti avvenga per superamento della sierosa, mentre l'estensione endo-luminale longitudinale ad un organo adiacente (es. dal cieco all'ileo) non interferisce col pT.

Linfonodi regionali (pN)

- **NX:** linfonodi regionali non sono valutabili
- **N0:** non evidenza di metastasi nei linfonodi regionali
- **N1:** metastasi in 1 - 3 linfonodi regionali
  - **N1a:** metastasi in 1 linfonodo regionale
  - **N1b:** metastasi in 2 - 3 linfonodi regionali
  - **N1c:** linfonodi regionali non sono metastatici ma ci sono depositi tumorali nella sottosierosa, nel mesentere nel connettivo non peritonealizzato pericolico o perirettale/mesorettale
- **N2:** metastasi in 4 o più linfonodi regionali
  - **N2a:** metastasi in 4 - 6 linfonodi regionali
  - **N2b:** metastasi in 7 o più linfonodi regionali

Metastasi a distanza (pM)

- **M0:** assenza di metastasi a distanza (diagnostica per immagini, categoria non assegnata dai patologi)
- **M1:** metastasi a distanza
  - **M1a:** metastasi confinate ad 1 organo o sede in assenza di metastasi peritoneali
  - **M1b:** metastasi in 2 o più sedi o organi in assenza di metastasi peritoneali
  - **M1c:** metastasi sulla superficie peritoneale con o senza metastasi in altre sedi o organi

La nozione di **depositi** merita alcune considerazioni:

L'individuazione dei cosiddetti 'depositi' influenza lo stadio pN. Per deposito si deve intendere una area nodulare ben identificabile macroscopicamente e/o microscopicamente nel connettivo adiposo peri-colo-rettale in rapporto funzionale di diretto drenaggio linfatico del tumore primitivo, ma discontinuata dallo stesso, in assenza di identificabili residui linfonodali, vascolari, nervosi. Il coinvolgimento di queste strutture, infatti, deve essere riportata separatamente in quanto significativo di un diverso impatto prognostico. Tale impatto, inoltre, ha un diverso significato a seconda del livello coinvolto, intramurale o extramurale, e pertanto tale livello va, come tale, segnalato. Il numero dei depositi (sino a 5 o > 5) va segnalato.

La presenza di depositi tumorali peritoneali a distanza dall'area di drenaggio del tumore deve essere considerata metastasi a distanza (M1c)

Se sono presenti metastasi linfonodali, eventuali depositi vengono conteggiati alla stregua di linfonodi metastatici.

3.4 Invasione venosa

Se è identificabile una parete venosa con invasione tumorale, magari con l'ausilio di colorazioni per le fibre elastiche, va segnalata come V1 se identificata microscopicamente o V2 se macroscopicamente, oppure L1 se invasione dei piccoli vasi (l'invasione dei piccoli vasi comprende sia quella delle piccole venule che quella dei linfatici, in assenza di differente significato prognostico). Aggiungendo la specifica se intra o extramurale.

Le invasioni vascolari non influiscono sul pT. Ad esempio se un tumore ha un'infiltrazione limitata alla tonaca muscolare (pT2), la presenza di invasione venosa extramurale non modifica il T2 in T3.

3.5 Invasione peri-neurale

Se si individuano strutture nervose infiltrate da tumore, magari con l'ausilio di colorazioni immunoistochimiche per tessuti di origine neurale, dovrà essere classificato come Invasione peri-neurale Pn1, intra o extramurale.

3.6 Valutazione della regressione tumorale a seguito di terapia neoadiuvante

Si valuta la regressione con uno schema a 4 stadi (Ryan/College American Pathologists) applicabile qualsiasi sia stata la terapia preoperatoria ricevuta:

Valutazione	Score di regressione
Assenza di cellule neoplastiche vitali (risposta completa)	0
Singole cellule o rari gruppi cellulari neoplastici (risposta quasi completa)	1
Cancro residuo con evidenti fenomeni di regressione ma più che single cellule o piccoli gruppi cellulari (risposta parziale)	2
Cospicuo residuo tumorale in assenza di evidenti segni di regressione (Risposta scarsa o assente)	3

Es: casi con risposta completa sono riportati come ypT0 ypN0

Casi con cellule vitali solo in un linfonodo vengono stadiati come ypT0 ypN1a

3.7 Margini di resezione

Devono essere esaminati entrambi i Margini di resezione Longitudinali.

