D.A. n. 112/2021

**REPUBBLICA ITALIANA**
Regione Siciliana

**ASSESSORATO DELLA SALUTE**
L'ASSESSORE

***"Approvazione del Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente affetto da carcinoma del colon retto nella Regione Siciliana"***

**Visto** lo Statuto della Regione Siciliana;

**Visto** il Decreto Legislativo 30 dicembre 1992, n.502 e s.m.i.;

**Vista** la Legge Regionale 14 aprile 2009, n. 5, recante "Norme per il riordino del Servizio Sanitario Regionale";

**Visto** il Piano Regionale della Salute 2011-2013;

**Visto** il Decreto Legge 13 settembre 2012, convertito con la legge 8 novembre 2012, n. 189 recante: «Disposizioni urgenti per promuovere lo sviluppo del Paese mediante un più alto livello di tutela della salute.»;

**Vista** la Legge Regionale 12 agosto 2014, art. 68, comma 4 inerente l'obbligo di pubblicazione dei decreti assessoriali sul sito internet della Regione Siciliana

**Vista** l'intesa, Rep. 144/CSR del 30 ottobre 2014, tra il Governo, le Regioni, le Province autonome di Trento e Bolzano sul "Documento tecnico di indirizzo per ridurre il burden del cancro – anni 2014-2016" (Piano Oncologico Nazionale 2014/2016);

**Visto** il Decreto Assessoriale 11 novembre 2014 recante "Organizzazione della Rete Oncologica Siciliana Re.O.S.";

**Visto** il Decreto Ministeriale 2 aprile 2015, n. 70 recante "Regolamento recante definizione degli standard qualitativi, strutturali, tecnologici e quantitativi relativi all'assistenza ospedaliera";

**Visto** il Decreto Assessoriale 1 luglio 2015, n. 1181 di recepimento del predetto D.M. n.70/2015;

**Viste** le risultanze del progetto denominato "DMO in oncologia" avviato nel 2016, con il supporto di Business Integration Partners, che ha visto la costituzione di un gruppo tecnico di lavoro finalizzato a individuate le priorità di intervento per l'ottimizzazione e l'efficientamento del percorso del paziente con carcinoma del colon-retto;

**Visto** il Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 di definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'art.1 comma7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502;

**Visto** il Decreto Assessoriale 11 gennaio 2019 n. 22 e s.m.i. recante "Adeguamento della rete

ospedaliera al D.M. 2 aprile 2015, n. 70;

**Vista** la nota prot. n. 51303 del 21 giugno 2019 con la quale l'Assessorato ha autorizzato la prosecuzione del progetto sopra citato dando mandato al tavolo tecnico, ricostituito con nota prot. n. 58639 del 19.07.2019 e s.m.i., di definire un Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente affetto da carcinoma del colon-retto nella Regione Siciliana;

**Visto** il D.A. n. 1027 del 12 novembre 2020 con il quale è stato recepito il Piano Nazionale di Prevenzione 2020-25;

**Vista** l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano del 17 aprile 2019 recante "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale";

**Visto** il D.A. n. 1835 del 20 settembre 2019 con il quale è stata recepita la sopra citata Intesa del 17 aprile 2019 e costituito il Coordinamento Regionale della Rete Oncologica Siciliana;

**Considerato** che tra i compiti della Commissione Regionale di cui al sopra citato D.A. n.1835/2019 vi era, tra gli altri, quello di definire i PDTA oncologici;

**Visto** il documento, elaborato dal gruppo di lavoro preposto e ratificato dal Coordinamento Regionale della Rete Oncologica;

**Ritenuto** altresì di dover individuare, con successivo provvedimento, le strutture specialistiche pubbliche e private accreditate che possiederanno i requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali, tecnologici e di attività per realizzare il PDTA oggetto di approvazione, in coerenza con le previsioni dell'Intesa Stato-Regioni del 17 aprile 2019 e sulla scorta di una check-list che verrà somministrata a tutte le strutture sanitarie;

**Vista** la check-list da somministrare alle strutture sanitarie, approvata nella riunione del Coordinamento della REOS del 26 novembre 2020;

**Ritenuto**, al fine di garantire l'erogazione delle cure in condizioni di appropriatezza, efficacia, efficienza, equità, qualità e sicurezza, di dover adottare il sopra citato PDTA;

**DECRETA**

**ART. 1**

Per le motivazioni citate in premessa, è approvato il Percorso Diagnostico Terapeutico e Assistenziale (PDTA) per la gestione del paziente affetto da carcinoma del colon-retto nella Regione Siciliana, allegato al presente decreto e che ne costituisce parte integrante.

**ART. 2**

Con successivo provvedimento saranno individuate le strutture specialistiche pubbliche e private accreditate che possiederanno i requisiti minimi organizzativi, strutturali, professionali, tecnologici e di attività per realizzare il PDTA oggetto di approvazione, in coerenza con le previsioni dell'Intesa Stato-Regioni del 17 aprile 2019 e sulla scorta di una check-list che verrà somministrata a tutte le strutture sanitarie.

**ART. 3**

Le previsioni contenute nel presente PDTA saranno soggette a revisione biennale alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

Il presente decreto viene trasmesso al Responsabile del procedimento di pubblicazione dei contenuti sul sito istituzionale di questo Assessorato ai fini dell'assolvimento dell'obbligo di pubblicazione e alla Gazzetta Ufficiale della Regione Siciliana per la pubblicazione.

Palermo, 18. 02. 2021

REGIONE SICILIANA Assessorato della Salute

L'Assessore
Avv. Ruggero Razza

Allegato al D.A. n. 112 del 18·02·2021

Regione Siciliana

*ASSESSORATO DELLA SALUTE*

# Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale per la Gestione del Paziente Affetto da **Carcinoma del Colon Retto** nella Regione Siciliana

***INDICE***


OBIETTIVI E METODOLOGIA ..... - 4 -

*PREMESSA* ..... - 4 -

*GRUPPO DI LAVORO MULTIDISCIPLINARE* ..... - 5 -

*DESTINATARI DEL DOCUMENTO* ..... - 5 -

*APPROCCIO E METODOLOGIA* ..... - 5 -

EPIDEMIOLOGIA ..... - 7 -

RETE ONCOLOGICA IN SICILIA ..... - 10 -

GESTIONE ATTUALE DEL PAZIENTE ..... - 11 -

*RISULTATI DMO 2016* ..... - 11 -

LA GESTIONE ATTESA DEL PAZIENTE ..... - 12 -

*PREVENZIONE SECONDARIA* ..... - 12 -

*FASE DIAGNOSI E STADIAZIONE* ..... - 12 -

*FASE TRATTAMENTO* ..... - 22 -

*Paziente con carcinoma del colon resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile* ..... - 22 -

*Paziente con carcinoma del colon metastatico non resecabile* ..... - 22 -

*Paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico* ..... - 25 -

*Paziente con carcinoma del colon metastatico* ..... - 25 -

*La caratterizzazione molecolare nella pratica clinica* ..... - 30 -

*Paziente con carcinoma del retto intraperitoneale resecabile* ..... - 39 -

*Paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato* ..... - 42 -

*FASE FOLLOW UP* ..... - 46 -

*Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico* ..... - 46 -6 -

*Paziente con carcinoma del retto (Stadio cT1-2 N0)* ..... - 49 -

*Paziente con carcinoma del retto (Stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4)* ..... - 49 -9 -

*SUPPORTO PSICONCOLOGICO* ..... - 54 -

INDICATORI DI PERFORMANCE DEL NUOVO PERCORSO ..... - 56 -

GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN CORSO DI EMERGENZA SANITARIA DA PATOLOGIE INFETTIVE ..... - 57 -

ALLEGATI ..... - 60 -

*SPECIFICA TECNICA ALGORITMI DI CALCOLO DEGLI INDICATORI DI PERFORMANCE* ..... - 60 -

*SCHEDA PSICO-ONCOLOGICA MULTIDIMENSIONALE* ..... - 64 -

*BIBLIOGRAFIA* ..... - 64 -

*ELENCO ACRONIMI* ..... - 70 -

## INDICE DELLE FIGURE


***Figura 1.*** *Distribuzione dei tassi standardizzati diretti di incidenza nelle regioni italiane (fonte HFA 2018)* ..... - 8 -
***Figura 2.*** *Distribuzione spaziale degli SMR per distretto di residenza. Cartina di sinistra distribuzione per gli Uomini, cartina di destra per le donne* ..... - 9 -
***Figura 3.*** *Flow chart fase diagnosi paziente asintomatico e sintomatico* ..... - 14 -
***Figura 4.*** *Flow chart fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del colon e del retto intraperitoneale* ..... - 17 -
***Figura 5.*** *Flow chart fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del retto extraperitoneale* ..... - 20 -
***Figura 6.*** *Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del colon metastatico potenzialmente resecabile e non resecabile* ..... - 23 -
***Figura 7.*** *Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico e metastatico* . - 27 -
***Figura 8.*** *Flow chart applicazioni della biopsia liquida nella fase trattamento del paziente con carcinoma del colon retto metastatico* ..... - 37 -
***Figura 9.*** *Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del retto intraperitoneale resecabile* ..... - 40 -
***Figura 10.*** *Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato* - 43 -
***Figura 11.*** *Flow chart fase follow up paziente con carcinoma del colon libero da malattia e non metastatico* ..... - 47 -
***Figura 12.*** *Flow chart fase follow up paziente con carcinoma del retto (Stadio cT1-2 N0)* ..... - 50 -
***Figura 13.*** *Flow chart fase follow up paziente con carcinoma del retto (stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4)* ..... - 52 -


## INDICE DELLE TABELLE


***Tabella 1.*** *Incidenza Nazionale del Carcinoma del Colon Retto tra uomini e donne* ..... - 7 -
***Tabella 2.*** *Incidenza e prevalenza per tumore del Colon Retto (Banca Dati Registri Tumori della Sicilia 2019)* ..... - 7 -
***Tabella 3.*** *Elaborazione DASOE su base dati ReNCaM 2010-2018* ..... - 8 -
***Tabella 4.*** *Sintesi dei risultati del Progetto DMO 2016* ..... - 11 -
***Tabella 5.*** *Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione utente asintomatico e paziente sintomatico* ..... - 15 -
***Tabella 6.*** *Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del colon e del retto intraperitoneale* ..... - 18 -
***Tabella 7.*** *Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del retto extraperitoneale* ..... - 21 -
***Tabella 8.*** *Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del colon potenzialmente resecabile e non resecabile* ..... - 24 -
***Tabella 9.*** *Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del colon operabile non metastatico e metastatico* ..... - 28 -
***Tabella 10.*** *Raccomandazioni DPD* ..... - 29 -
***Tabella 11.*** *Raccomandazioni UGT* ..... - 29 -
***Tabella 12.*** *Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma colon retto metastatico* ..... - 38 -
***Tabella 13.*** *Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del retto intraperitoneale resecabile* ..... - 41 -
***Tabella 14.*** *Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato* ..... - 44 -
***Tabella 15.****Descrizione sintetica fase followup paziente con carcinoma del colon libero da malattia e nonmetastatico-48*
***Tabella 16.*** *Descrizione sintetica fase follow up paziente con carcinoma del retto (Stadio cT1-2 N0)* ..... - 51 -
***Tabella 17.*** *Descrizione sintetica fase follow up paziente con carcinoma del retto (stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4)* ..... - 53 -
***Tabella 18.*** *Indicatori di performance fase trattamento* ..... - 56 -
***Tabella 19.*** *Raccomandazioni per la gestione del paziente oncologico in emergenza sanitaria da patologie infettive* - 57 -
***Tabella 20.*** *Identificazione coorte pazienti con carcinoma del colon retto* ..... - 60 -
***Tabella 21.*** *Dettaglio tecnico struttura indicatori di performance fase trattamento* ..... - 60 -
***Tabella 22.*** *Interventi chirurgici pazienti con carcinoma del colon retto (maggiori e minori radicali)* ..... - 62 -
***Tabella 23.*** *Interventi chirurgici pazienti con carcinoma del colon retto (palliativi)* ..... - 63 -

## OBIETTIVI E METODOLOGIA

### Premessa

Nel 2016 la Regione Siciliana ha partecipato al Progetto DMO in Oncologia – Disease Management Organization (DMO), che ha permesso l'analisi del percorso dei pazienti con Carcinoma del Colon Retto (CCR), approfondendo gli elementi clinici, organizzativi ed economici.

Grazie al Progetto DMO, sono stati alimentati oltre 30 Key Performance Indicators (KPI) del percorso dei pazienti con CCR e sono state individuate priorità di intervento per l'ottimizzazione e l'efficientamento del percorso stesso.

A conclusione dei lavori il gruppo regionale ha auspicato che le raccomandazioni venissero formalizzate in un PDTA regionale di patologia.

Nella più recente Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano (Atto n. 59, 17 Aprile 2019), sono state revisionate le Linee Guida e le raccomandazioni per la strutturazione della rete oncologica, che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale. Tra le principali raccomandazioni condivise per la strutturazione dei Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA) si annoverano:

- Definizione del percorso di riferimento sulla base delle Linee Guida;
- Costruzione di un gruppo multidisciplinare e multiprofessionale costruito ad hoc per sviluppare il PDTA;
- Definizione dell'ambito di applicazione del PDTA: diagnostico, terapeutico, riabilitativo;
- Definizione dei criteri di inclusione ed esclusione dei pazienti;
- Definizione della matrice delle attività (es. chi, come, quando e dove si sviluppa PDTA);
- Revisione e aggiornamento periodico del PDTA.

Il presente documento intende recepire le direttive Nazionali e coordinare le attività di presa in carico del paziente con CCR in Regione, con un protocollo di indirizzo operativo uniforme sul territorio regionale, in linea con le Linee Guida nazionali e internazionali e coerente con la realtà siciliana.

L'obiettivo del presente documento è quello di ottenere il migliore outcome clinico per il paziente con CCR, in un'ottica di appropriatezza ed efficienza del sistema e nel rispetto dalla sostenibilità del Servizio Sanitario Regionale (SSR).

L'ambito di applicazione del PDTA è la presa in carico del paziente con Carcinoma del Colon Retto (CCR).

Il presente documento, laddove prevede la visita cardioncologica, rinvia alle indicazioni contenute nel documento di indirizzo regionale "Percorso diagnostico terapeutico assistenziale in ambito cardio-oncologico" Decreto Assessoriale 921 del 23/05/2018 pubblicato nel Supplemento Ord. n.2 GURS n.25 dell'08.06.2018.

Si ipotizza un piano di aggiornamento del PDTA biennale, salvo evidenze di pratica clinica di tale importanza che richiedano una revisione straordinaria.

**Gruppo di Lavoro multidisciplinare**

**Coordinamento:** Servizio "Qualità, Governo Clinico e Centro Regionale per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente" DASOE

Dr. Roberto Bordonaro (Referente Scientifico) - UOC Oncologia Medica - ARNAS Garibaldi di Catania
Prof. Francesco Basile - UOC Chirurgia Generale - A.O.U. Policlinico V. Emanuele di Catania
Dr. Livio Blasi - UOC Oncologia Medica- ARNAS Civico-Di Cristina-Benfratelli di Palermo
Dr.ssa Giovanna Fantaci - Registro tumori - ASP di Trapani
Dr. Giovanni Licata - Psichiatra - ASP di Caltanissetta
Dr. Lorenzo Memeo - Servizio Anatomia Patologica - Istituto Oncologico del Mediterraneo di Viagrande
Prof. Stefano Pergolizzi - UOC Radioterapia - AOU Policlinico G. Martino di Messina
Prof. Antonio Russo - UOC Oncologia Medica - AOU Policlinico P. Giaccone di Palermo
Dr.ssa Daniela Sambataro - UOC Oncologia Medica - ARANS Garibaldi di Catania

**Per l'Assessorato**
Dr. Sergio Buffa - Area - "Flussi Informativi - Statistiche- Monitoraggi" - DPS
Dr.ssa Lucia Li Sacchi - Servizio "Programmazione Ospedaliera"- DPS
Dr. Stefano Campo - Servizio "Programmazione Ospedaliera" - DPS
Dr. Pasquale Cananzi - Servizio "Farmaceutica"- DPS
Dr. Giovanni De Luca - Servizio "Qualità, Governo Clinico e Centro Regionale per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente"- DASOE
Dr. Giuseppe Murolo - Servizio " Qualità, Governo Clinico e Centro Regionale per la gestione del rischio sanitario e la sicurezza del paziente" - DASOE
Dr. Salvatore Scondotto – "Servizio Sorveglianza ed Epidemiologia Valutativa"- DASOE

Hanno, inoltre, collaborato il Dott.Jean Marie Franzini, Dott.ssa Silvia Allodi e la Dott.ssa Fabiana Ariemma di Bip Life Sciences.

**Destinatari del documento**
Il presente documento è rivolto prioritariamente a:

- Direzioni Sanitarie delle Aziende Sanitarie del SSR;
- Medici Specialisti ed Infermieri delle UO di Oncologia, Medicina Interna, Chirurgia Oncologica, Radioterapia Oncologica;
- Medici Specialisti del territorio;
- Medici di Medicina Generale;
- Associazioni Pazienti del territorio.

**Approccio e Metodologia**

Il percorso di definizione del seguente PDTA si è articolato in tre fasi:

- Analisi quali-quantitativa dell'attuale percorso del paziente in Regione Siciliana;
- Discussione plenaria con il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per identificare le attuali criticità del percorso e gli spazi di ottimizzazione;
- Stesura descrittiva del PDTA.

Nella prima fase di analisi sono stati individuati gli elementi caratterizzanti il percorso paziente, attraverso:

- Una revisione delle Linee Guida (LG) di patologia e dei PDTA già disponibili in Regione;

- Una serie di interviste strutturate ai diversi referenti clinici e della programmazione;
- Una fotografia quantitativa basata sui flussi amministrativi regionali (Scheda di Dimissione Ospedaliera - SDO, prescrizioni ambulatoriali, consumi farmaceutici, prestazioni riabilitative).

Nella seconda fase, i risultati delle analisi svolte (dettaglio nel capitolo "La gestione Attuale del Paziente") sono stati condivisi, in una riunione del gruppo di lavoro,organizzata al fine di stimolare un dibattito sulle criticità emerse nell'attuale gestione del paziente e per definire il percorso ottimale di presa in carico nel territorio siciliano.