Laddove presente deve essere valutato il Margine Non Peritonealizzato (MNP) e/o il Margine Circonferenziale (MC). Il margine è considerato infiltrato se cellule tumorali (per diretta estensione della neoplasia, per invasione linfatica/venosa, per metastasi linfonodali, o per depositi tumorali) sono presenti a distanza ≤1 mm dalla superficie non-peritonealizzata. La valutazione della distanza minima fra fronte di avanzamento della neoplasia e superficie non- peritonealizzata è di particolare importanza nelle neoplasie rettali, poichè condiziona il rischio di recidiva locale e/o la prognosi.

Se presenti sono aggiuntivamente valutati gli anelli stapler.

3.8 Informazioni di significato clinico ma non obbligatorie nella refertazione:

- fronte di avanzamento tumorale
- budding tumorale

- infiammazione tumorale (qualità/quantità)
- percentuale tumore/stroma

1. Valutazioni biomolecolari

Su richiesta del team multidisciplinare deve essere eseguito test per valutare le mutazioni di *KRAS* e *NRAS*, esoni 2 – 3 – 4, codoni 11, 12 59, 61, 117, 146. 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.

Il referto del test deve comprendere le specifiche relative al materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato), il metodo di esecuzione dell'analisi, i risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

Il referto deve essere firmato congiuntamente dal patologo, quale responsabile del campionamento del materiale testato per le mutazioni e del significato predittivo/prognostico dei risultati dell'indagine, e dal dirigente genetista/biologo quale responsabile dell'esecuzione delle procedure tecniche e della validazione dello stato mutazionale riscontrato.

Raccomandazioni e suggerimenti

La processazione del campione cito-istologico e le metodiche di analisi molecolare da utilizzare devono essere conformi alle raccomandazioni edite da AIOM-SIAPEC-IAP.

In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere eseguita indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico.

Profiling molecolare

Il profiling molecolare del CCR è parte della procedura diagnostica anatomo-patologica/biologia molecolare e di genetica medica. I centri coinvolti nella refertazione molecolare devono essere certificati da accreditamento nazionale (controlli di qualità AIOM-SIAPEC, AIFEG, SIGU per geni *KRAS, BRAF*).

Il referto molecolare utilizza un formato diagnostico standard firmato dall'anatomo patologo o del genetista medico che ha la responsabilità della procedura diagnostica. Il referto deve includere:

Specifiche sul materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato).

Metodo di esecuzione dell'analisi.

I risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

Il profiling molecolare del paziente con CCR deve prevedere anche le analisi Farmacogenetiche del DPD per le fluoropirimidine e UGT1*1*/*28 per l'irinotecano.

Screening molecolare del CCR e sindrome di Lynch

Lo screening molecolare dei CCR insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI) del tumore da svolgersi presso un centro di Genetica Medica. Il test molecolare per MSI potrebbe essere sostituito, nei casi in cui non sia disponibile nella struttura ospedaliera, dal test immunoistochimico 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 presenza di MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore **(e candidabili all'immunoterapia).**

La determinazione dello status MSI dovrebbe sempre essere eseguita in pazienti con età <50 anni ed in tutti i CCR in Stadio II qualora vi sia incerta indicazione a monoterapia adiuvante a base di 5-FU.