Il PDTA elaborato dal gruppo di lavoro è formalizzato nel presente documento. Una sezione descrittiva anticipa le flow chart, rappresentazione del percorso nelle attività e negli snodi decisionali chiave, e una tabella di sintesi dove sono raccolte le informazioni principali: quale attività, a che paziente è rivolta, chi è responsabile, in quale setting si svolge, chi la programma e le tempistiche ottimale.

In attesa della strutturazione delle Reti specialistiche multidisciplinari, il presente PDTA rimanda ai cd. Centri Specialistici, che hanno dotazione tecnologica e professionisti formati per la presa in carico multidisciplinare della patologa, alcune fasi del percorso ad alta specializzazione, e agli altri centri e professionisti operati sul territorio regionale le attività complementari per la cura e l'assistenza del paziente.

## EPIDEMIOLOGIA

Il tumore del colon-retto si colloca, con 3.426 casi medi annui, al secondo posto per frequenza fra i tumori maggiormente diagnosticati nella popolazione siciliana, rappresentandone il 14,1% del totale (fonte: Banca Dati dei Registri Tumori della Sicilia, 2019). Inoltre, si stimano 25.000 uomini e donne con pregressa diagnosi di tumore del colon-retto pari a circa il 13,0% di tutti i casi di tumore. Tale numero è in continua crescita per svariati fattori tra i quali l'invecchiamento della popolazione, la diffusione dei fattori di rischio e l'anticipazione diagnostica attraverso i programmi di screening.

Si tratta della terza sede tumorale di incidenza in ordine di frequenza con il 14,3% fra gli uomini e della seconda sede tumorale fra le donne con il 13,9% (**Tabella 1**).

**Tabella 1.**Incidenza Nazionale del Carcinoma del Colon Retto tra uomini e donne

| | UOMINI | | DONNE | |
|---|---|---|---|---|
| RANGO | ITALIA | SICILIA | ITALIA | SICILIA |
| 1° | Prostata, 19% | Prostata, 17% | Mammella, 30% | Mammella, 31% |
| 2° | Polmone, 15% | Polmone, 16% | Colon-retto, 12% | Colon-retto, 14% |
| 3° | Colon-retto, 14% | Colon-retto, 14% | Polmone, 12% | Tiroide, 6% |
| 4° | Vescica, 12% | Vescica, 14% | Tiroide, 5% | Polmone, 5% |
| 5° | Stomaco, 4% | Fegato e vie biliari, 4% | Corpo utero, 5% | Corpo utero, 5% |

Il colon rappresenta la sotto-sede più frequente con 2.365 casi/annui (69,0% del totale), mentre il retto con 1.062 casi contribuisce per il 31,0% del totale.

L'incidenza, espressa come tassi standardizzati, è più elevata tra gli uomini 53,7 x 100.000 abitanti(LC95% 52,5-55,1) che tra le donne, 37,1 x 100.000 abitanti(LC 95% 36,1-38,1). I tassi standardizzati per il tumore del colon sono circa il doppio di quelli del tumore del retto sia tra gli uomini (35,4 vs 18,4) che tra le donne (26,3 vs 10,8). A livello di ASP i tassi standardizzati più elevati si osservano, sia tra gli uomini (61,3 LC95% 55,9-67,0) che tra le donne (39,2 LC95% 37,2-41,3) a Ragusa; e più bassi ad Enna per entrambe i sessi (Uomini: 45,0 LC95% 39,0-51,7; Donne: 30,3 LC95% 25,7-35,5) (**Tabella 4**).

**Tabella 2.**Incidenza e prevalenza per tumore del Colon Retto(Banca Dati Registri Tumori della Sicilia 2019)

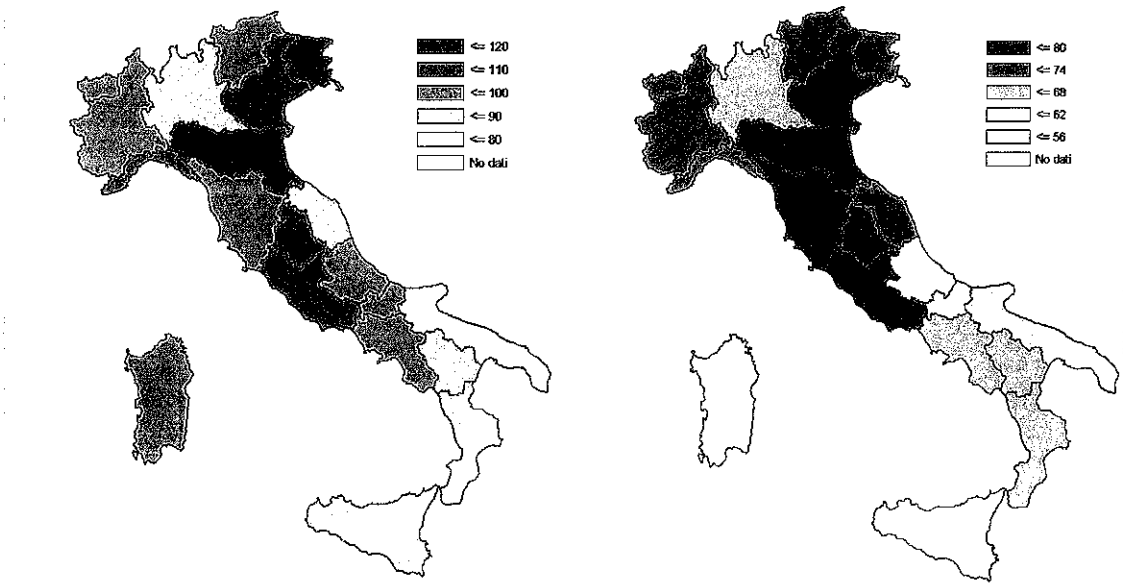
| | Uomini | | | | | Donne | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| AZIENDA SANITARIA | Numero medio annuale | ASR EU x100.000 | Intervalli di confidenza al 95% | | Casi prevalenti stimati con tassi AIRTUM | Numero medio annuale | ASR EU X100.000 | Intervalli di confidenza al 95% | | Casi prevalenti stimati con tassi AIRTUM |
| | | | Limite inferiore | Limite superiore | | | | Limite inferiore | Limite superiore | |
| *ASP 1 Agrigento* | 173,7 | 54,0 | 49,2 | 59,1 | 1168 | 139,3 | 37,4 | 33,5 | 41,5 | 1066 |
| *ASP 2 Caltanissetta* | 98,0 | 52,2 | 47,0 | 57,9 | 708 | 85,3 | 37,1 | 32,9 | 41,6 | 650 |
| *ASP 3 Catania* | 384,0 | 54,8 | 52,0 | 57,7 | 2832 | 340,3 | 38,5 | 36,3 | 40,7 | 2593 |
| *ASP 4 Enna* | 57,0 | 45,0 | 39,0 | 51,7 | 455 | 48,5 | 30,3 | 25,7 | 35,5 | 420 |
| *ASP 5 Messina* | 268,8 | 56,5 | 53,0 | 60,1 | 1671 | 203,0 | 34,9 | 32,4 | 37,7 | 1544 |
| *ASP 6 Palermo* | 454,3 | 54,3 | 51,8 | 57,0 | 3246 | 415,3 | 39,2 | 37,2 | 41,3 | 2986 |
| *ASP 7 Ragusa* | 130,8 | 61,3 | 55,9 | 67,0 | 828 | 101,3 | 40,3 | 36,2 | 44,9 | 735 |
| *ASP 8 Siracusa* | 140,8 | 50,1 | 46,0 | 54,6 | 1061 | 115,0 | 34,6 | 31,3 | 38,2 | 942 |
| *ASP 9 Trapani* | 142,7 | 46,0 | 41,6 | 50,8 | 1136 | 128,3 | 33,2 | 29,7 | 37,1 | 1035 |
| **REGIONE SICILIA** | **1849,8** | **53,7** | **52,5** | **55,1** | **13106** | **1576,2** | **37,1** | **36,1** | **38,1** | **11971** |

L'incidenza inizia a crescere a partire dalla terza decade e raggiunge il suo picco tra le fasce di età 75-79 e 80-84 anni.

La Sicilia inoltre mostra un trend in crescita con valori tendenzialmente più elevati a quelli per il Mezzogiorno.

Dal confronto dei tassi standardizzati diretti con il resto delle regioni italiane la Sicilia si colloca nella fascia medio-bassa di valori rispetto al Centro e al Nord per gli uomini e nella fascia bassa per le donne .

**Figura 1**. Distribuzione dei tassi standardizzati diretti di incidenza nelle regioni italiane (fonte HFA 2018)




I tumori maligni del colon-retto sono responsabili di una quota relativamente alta di decessi per tumori nella popolazione siciliana, soprattutto in alcune classi d'età.

Nel periodo analizzato si osserva un numero medio annuale di decessi pari a 1.623, di cui il 53,6% negli uomini e il 46,4% nelle donne (**Tabella 3**).

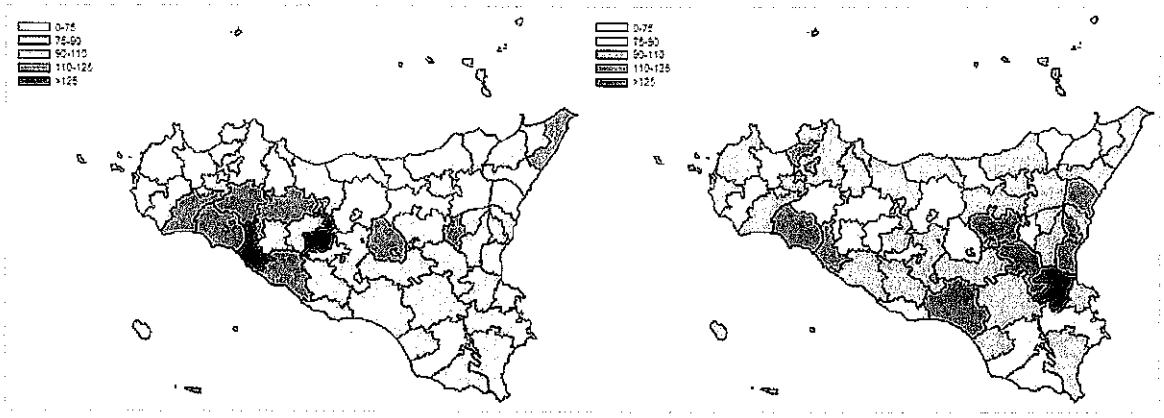
**Tabella 3.** Elaborazione DASOE su base dati ReNCaM 2010-2018

| AZIENDA SANITARIA | Uomini 2010-2018 | | | | | | Donne 2010-2018 | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Numero medio annuale di decessi | Tasso grezzo x 100.000 | Tasso standardizzato x 100.000 | SMR | Limite inferiore | Limite superiore | Numero medio annuale di decessi | Tasso grezzo x 100.000 | Tasso standardizzato x 100.000 | SMR | Limite inferiore | Limite superiore |
| ASP Agrigento | 88 | 41,4 | 24,1 | **109,3** | 101,9 | **117,2** | 65 | 28,8 | 14,0 | 95,3 | 87,7 | 103,3 |
| ASP Caltanissetta | 48 | 36,5 | 23,0 | 103,0 | 93,6 | 113,2 | 43 | 30,7 | 15,4 | 108,2 | 97,7 | 119,6 |
| ASP Catania | 184 | 34,4 | 23,1 | 104,4 | 99,4 | 109,6 | 171 | 30,1 | 15,6 | **111,9** | **106,3** | **117,6** |
| ASP Enna | 33 | 38,9 | 22,7 | 99,3 | 88,3 | 111,3 | 28 | 30,5 | 14,3 | 98,0 | 86,2 | 111,0 |
| ASP Messina | 125 | 40,5 | 23,6 | 103,8 | 97,9 | 110,1 | 103 | 30,8 | 13,6 | 95,1 | 89,0 | 101,4 |
| ASP Palermo | 199 | 32,6 | 21,2 | 95,6 | 91,2 | 100,1 | 181 | 27,7 | 14,2 | 98,8 | 94,1 | 103,7 |
| ASP Ragusa | 53 | 33,7 | 21,4 | 96,4 | 87,9 | 105,5 | 40 | 25,1 | 12,8 | **88,6** | **79,7** | **98,2** |
| ASP Siracusa | 66 | 33,1 | 21,0 | 94,4 | 86,9 | 102,3 | 56 | 27,5 | 13,9 | 96,5 | 90,1 | 107,5 |
| ASP Trapani | 75 | 35,6 | 20,6 | 92,6 | 85,8 | 99,9 | 65 | 29,4 | 13,7 | 94,2 | 86,8 | 102,1 |
| SICILIA | 870 | 35,6 | 22,3 | | | | 753 | 29,0 | 14,3 | | | |

I rapporti standardizzati di mortalità mostrano eccessi statisticamente significativi tra il genere maschile nella provincia di Agrigento, mentre tra il genere femminile eccessi significativi si registrano nella provincia di Catania.

L'analisi eseguita su base distrettuale evidenzia in entrambi i sessi eccessi significativamente più elevati rispetto all'atteso regionale nel distretto sanitario di Catania metropolitana. Tra i soli uomini si osservano eccessi più elevati nei distretti sanitari di Agrigento, Ribera e Messina; mentre tra le sole donne nei distretti di Gela e Lentini.

**Figura 2.** Distribuzione spaziale degli SMR per distretto di residenza. Cartina di sinistra distribuzione per gli Uomini, cartina di destra per le donne




Il tumore del colon retto determina ogni anno in Sicilia una media (triennio 2016-2018) di 4.205 ricoveri ospedalieri in regime ordinario e oltre il 3,0% in Day Hospital sia per gli uomini che per le donne.

Il 7,0% dei ricoveri, per uomini e donne, è effettuato in mobilità passiva (fuori regione) ed il 16,0% circa in province diverse da quella di residenza (fonte: Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico - DASOE).

## RETE ONCOLOGICA IN SICILIA

La crescente complessità dei bisogni sanitari che oggi difficilmente possono trovare risposta in un'unica Azienda Sanitaria, rende necessaria un'organizzazione in rete indispensabile per garantire una presa in carico globale del paziente fin dall'inizio del percorso terapeutico, attraverso un approccio integrato che vede come obiettivo la cura del paziente.

In ambito oncologico, l'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano del 17 aprile 2019 sul documento recante "Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post acuti con l'attività territoriale" ha di fatto sancito l'attivazione di un modello organizzativo che prevede l'approccio multidisciplinare con l'integrazione di differenti specialità in un Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) per la gestione clinica dei pazienti, la condivisione dei percorsi di cura, la precoce presa in carico e la garanzia dell'equità di accesso alle cure.

La Regione Siciliana, con il Decreto Assessoriale 20 settembre 2019, n. 1835 ha recepito la sopra citata Intesa e ha provveduto ad istituire un Coordinamento Regionale della Rete Oncologica con il compito di riorganizzare la Rete Oncologica Siciliana secondo le previsioni contenute nel documento allegato all'Intesa anzidetta.

Il PDTA sul tumore del colon retto servirà a garantire a tutti i pazienti affetti da questa patologia i trattamenti più efficaci e sicuri tenendo conto sia delle caratteristiche biologiche del tumore che dei bisogni del singolo paziente, per ottenere la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

## GESTIONE ATTUALE DEL PAZIENTE

### Risultati DMO 2016

Il Progetto DMO 2016 ha permesso di indentificare 3 leve di intervento prioritarie per la gestione del paziente con CCR nella Regione Siciliana. La **Tabella 4** riassume gli obiettivi e le indicazioni operative.

**Tabella 4.**Sintesi dei risultati del Progetto DMO 2016

| LEVA | OBIETTIVI | INDICAZIONI OPERATIVE |
|---|---|---|
| Aumentare la % di pazienti discussi dal MDT | Migliorare qualità esame diagnostico e della stadiazione<br>Migliorare l'appropriatezza dei trattamenti (medici e chirurgici) | Inserire indicatore in un PDTA di patologia<br>Comunicare agli operatori i vantaggi del corretto utilizzo del codice<br>Diffondere reportistica periodica di monitoraggio |
| Ridurre la degenza media per intervento | Massimizzare l'efficienza<br>Migliorare la qualità della vita | Misurare periodicamente il dato per Azienda<br>Diffondere reportistica periodica di monitoraggio<br>Costruire protocolli pre-intervento<br>Assicurare raccordo con territorio (riabilitazione e strutture assistenziali) |
| Aumentare la quota degli interventi in laparoscopia | Migliorare l'appropriatezza dei trattamenti (medici e chirurgici)<br>Massimizzare l'efficienza | Definire protocolli di intervento da inserire nei PDTA aziendali<br>Rafforzare la rete, concentrando i volumi nei centri di riferimento<br>Misurare periodicamente il dato per Azienda |
| Abbattere la % di esami del marcatore CA 19.9 | Migliorare l'appropriatezza dei trattamenti (medici e chirurgici)<br>Massimizzare l'efficienza | Definire protocolli di intervento da inserire nei PDTA aziendali<br>Misurare periodicamente il dato per Azienda |

## LA GESTIONE ATTESA DEL PAZIENTE

### Prevenzione secondaria

Per la popolazione a rischio medio per età è raccomandabile aderire ad un programma di screening per il Carcinoma del Colon Retto (CCR).

L'utente asintomatico viene sottoposto al test di Ricerca del Sangue Occulto Fecale (RSOF), ripetuto almeno ogni due anni tra i 50 e i 69 anni affinché lo screening risulti efficace (Mandel J. et al, "Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecaloccult blood".Journal of the National Cancer Institute,1999;91(5):434-7), in ambulatori territoriali o ospedalieri.

La Rettosigmoidoscopia (RSS) viene eseguita, una sola volta nella vita, tra i 55 e i 64 anni per l'utente asintomatico con risultati negativi al test RSOF, in ambulatori territoriali o ospedalieri (Newcomb P. et al,"Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality". Journal of the National Cancer Institute, 1992; 84: 1572-5) (*Selby J.et al,"A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortaliy from colorectal cancer". New England Journal of Medicine,1992;326:653-7*).
I pazienti candidabili a prevenzione secondaria ricevono una lettera per procedere con il ritiro, presso un ambulatorio territoriale o ospedaliero, del materiale per effettuare il campionamento fecale o per l'esecuzione del test.

È auspicabile che con l'avvento delle nuove tecnologie si prediligano degli strumenti di comunicazione digitale più immediati (e.g. app a supporto del paziente nel percorso di cura) per la convocazione dei pazienti ai programmi di screening.