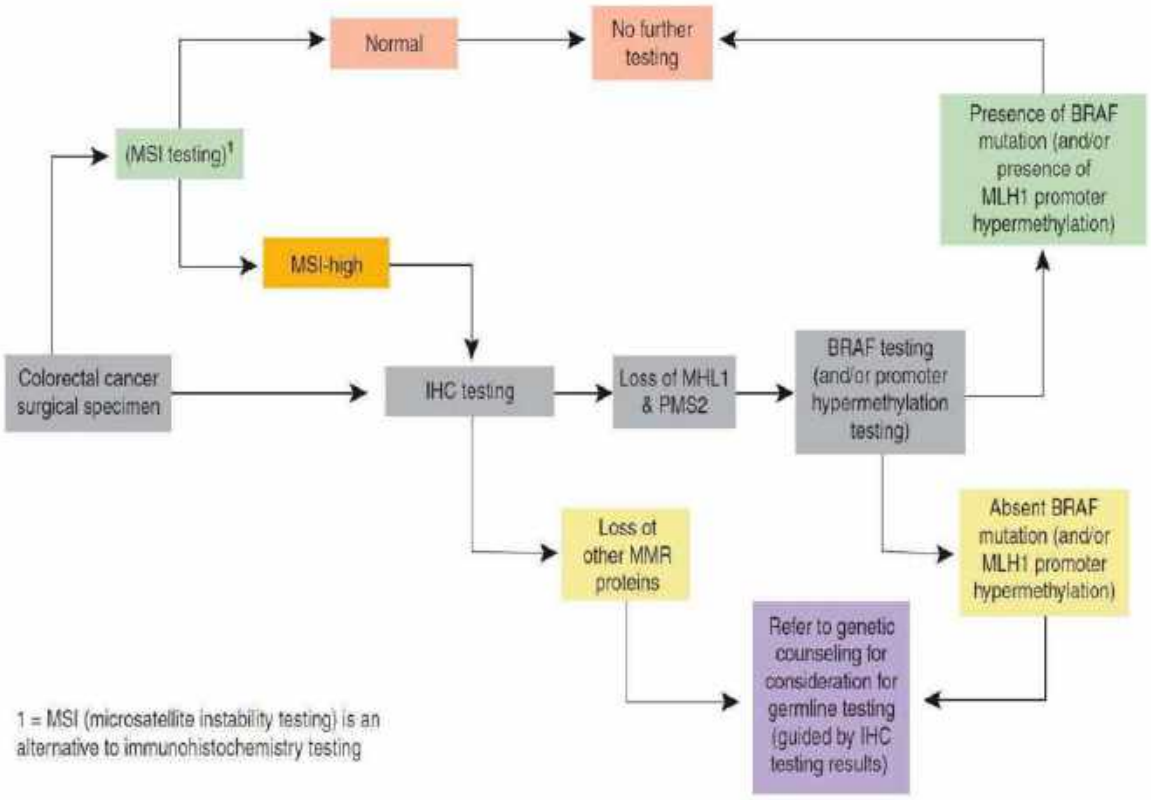


Figure 2. Universal screening by tumor testing.

LE METASTASI DA CARCINOMA DEL COLON-RETTO DOPO TERAPIA NEOADIUVANTE.

ANATOMIA PATOLOGICA

PREMESSA

Il carcinoma del colon retto (CCR) rappresenta una delle neoplasie maligne più frequenti nei paesi occidentali con un'alta incidenza di mortalità legata soprattutto alla presenza di metastasi sincrone o durante il corso della malattia. La più comune sede di metastasi è il fegato, seguito dal polmone.

Circa il15-25% dei pazienti con CCR si presenta con metastasi epatiche all'esordio e circa il 50% le svilupperà in seguito, principalmente durante i primi 3 anni. In circa il 30% dei pazienti con metastasi epatiche, la malattia è limitata al fegato e di questi solo il 10-25% sono candidabili a resezione chirurgica. La non resecabilità delle metastasi rappresenta la ragione principale per cui solo il 20% dei pazienti sopravvive a 5 aa, a differenza dei pazienti sottoposti a metastasectomia curativa la cui sopravvivenza a 5 aa è di circa il 50%. Poiché la terapia chirurgica rappresenta la principale opzione terapeutica con intento curativo è fondamentale aumentare il numero di pazienti che inizialmente non sono candidabili a terapia chirurgica attraverso terapie mediche neoadiuvanti.

Il ruolo del patologo in questi casi è quello di stabilire la risposta patologica alla terapia neoadiuvante valutando il grado di regressione tumorale che rappresenta un fattore prognostico e predittivo importante.