### Fase diagnosi e stadiazione

I sintomi iniziali del CCR sono spesso aspecifici (irregolarità dell'alvo, perdita di peso, anemizzazione, rettorragia, dolore addominale, tenesmo). I pazienti tendono pertanto a sottovalutare il sintomo con un ritardo tra la comparsa di questo e l'accesso in visita dal Medico di Medicina Generale (MMG) che può arrivare in alcuni casi anche dopo diversi anni.

Il paziente che manifesta sintomi da almeno 10 giorni, tali però da non configurare un quadro clinico di emergenza,si rivolge:

- al MMG presso un ambulatorio territoriale che dopo, l'effettuazione dell'anamnesi e dell'esame obiettivo indirizza il soggetto in visita da specialista(gastroenterologo - endoscopista). Nel caso in cui il MMG individui autonomamente la presenza di criteri di alta predittività per sospetto di neoplasia del CCR avvia direttamente gli accertamenti diagnostici;
- ad uno specialista di libera scelta Esperto in Endoscopia Digestiva (EED) (gastroenterologoo chirurgo dell'apparato digerente) presso un ambulatorio territoriale od ospedaliero, sia per iniziativa diretta che in seguito ad indicazione da parte di un MMG, entro 10 giorni dalla comparsa o dal peggioramento dei sintomi. Durante la prima visita lo specialista esegue l'anamnesi, l'esame obiettivo e in caso di sospetto clinico di neoplasia procede con l'avvio degli accertamenti diagnostici.

Il paziente sintomatico urgente (con dolore addominale) accede nel Pronto Soccorso della struttura ospedaliera più vicina, dove in seguito a successiva stabilizzazione dei parametri vitali si procede con anamnesi, esame obiettivo e avvio accertamenti diagnostici (esplorazione rettale, colonscopia, RX diretta addome e/o TC addome senza mezzo di contrasto o quant'altro si ritenga necessario).

I pazienti che hanno eseguito i test di screening di prevenzione secondaria in caso di esito positivo, sono sottoposti all'esame di pancolonscopia con biopsia per la conferma diagnostica.

In caso di assenza di segni a supporto del sospetto clinico di neoplasia, il paziente esce dal PDTA ed è indirizzato alla presa in carico territoriale da parte del MMG per il successivo monitoraggio.

In caso di sospetto clinico di neoplasia viene eseguita la pancolonscopia con biopsia in regime ambulatoriale, sul territorio o in ospedale, entro 72 ore dalla visita specialistica, ed un campione è inviato per l'esame istologico con richiesta a carico dell'endoscopista. Il paziente prenota direttamente l'esame diagnostico che viene eseguito dall'EED e il referto deve essere disponibile nella stessa giornata in cui viene eseguita la prestazione diagnostica. Il campione istologico verrà inviato nel laboratorio territoriale o ospedaliero, in base a dove è stata effettuata la pancolonscopia o dove sono in vigore accordi formalizzati di service, per essere processato e analizzato dall'anatomo-patologo. Il referto anatomo-patologico dovrà essere reso disponibile il prima possibile e comunque entro 10 giorni (Turnaround time clinico) dalla ricezione del campione.

Una volta disponibili i referti, in assenza di conferma del sospetto clinico di neoplasia all'esame endoscopico, il paziente esce dal PDTA ed è indirizzato alla presa in carico territoriale da parte del MMG per il successivo monitoraggio.

Se l'esame anatomo-patologico dovesse confermare il sospetto diagnostico di neoplasia l'EED programmerà immediatamente la visita da parte del GOM al Centro Specialistico (CS), con obbligo di far pervenire il referto dell'esame anatomo-patologico, effettuato sul tessuto ottenuto tramite biopsia, al paziente e/o al GOM. Tale visita da parte del GOM dovrà essere programmata anche in assenza dell'esito del referto anatomo-patologico nel caso di neoplasia che configuri il rischio di occlusione e/o perforazione intestinale o in caso di eteroplasia sanguinante condizionante in maniera clinicamente significativa i valori di emoglobina del paziente. La prenotazione della visita specialistica avviene da parte dell'unità che prende in carico il paziente, ma è indispensabile che sia reso disponibile avere a disposizione il referto anatomo-patologico.

Il percorso deve essere accelerato per pazienti con sospetto grave di neoplasia, che devono essere sottoposti a chirurgia entro 30 giorni.

In assenza di conferma del sospetto clinico di neoplasia, il paziente esce dal PDTA ed è indirizzato alla presa in carico territoriale da parte del MMG per il successivo monitoraggio.

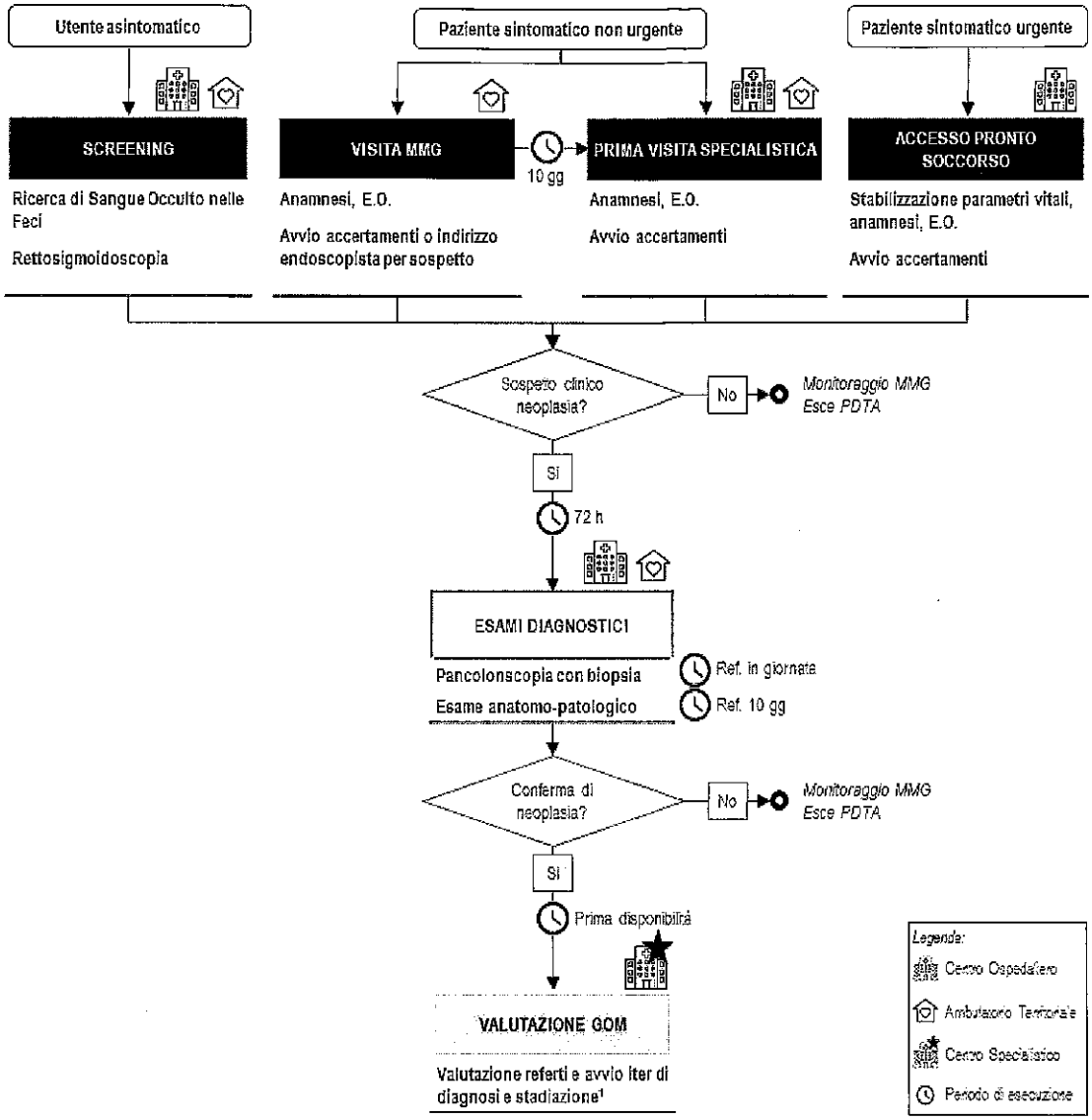
Secondo quanto definito nella Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le Province Autonome di Trento e Bolzano (Atto n. 59, 17 Aprile 2019), i componenti del GOM sono i seguenti: anatomo-patologo, chirurgo generale, radiologo, esperto in endoscopia digestiva, oncologo medico,oncologo radioterapista, medico nucleare, specialista in genetica medica, patologo clinico (medico o biologo), psiconcologo, personale infermieristico e personale tecnico (e.g. Tecnico di Laboratorio - TL, Tecnico Sanitario di Radiologia Medica - TSRM).

Dal momento della presa in carico del paziente da parte del GOM, tutte le visite specialistiche e gli accertamenti diagnostici sono prenotati dal personale preposto operante nel CS o nelle strutture ospedaliere che hanno formalizzato degli accordi di service. Tutte le attività previste dal PDTA si svolgeranno in suddette strutture e a seconda delle condizioni cliniche del paziente, in Regime Ambulatoriale (RA), in Day Service (DS), in Day Hospital (DH) o in regime di ricovero ordinario (RO).