RISPOSTA PATOLOGICA: GRADO DI REGRESSIONE TUMORALE

Diversi studi hanno dimostrato come la riposta patologica completa alla terapia neoadiuvante rappresenta il fattore prognostico più importante. La risposta patologica (RP) è valutata attraverso il "Grado di Regressione Tumorale (TRG)", che è un indicatore della quantità di cellule neoplastiche vitali residue nel tessuto neoplastico asportato dopo terapia neoadiuvante. Sono stati proposti in letteratura diversi sistemi di valutazione del TRG, senza raggiungere un consenso unanime fra i patologi (Tab.1).

Tab.1

	Mandard 1994	Klinger 2010	Blazer 2008	Chan 2010
Assenza di cellule tumorali sostituite da fibrosi	TRG1	Risposta tumorale istologica maggiore	Risposta completa (Assenza di cellule tumorali)	PGR 3 Assenza di cellule vitali
Poche cellule tumorali in abbondante fibrosi	TRG2			PGR 2 ≤ 10% di cellule vitali

Marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi	TRG3	Risposta tumorale istologica parziale	Risposta maggiore (1-49% di cellule tumorali)	PRG 1 ≥ 10% di cellule vitali
Abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi	TRG4	Nessuna risposta istologica tumorale	Risposta minore (≥ 50% di cellule tumorali)	
Abbondanti cellule tumorali senza fibrosi	TRG5			

TRG= Grado di Regressione Tumorale. PGR= Grado di Risposta Patologica

Inoltre tali sistemi sono stati utilizzati sull'organo sede del tumore primitivo e adattati sulle metastasi. Nel 2013 un gruppo di patologi spagnoli esperti in patologia colo-rettale[1] ha proposto un TRG basato sulla percentuale di cellule vitali. La loro proposta si basa da una review della letteratura sull'argomento [2-4-5] e dalle raccomandazioni del Collegio dei Patologi Americani (CAP). Piuttosto che utilizzare termini come poche, visibili, abbondanti cellule tumorali utilizzate nella più comune classificazione di Mandard del 1994 (vedi tab.1) si è preferito attribuire una percentuale delle cellule neoplastiche residue vitali alla chemioterapia neoadiuvante, di seguito riportata:

- 0%= Risposta patologica completa. Assenza di cellule neoplastiche vitali in tutte le sezioni istologiche esaminate;
- 1-10%= cellule tumorali isolate o piccoli gruppi di cellule neoplastiche;
- 11-50%= significativa riduzione della massa neoplastica che rappresenta meno del 50% del volume tumorale iniziale;
- >50%= minima risposta patologica.

Altri parametri da riportare sono:

- prevalenza o meno della fibrosi
- aree di necrosi
- presenza di muco
- tipo di crescita della lesione (espansiva o infiltrativa)
- presenza di una pseudocapsula
- invasione vascolare
- invasione perineurale

Alterazioni del tessuto epatico non neoplastico

- percentuale di steatosi
  0= assente
  1=lieve (<33%)
  2= moderata (33-66%)
  3= severa (> 66%)
- fibrosi centrolobulare e perisinusoidale
- iperplasia rigenerativa nodulare
- dilatazione sinusoidale
- necrosi
- emorragia

CAMPIONAMENTO DELLE METASTASI PATICHE

Per la valutazione del TRG è necessario che le lesioni siano campionate estesamente secondo il seguente schema:

- I noduli con diametro < di 2cm devono essere inclusi completamente con sezioni seriate di mm 5;
- I noduli fra 2 e 5 cm devono essere campionati garantendo una ricostruzione planare dell'intera lesione (fig. 1)
- I noduli >5 cm devono essere campionati con sezioni ogni cm prelevando tessuto dal centro e dalla periferia della lesione.

Inoltre è opportuno effettuare anche dei prelievi del tessuto epatico non neoplastico in sede peritumorale e se possibile a distanza.

Inoltre nel referto devono essere riportati il numero delle lesioni, la loro dimensione e la distanza delle lesioni dai margini di exeresi chirurgica

CCR metastatico (TNM Stadio IV)

A) 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.

B) 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 (vedi sezione oncologia)

Raccomandazioni e suggerimenti

La processazione del campione cito-istologico e le metodiche di analisi molecolare da utilizzare devono essere conformi alle raccomandazioni edite da AIOM-SIAPEC-IAP.