Nel PDTA, in seguito alla conferma di neoplasia colon rettale, il percorso di presa in carico del paziente è differenziato tra il percorso del paziente con Carcinoma del Colon (CC) e quello con Carcinoma del Retto (CR).

La **Figura 3** e la **Tabella 5** riassumono la fase di diagnosi del paziente asintomatico e sintomatico.

**Figura 3**. Flow chart fase diagnosi paziente asintomatico e sintomatico[1]




[1]Percorso di presa in carico differenziato tra il Carcinoma del Colon (CC) e il Carcinoma del Retto (CR)

**Tabella 5.** Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione utente asintomatico e paziente sintomatico

| **Prestazione** | **PER CHI (Tipo paziente)** | **CHI (Respons.)** | **DOVE (Setting)** | **COME (Prenot.)** | **QUANDO (Tempi)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Ricerca sangue occulto nelle feci | Utente asintomatico | PC | Ovunque in Regime Ambulatoriale (RA) | Secondo programma di screening | Secondo programma di screening |
| Rettosigmoidoscopia | Utente asintomatico | EED | Ovunque in RA | Secondo programma di screening | Secondo programma di screening |
| Visita MMG | Sintomatico non urgente | MMG | Ambulatorio MMG | Paziente | Entro 10 giorni da comparsa o peggioramento dei sintomi |
| Visita specialistica | Sintomatico non urgente | EED | Ovunque in RA | Paziente | |
| Accesso in pronto soccorso | Sintomatico urgente | Medici di PS | PS più vicino | Accesso in urgenza | In urgenza |
| Pancolonscopia con biopsia | Conferma di neoplasia | EED | Ovunque in RA | Paziente | 72 ore da visita specialistica, referto in giornata |
| Esame anatomo-patologico | Conferma di neoplasia | AP | CS o centro della rete con accordi di service | EN | 72 ore da visita specialistica, referto in 10 gg |
| Visita referente GOM | Conferma di neoplasia CC/CR | EED o CH o OM o OR | CS in RA o in DS o in ricovero ordinario (RO) | Segreteria GOM | Prima disponibilità |

**Paziente con Carcinoma del Colon e del Retto intraperitoneale**

L'incontro del GOM rappresenta il momento fondamentale per la condivisione delle scelte diagnostiche e terapeutiche per la cura personalizzata del paziente, e per garantire una adeguata tempistica e integrazione degli interventi dei vari operatori sanitari coinvolti. I membri del gruppo partecipano agli incontri multidisciplinari settimanali, finalizzati a definire una pianificazione condivisa del percorso diagnostico e terapeutico.

La prima visita presso il CS è eseguita da uno specialista referente del GOM, ovvero EED, chirurgo generale, oncologo medico o oncologo radioterapista entro 72 ore dalla conferma diagnostica clinica o anatomo-patologica (nota: se il referto dell'esame anatomo-patologico non è disponibile il paziente non può eseguire la prestazione specialistica con esenzione del ticket).

Lo specialista referente del GOM effettua l'anamnesi fisiologica e famigliare, patologica prossima e remota e terapeutica; esegue l'esame fisico del paziente, valuta il suo stato di validità e prescrive l'esecuzione dei seguenti esami di stadiazione:

- TC torace e addome completo senza e con Mezzo Di Contrasto iodato (MDC) eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo (solo dopo esito istologico);
- Esami di biochimica clinica: determinazione dell'Antigene Carcinoembrionario (CEA), emocromo e test di funzionalità epatica e renale, ionemia, protidogramma elettroforetico, profilo emocoagulativo eseguiti dal TL e refertati dal patologo clinico del CS.

Gli esami di stadiazione devono concludersi entro i 10 giorni successivi dall'avvio degli accertamenti diagnostici e vengono eseguiti presso il CS o in strutture con cui il CS ha formalizzato degli accordi di service.

Il paziente, entro le 48 ore successive dalla ricezione dei referti, è indirizzato in visita da un referente del GOM per la valutazione dell'esito degli accertamenti diagnostici e per definire i successivi esami di approfondimento da eseguire.

Se ritenuti necessari possono essere eseguiti ulteriori accertamenti strumentali, indicati di seguito, la cui programmazione deve avvenire a cura del referente del GOM che ha preso in carico il paziente dopo discussione con il diagnosta per immagini:

- PET-TC con FDG (Fluorodesossiglucosio) eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal medico nucleare (da riservare a casi selezionati, ad esempio pazienti potenzialmente candidati a resezione a finalità curative di metastasi epatiche o polmonari);
- RMN epatica con mezzo di contrasto epatospecifico eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo;
- RM pelvica nei casi dubbi del retto alto (per specificare rapporti del T con la riflessione peritoneale) eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo;
- eventuali procedure bioptiche (es. biopsia epatica in caso di sospette metastasi epatiche);
- Altro (es. approfondimenti distrettuali con TC e/o RM).

Gli accertamenti strumentali sono eseguiti presso il CS o in strutture con cui il CS ha formalizzato degli accordi di service, entro i 10-15 giorni successivi dalla visita specialistica.

Il GOM, una volta disponibili i referti degli esami di approfondimento dei pazienti, è convocato alla valutazione dell'esito per definire la successiva presa in carico in chirurgia o in oncologia per l'avvio della fase di trattamento.

La **Figura 4** e la **Tabella 6** riassumono la fase diagnosi e stadiazione del paziente con carcinoma del colon.

**Figura 4**. Flow chart fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del colon e del retto intraperitoneale

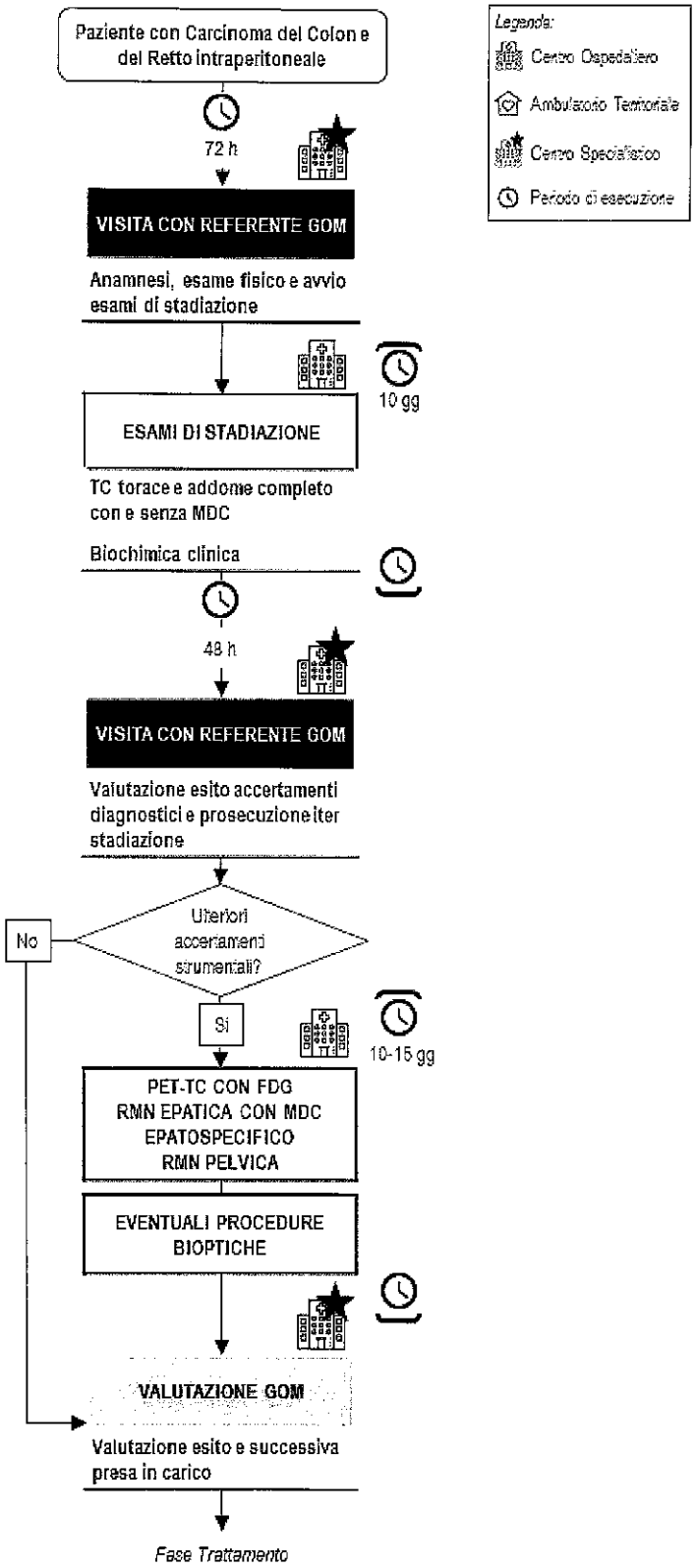


**Tabella 6.**Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del colon e del retto intraperitoneale

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita referente GOM | Paziente CC e CR intraperitoneale | EED o CH o OM o OR | CS in RA o in DS o in RO | Segreteria GOM | Entro 72 ore dalla conferma diagnostica clinica o anatomo-patologica |
| TC torace e addome completo con e senza MDC | Paziente CC e CR intraperitoneale | RD | Ovunque in RA | Segreteria GOM | Entro 10 giorni da visita con referente GOM |
| Biochimica clinica | Paziente CC e CR intraperitoneale | PC | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Visita referente GOM | Paziente CC e CR intraperitoneale | EED o CH o OM o OR | CS in RA o in DS o in RO | Segreteria GOM | Entro 48 ore da referti esami diagnostici |
| PET-TC con FDG | Paziente CC e CR intraperitoneale | MN | Ovunque in RA | Segreteria GOM | Entro 10-15 gg da valutazione referente GOM |
| RMN epatica con MDC epatospecifico | Paziente CC e CR intraperitoneale | RD | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| RMN pelvica (casi dubbi retto alto) | Paziente CC e CR intraperitoneale | RD | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Valutazione GOM | Paziente CC e CR intraperitoneale | GOM | CS in RA o in DS o in RO | - | Alla ricezione dei referti degli accertamenti strumentali |

**Paziente con Carcinoma del Retto extraperitoneale**

La prima visita presso il CS è eseguita da uno specialista referente del GOM, ovvero EED, chirurgo generale, oncologo medico o oncologo radioterapista entro 72 ore dalla conferma diagnostica clinica o anatomo-patologica (nota: se il referto dell'esame istologico non è disponibile il paziente non può eseguire la prestazione specialistica con esenzione del ticket).

Lo specialista referente del GOM prescrive l'esecuzione dei seguenti esami di stadiazione (cT1 - cT4):

- RM della pelvi con mezzo di contrasto eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo (solo dopo esito istologico);
- TC torace e addome senza e con mezzo di contrasto iodato eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo (solo dopo esito istologico);
- Eco-endoscopia trans-rettale (opzionale) eseguita medico esperto in tale metodica;
- Esami di biochimica clinica: determinazione dell'Antigene Carcinoembrionario (CEA), emocromo e test di funzionalità epatica e renale, ionemia, protidogramma elettroforetico, profilo emocoagulativo eseguiti dal TL e refertati dal patologo clinico del CS.

Gli esami di stadiazione sono eseguiti presso il CS o in strutture ospedaliere che hanno formalizzato con il CS degli accordi di service. Gli esami di stadiazione devono concludersi entro i 10-15 giorni successivi dall'avvio degli accertamenti diagnostici.

Il GOM è convocato, quando sono pronti i referti,alla valutazione dell'esito degli esami per definire la strategia terapeutica da adottare, differenziando tra pazienti con malattia resecabile e non resecabile.

Nella circostanza in cui dall'esame TC emergessero dubbi diagnostici, su richiesta da parte del GOM, vengono eseguiti i seguenti esami di approfondimento diagnostico:

- RM epatica con mezzo di contrasto epato-specifico eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal radiologo;
- PET-TC-scan total body eseguita dal TSRM, condotta e refertata dal medico nucleare (da riservare a casi selezionati, ad esempio pazienti potenzialmente candidati a resezione a finalità curative di metastasi epatiche o polmonari);
- Biopsie epatiche eseguite da medico esperto in tale metodica;
- Altro tipo di procedure bioptiche.

Gli esami di approfondimento sono eseguiti, entro 15 giorni lavorativi, presso il CS o in strutture ospedaliere che hanno formalizzato con il CS degli accordi di service. Il referto anatomo-patologico del campione bioptico deve essere disponibile entro 10 giorni dalla ricezione del campione.

Una volta disponibili i referti degli esami di approfondimento il paziente è indirizzato in visita dal GOM per la valutazione dei referti e per definire la successiva presa in carico in chirurgia o in oncologia per l'avvio della fase di trattamento.

La **Figura 5** e la **Tabella 7** riassumono la fase diagnosi e stadiazione del paziente con carcinoma del retto.

**Figura 5.** Flow chart fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del retto extraperitoneale

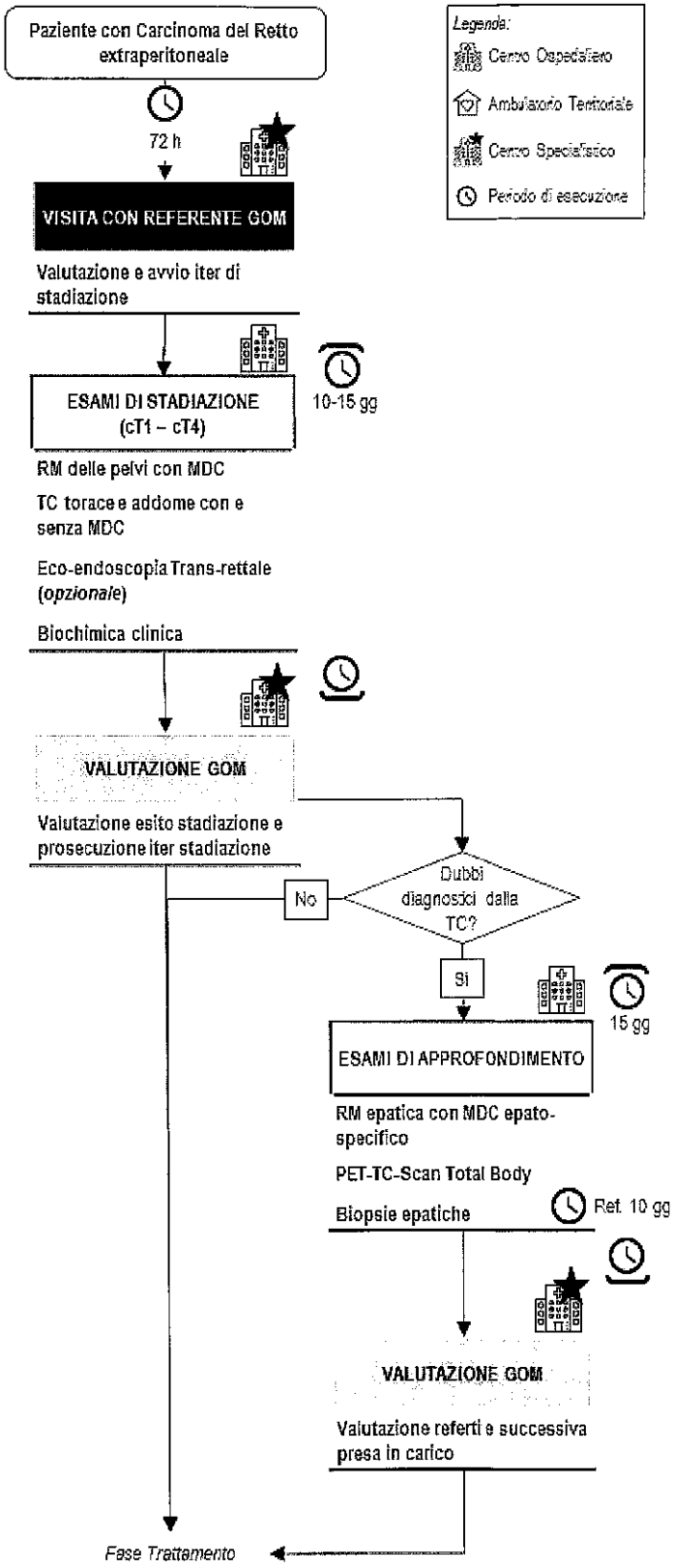


**Tabella 7.**Descrizione sintetica fase diagnosi e stadiazione paziente con carcinoma del retto extraperitoneale

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita referente GOM | Paziente CR extraperitoneale | EED, CH o OMo OR | CS in RA in DS o in RO | Segreteria GOM | Entro 72 ore dalla conferma diagnostica clinica o anatomo-patologica |
| RM delle pelvi con MDC | Paziente CR extraperitoneale | RD | Ovunque in RA | Segreteria GOM | Entro 10-15 gg da visita con referente GOM |
| TC torace e addome senza e con MDC | Paziente CR extraperitoneale | RD | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Eco-endoscopia Trans-rettale (opzionale) | Paziente CR extraperitoneale | EED | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Biochimica clinica | Paziente CR extraperitoneale | PC | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Valutazione GOM | Paziente CR extraperitoneale | GOM | CS in RA in DS o in RO | - | Quando sono pronti i referti esami diagnostici |
| RM epatica con MDC epato-specifico | Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC) | RD | Ovunque in RA | Segreteria GOM | Entro 15 gg dalla valutazione GOM |
| PET-TC-Scan Total Body | Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC) | MN | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Biopsie epatiche | Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC) | Medico esperto in tale metodica | Ovunque in RA | Segreteria GOM | |
| Esame bioptico | Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC) | AP | Ovunque in RA | Radiologo | Entro 10 giorni dall'esame diagnostico |
| Valutazione GOM | Paziente CR extraperitoneale (dubbi diagnostici esami TC) | GOM | CS in RA in DS o in RO | - | Alla ricezione dei referti esami approfondimento |

**Fase trattamento**

**Paziente con carcinoma del colon resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile**

Il paziente con malattia metastatica potenzialmente resecabile è preso in carico in chirurgia e sottoposto ad una visita multispecialistica (con i referenti GOM ed il medico anestesista), entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM, presso il CS in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Alcuni pazienti possono essere sottoposti a terapia neoadiuvante, la cui durata dipende dal tipo di trattamento. Segue un ricovero pre-intervento, generalmente presso il reparto di chirurgia. Gli esami previsti prima del ricovero vengono eseguiti in regime di ricovero o di pre-ricovero. Il paziente è sottoposto a resezione chirurgica radicale entro i 15 giorni successivi dalla visita multispecialistica. La degenza post-chirurgica dovrebbe durare, salvo complicazioni, 4-5 giorni.