In considerazione dell'alta concordanza fra le mutazioni riscontrate nei tumori primitivi e nelle corrispondenti metastasi, la determinazione dello stato mutazionale di RAS può essere eseguita indifferentemente su tessuto tumorale primitivo ometastatico.

Per contrarre i tempi di refertazione molecolare (a garanzia di una rapida inclusione dei pazienti in adeguati percorsi terapeutici) è consigliabile iniziare la caratterizzazione mutazionale per i geni RAS e BRAF parallelamente alla valutazione isto-morfologica. Tale indicazione può essere estesa ai CCR Stadio III, ove sia presente richiesta esplicita da parte dell'oncologo/medico curante.

ALLEGATO 10: REGIMI TERAPEUTICI STANDARD PER I CARCINOMI DEL COLON E DEL RETTO

Terapia della fase adiuvante

Stadio II ad alto rischio		Capecitabina in monoterapia 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli	
		XELOX Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14	q21d per 8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/mq ev g1	q14d per 12 cicli
Stadio III		**XELOX** (prima scelta) Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 e Capecitabina 2000 mg/mq per os gg 1-14	q21d per 8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/mq ev g1	q14d per 12 cicli
	Pazienti vulnerabili o controindicazioni ad oxaliplatino	**Capecitabina in monoterapia** 2500 mg/mq per os g 1-14 q21d per 8 cicli	

Terapia della fase metastatica

Linea di terapia	**Stato mutazionale**		
	RAS/BRAF WT	**RAS mutati**	**BRAF mutati**
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2	**mFOLFOX6 o FOLFIRI +/-**	

Opzioni prima linea*	ev q7d	**Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	**FOLFOXIRI +/- Bevacizumab** (+/- Bevacizumab 5 mg/kg ev q1
	mFOLFOX6 +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d		
	mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	**XELOX +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7.5 mg/kg ev g1 q21d	
	XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	**FOLFOXIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFOXIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d		
	Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	**Pz anziani o fragili: CAPECITABINA (o De Gramont) +/- Beva** Bevacizumab 7.5 mg/kg ev d1 q21d	-
Opzioni seconda linea*	**mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	**mFOLFOX6 o FOLFIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg ev d1 q14d	
	FOLFIRI +/- Aflibercept Aflibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	**FOLFIRI +/- Aflibercept** Aflibercept 4 mg/kg ev g1 q14d	
	FOLFIRI +/- panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev d1 q14d		
	FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m2 ev g1 dose da carico, poi 250 mg/m2 ev q7d		

Opzioni terza linea	**Cetuximab +/- Irinotecan** Cetuximab 400 mg/m2 ev g1, e poi 250 mg/m2 ev q14d Irinotecan 180 mg/mq g1 q14d	**Regorafenib** 160 mg/dieperos gg1-21 q28d	Trifluridine/Tipiracil 35 mg/mqos due volte al giorno 1-5, 8-12 ogni 4 settimane	**
	Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev q14d			
Opzioni oltre III linea	**Regorafenib** 160 mg/die per os gg1-21 q28d	Trifluridine/Tipiracil 35 mg/mqos due volte al giorno 1-5, 8-12 ogni 4 settimane	**	

AFLIBERCEPT (+ FOLFIRI)

In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti entro 6 mesi dalla fine del trattamento (I lin moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti)

In pazienti pretrattati con chemioterapia adiuvante oxaliplatin-based e ricaduti tra 6 e 12 mesi dalla fine del trattamento (I lin non raccomandato (previsto utilizzo in meno del 10 % dei pazienti)

In pazienti pretrattati con chemioterapia di I linea oxaliplatinbased +/- bevacizumab (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 30- 60% dei pazienti)

BEVACIZUMAB oltre la progressione (+ FOLFIRI/FOLFOX)

In pazienti pre-tratttati con FOLFOX/FOLFIRI + bevacizumab (II° linea): moderatamente raccomandato (previsto utilizzo nel 60% dei pazienti)

*Schedule di chemioterapia utilizzate:

XELOX (prima scelta)

Oxaliplatino 130 mg/mqg1e q21d per 8 cicli Capecitabina 2000 mg/mq gg 1-14

mFOLFOX6

Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1,

5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, q14d per 12 cicli

5FU 2400 mg/mq in i.c. di 46 h g1 e

Acido folinico 200 mg/mq g1

FOLFIRI

Irinotecan 180 mg/m2 ev g1,

5-FU 400 mg/m2 ev bolo g1,q14d per 12 cicli

5FU 2400 mg/m2 evi.c. 46 h g1 e

Acido folinico 200 mg/m2 ev

FOLFOXIRI

Irinotecan 165 mg/m2 ev g1,

Oxaliplatino 85 mg/m2evg1,q14d per 8-12 cicli

Leucovorin 200 mg/m2 ev g1e

5-FU 3200 mg/m2 i.c. in 48 h g1-2

Capecitabina in monoterapia 2000-2500 mg/mq g 1-14 q21d per 8 cicli o fino a progressione o tossicità

DE GRAMONT

5-FU 400 mg/m2 ev bolog1,

5FU 2400 mg/m2 evi.c. 46 h g1 e q14d per 12 cicli o fino a progressione o tossicità

Acido folinico 200 mg/m2 ev

** Inserimento in trial clinico

PDTA COLON RETTO
ADDENDUM 2020

Fase due emergenza Covid 19 - Endoscopia Digestiva

La partenza della fase due della emergenza Covid 19 impone che i servizi di endoscopia digestiva subiscano delle sostanziali modifiche per quanto riguarda gli aspetti organizzativi.

L'attività endoscopica, come è noto, comporta un aumentato rischio di diffondere l'infezione a causa della trasmissione mediante droplets e anche della possibile trasmissione oro-fecale.

La contaminazione ben documentata mediante procedure generanti aerosol rende le procedure endoscopiche alte (esofagogastroduodenoscopia (EGDS), colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) ad alto rischio di trasmissione (documento FISMAD/COVID, www.fismad.it) agli operatori sanitari.

La presenza di virus nelle feci per diversi giorni, anche dopo negativizzazione dei tamponi, rende la possibile trasmissione oro-fecale ipotizzabile durante l'esecuzione della colonscopia.

Fatte queste premesse, anche in questa fase della pandemia di COVID-19 tutti i pazienti saranno considerati ad alto rischio di infezione da COVID-19 con conseguenti misure adeguate a proteggere gli operatori sanitari.

Si continuerà pertanto ad effettuare le procedure già implementate durante la fase 1 quando venivano effettuati unicamente le procedure CUP con codice U e B, i pazienti ricoverati ed i pazienti nella fase 2 (endoscopica) del programma di screening per la prevenzione del carcinoma del colon retto.

I seguenti punti descrivono le procedure attualmente implementate:

- Pre triage telefonico Covid 19. Misurazione della temperatura e compilazione sottoscritta di apposita modulistica (questionario Covid 19 e consenso informato) il giorno dell'esame. Il paziente arriva già fornito di guanti in lattice e mascherina chirurgica. In caso contrario vengono fornite dal servizio.
- Nessun accompagnatore sosta in sala di attesa o entra nel servizio salvo i casi previsti per i pazienti affetti da invalidità fisica o psichica, minori ecc.
- Viene mantenuta distanza di sicurezza al front office della accettazione per la presenza di vetro protettivo con passacarte.
- I pazienti tolgono la mascherina chirurgica subito prima dell'esame endoscopico in sala se esame del tratto superiore. La mantengono per esami del tratto inferiore se saturazione O2 lo consente. La mantengono al termine della procedura indossandola per tutto il tempo che trascorreranno in endoscopia dopo l'esame (solitamente 15 minuti salvo eventuali complicanze).
- Personale in sala endoscopica (sia infermieristico che medico endo e anestesiologico se presente) indossa mascherina FFP2/FFP3 senza cambiarla per la durata di un turno (mascherina chirurgica sopra alla FFP2/FFP3). Indossa anche DPI (doppio guanto, sovra camice idrorepellente,

occhiali/casco, cuffia). Le modalità di vestizione e svestizione seguono le linee guida emanate dalla Direzione Medica di Presidio tramite tutorial sotto forma di filmato esplicativo.

- Il reprocessing degli strumenti avviene attraverso l'utilizzo di lava endoscopi automatica a base di acido peracetico e detergenti enzimatici e lo stoccaggio degli strumenti avviene in apposito armadio con vasche ognuna delle quali contiene uno strumento endoscopico continuamente monitorato. Anche il trasporto degli strumenti avviene tramite le dette vasche.
- La sala endoscopica viene sanificata tra un esame e l'altro dal personale OSS.
- Dopo 14 giorni ogni paziente viene richiamato per accertarsi delle condizioni di salute (eventuale comparsa di febbre e sintomi respiratori)

Le differenze sostanziali rispetto al periodo pre-pandemia Covid 19 sono pertanto evidenti e provocano una dilatazione dei tempi occorrenti a ciascun esame legata alla necessità di adeguato pre-triage anamnestico, alle procedure di vestizione e svestizione (cambio guanti e mascherina chirurgica, sanificazione delle mani e cambio del camice monouso tra una procedura e l'altra).

Inoltre, bisogna adeguare gli accessi all'obbligo di garantire il necessario distanziamento interpersonale di almeno due metri nella sala di attesa che, voglio ricordare, è utilizzata anche dai pazienti dell'adiacente reparto di oculistica. Per tale motivo dovrà essere utilizzato un posto a sedere ogni tre indicando in maniera chiara con opportuna segnaletica i posti non disponibili.

Raccomandazioni per la gestione dei pazienti oncologici e onco-ematologici in corso di emergenza da COVID-19

Le presenti raccomandazioni sono redatte, in base alle direttive del Comitato Tecnico Scientifico della Protezione Civile e delle Associazioni nazionali oncologiche, nell'ambito della situazione emergenziale causata dal SARS-CoV-2.
I pazienti affetti da patologie oncologiche e/o onco-ematologiche, a causa dell'immunosoppressione legata alle terapie, sono particolarmente a rischio, sia per quanto riguarda la morbilità che la letalità correlate ad infezioni da virus respiratori [1], tra i quali il SARS-CoV-2 [2]. Per quanto riguarda quest'ultimo, sebbene i dati al momento siano limitati, sembra che i pazienti onco-ematologici, siano da un lato esposti a maggior rischio di contrarre l'infezione, e dall'altro a manifestare un andamento più severo della patologia [2]. All'interno di questo gruppo di pazienti un ulteriore fattore di rischio è rappresentato dall'aver ricevuto, nel mese precedente all'infezione, trattamenti chemioterapici e/o chirurgici.
Partendo da questo background, si sono formulate le seguenti indicazioni:

1) Da un punto di vista operativo è utile dividere i pazienti oncologici/oncoematologici in 2 gruppi:

a) ***I pazienti che hanno completato il percorso terapeutico*** (cosiddetti pazienti off-therapy);
b) ***I pazienti ancora in trattamento***. A loro volta suddivisi in:

i) Pazienti in trattamento (citostatico, radiante e chirurgia maggiore), a maggiore rischio di complicanze infettive.
ii) Pazienti in trattamento immunoterapico.

2) Per tutti i pazienti: (a), (bi) e (bii) si raccomandano le seguenti norme igieniche: a) evitare, ove possibile, luoghi affollati; b) indossare la mascherina (di comune uso, quali quelle chirurgiche) fuori dal domicilio, in particolare quando si rendano necessarie visite in ospedale per visite, esami e/o trattamenti; c) eseguire un'accurata e frequente igiene delle mani (si vedano anche le indicazioni dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) sul lavaggio delle mani); d) evitare le visite al proprio domicilio da parte di familiari o amici con sintomi respiratori e/o provenienti da aree a rischio; e) al fine di evitare contagi in ambito lavorativo si suggerisce di mantenere una distanza di almeno un metro (meglio anche due) dai colleghi che presentino sintomi respiratori, invitandoli ad indossare una mascherina.

3) Per i pazienti: (bi) e (bii) si raccomanda alle Autorità Sanitarie Locali di identificare e applicare quanto più rapidamente possibile le modalità necessarie a garantire i trattamenti oncologici necessari in modo che non venga negativamente influenzata la prognosi della patologia in trattamento.

4) Si raccomanda alle strutture sanitarie presenti nel Paese di identificare e istituire percorsi e spazi (es. sale di attesa) dedicati ai pazienti in oggetto.

5) Si raccomanda a tutto il personale sanitario di indossare gli appositi dispositivi di protezione individuale (DPI) (es. mascherine chirurgiche).

6) Si raccomanda, infine, di individuare specifiche strategie per garantire il percorso diagnostico-terapeutico già avviato per i pazienti in caso di potenziale esposizione di un soggetto oncologico a soggetti contagiati da SARS-CoV-2.

7) Per i pazienti: (a) Si raccomanda di posticipare, laddove possibile e in accordo con gli specialisti del settore che hanno in carico il paziente, i controlli di follow-up, in modo da limitare al massimo la frequentazione delle strutture sanitarie (sia per limitare il rischio di esposizione a SARS-CoV-2, sia per ridurre la mole di lavoro di strutture già in parte sovraccariche).

Modulazione delle attività in Oncologia durante il Covid-19.

INDICAZIONE PAZIENTI IN TRATTAMENTO ATTIVO:
Va garantita la continuità e la tempestività dei trattamenti antineoplastici, occorre prestare ancora maggiore attenzione alle valutazioni che vengono già normalmente eseguite in oncologia, considerando caso per caso anche la possibilità di rinvio di un trattamento, in base alle caratteristiche biologiche del tumore , al quadro clinico del paziente e ai potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19.

VISITE AMBULATORIALI:

Si ritiene indicato rinviare le attività ambulatoriali di follow-up per i pazienti liberi da malattia (es. follow-up a 612 mesi), prevedendo un triage telefonico e/o telematico dei pazienti programmati e confermando le visite ambulatoriali ritenute non differibili per necessità cliniche.

ACCESSO DEGLI ACCOMPAGNATORI:
Al fine di evitare il sovraffollamento nelle sale di attesa, nelle aree di stazionamento e nei locali in cui viene effettuato il trattamento chemioterapico e al fine di garantire la distanza di sicurezza tra le persone di almeno 1 metro (raccomandata dal DPCM dell'8 marzo), non è consentito l'accesso degli accompagnatori nelle sale in cui viene somministrata la terapia e all'interno degli ambulatori, salvo situazioni espressamente autorizzate dal medico. Gli stessi accompagnatori non devono sostare nelle sale di attesa ma utilizzare gli spazi all'aperto. Per i pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria può essere prevista, per un tempo limitato la presenza di un unico accompagnatore dopo autorizzazione specifica. Si ricorda per i residenti al di fuori del comune in cui è sito l'Ospedale di tenere a disposizione il documento di autocertificazione ai fini di giustificare gli spostamenti.

UTILIZZO DPI:
Appare ragionevole l'utilizzo in via precauzionale della mascherina chirurgica sia per gli operatori sanitari che per i pazienti oncologici e relativi accompagnatori. Per gli operatori sanitari è consigliato l'uso di guanti. Si auspica laddove disponibili una protezione con mascherine FFP2-FFP3 per garantire una cintura di sicurezza intorno ai pazienti oncologici in trattamento che sono più fragili e più esposti a rischio di contagio.

ACCESSO ALLE AREE DI DAY SERVICE/DAY HOSPITAL E DELLE DEGENZA DELLE STRUTTURE DI ONCOLOGIA:
E' fatto assoluto divieto di accedere al Day Service / Day Hospital e alla Degenza delle Strutture di Oncologia in caso di febbre e/o sintomi respiratori (tosse, mal di gola, difficoltà respiratoria) senza aver prima effettuato una valutazione con personale medico e/o infermieristico. I pazienti oncologici con i sopracitati sintomi a domicilio devono contattare telefonicamente il personale sanitario prima di accedere alla struttura di oncologia.

Bibliografia:

1. El Ramahi, R. and A. Freifeld, Epidemiology, Diagnosis, Treatment, and Prevention of Influenza Infection in Oncology Patients. J Oncol Pract, 2019. 15(4): p. 177-184.
2. Liang, W., et al., Cancer patients in SARS-CoV-2 infection: a nationwide analysis in China. Lancet Oncol, 2020.
3. Available from: https://www.cdc.gov/flu/highrisk/cancer.htm.