Il chirurgo invia il campione bioptico (pezzo operatorio) che dovrà essere analizzato e dovrà esitare un referto anatomo-patologico entro 15 giorni dalla ricezione dello stesso, per consentire una seconda valutazione del GOM allo scopo di definire l'eventuale ulteriore strategia terapeutica.

In seguito alla ricezione del referto anatomo-patologico il paziente è visitato dal GOM, presso il CS, per la scelta della migliore strategia assistenziale postoperatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida di società scientifiche nazionali ed internazionali.

Il paziente dovrà iniziare la eventuale terapia medica postoperatoria entro le 4 settimane successive all'intervento chirurgico, presso il CS o in strutture con cui il CS abbia formalizzato degli accordi di service, in RA, in DS o DH. Nel caso di paziente con malattia epatica resecabile sincrona al tumore primitivo, le modalità di approccio (tempo singolo o doppio tempo chirurgico) vengono stabilite dal referente chirurgo e condivise con il GOM.

**Paziente con carcinoma del colon metastatico non resecabile**

Il paziente con carcinoma metastatico non resecabile è sottoposto ad una visita multispecialistica e cardioncologica, entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM, per iniziare il trattamento farmacologico e/o terapie regionali presso il CS o in strutture con cui il CS abbia formalizzato degli accordi di service. Il trattamento medico, eseguito in RA, in DS o in DH, va sospeso non appena la malattia risulti resecabile. In tal caso, in presenza di una riduzione della malattia, con recupero della resecabilità, il paziente viene rivalutato in seno al GOM, in tempi rapidi, presso il CS, e indirizzato a seguire lo stesso percorso descritto per il paziente con carcinoma resecabile.

La **Figura 6** e la **Tabella 8** riassumono la fase di trattamento del paziente con carcinoma del colon metastatico.

**Figura 6**. Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del colon metastatico potenzialmente resecabile e non resecabile

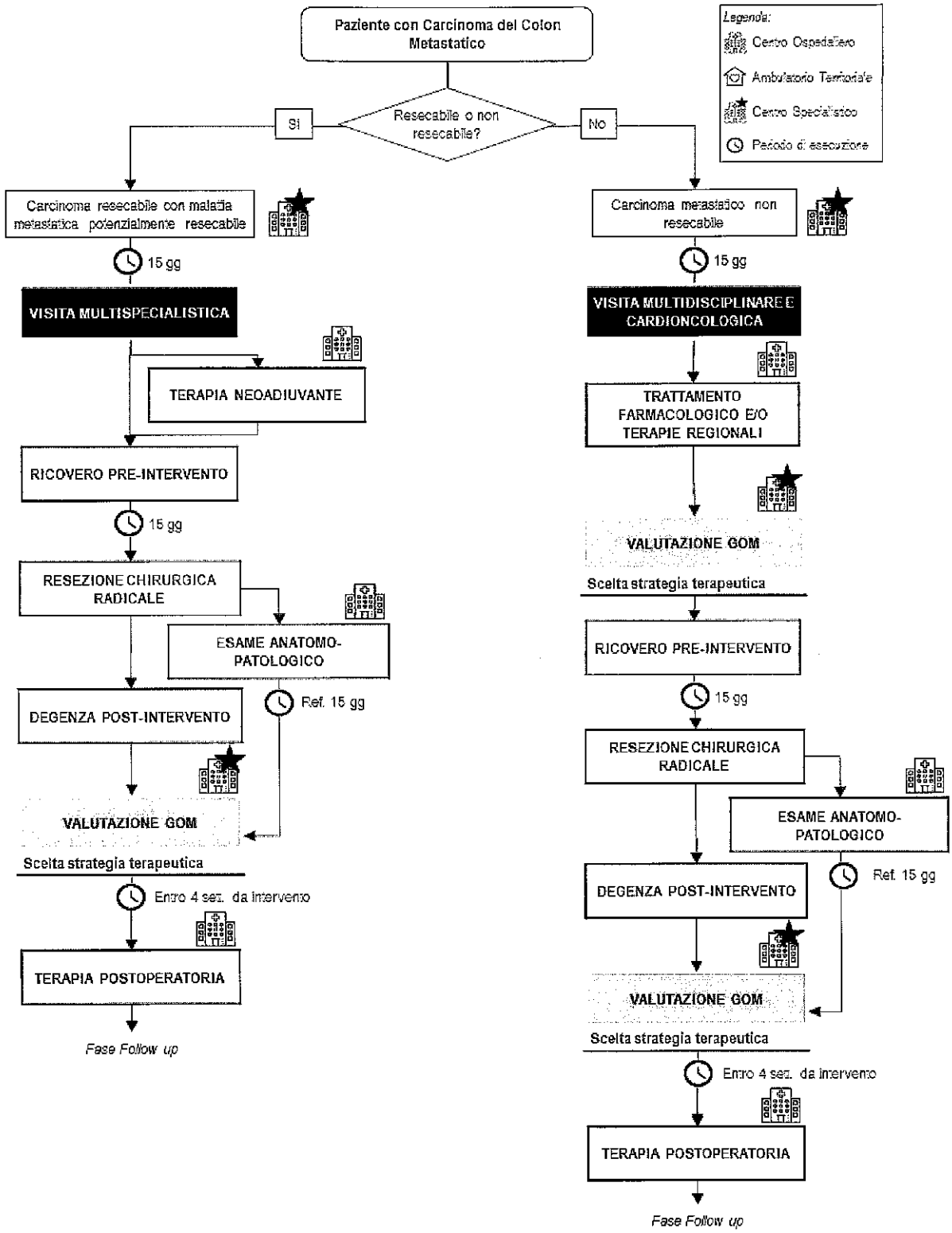


**Tabella 8.** Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del colon potenzialmente resecabile e non resecabile

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita multispecialistica | Paziente CC resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile | EED o CH o OM o OR o AS | CS in RA o DS o RO | Segreteria GOM | Entro 15 gg da valutazione GOM |
| Terapia neoadiuvante | Paziente CC resecabile con malattia metastatica potenzialmente resecabile | OM e/o RT e/o CH | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Paziente | Sospeso non appena la malattia risulti resecabile |
| Ricovero pre-intervento | Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile | CH | CS in regime pre-ricovero o in RO | Segreteria GOM | Dopo la visita multispecialistica |
| Resezione chirurgica radicale | Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile | CH | CS in RO | Segreteria GOM | Entro 15 giorni dalla visita multispecialistica |
| Esame anatomo-patologico | Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile | AP | CS o centro della rete con accordi di service | CH | Referto entro 15 giorni da intervento chirurgico |
| Valutazione GOM | Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile | GOM | CS in RA o DS o RO | - | Alla ricezione del referto anatomo-patologico |
| Terapia postoperatoria | Paziente CC potenzialmente resecabile e non resecabile | GOM | CS in RA, in DS o DH | Segreteria GOM | Entro 4 settimane da intervento |
| Visita multispecialistica e cardioncologica | Paziente CC metastatico non resecabile | OM e/o OR | CS in RA o DS o in RO | Segreteria GOM | Entro 15 gg da valutazione GOM |
| Trattamento farmacologico e/o con terapie regionali | Paziente CC metastatico non resecabile | OM e/o RT e/o CH | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Paziente | Durata variabile in base al tipo di trattamento. Sospeso non appena la malattia risulti resecabile. |
| Valutazione GOM | Paziente CC metastatico non resecabile | GOM | CS in RA o DS o RO | - | In tempi rapidi, al termine del trattamento |

**Paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico**

Il paziente con carcinoma operabile è preso in carico in chirurgia entro i 15 giorni successivi dalla prima visita del GOM, in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Successivamente segue un ricovero pre-intervento presso il CS, con esecuzione in regime di ricovero o di pre-ricovero degli esami previsti. Il paziente è sottoposto ad intervento chirurgico entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM. Si stima che la durata media della degenza post-operatoria debba essere di circa 5 giorni.

L'invio all'Anatomia Patologica dei/l campione/i tissutale/i prelevato/i in corso di intervento chirurgico per l'esecuzione dell'esame anatomo-patologico avviene sotto la responsabilità e la supervisione del chirurgo. L'esame anatomo-patologico verrà portato a termine e frutterà un referto esaustivo che verrà esitato entro 21 giorni dalla ricezione del pezzo operatorio. Tale esito anatomo-patologico dovrà essere inserito a cura del chirurgo nella documentazione clinica del paziente che dovrà essere resa disponibile al GOM per consentire una seconda valutazione finalizzata alla definizione della successiva strategia terapeutica da complementare.

Tale documentazione dovrà avere forma di dossier clinico e prevedere:

- Copia del referto degli accertamenti strumentali di stadiazione eseguiti prima dell'intervento chirurgico;
- Descrizione dell'intervento chirurgico estratta dalla cartella clinica del reparto di chirurgia;
- Eventuali notizie cliniche inerenti il decorso post-operatorio;
- Copia del referto dell'esame anatomo-patologico;
- Copia degli accertamenti strumentali eventualmente eseguiti dopo l'intervento chirurgico.

In seguito alla ricezione del dossier clinico il paziente viene visitato/valutato dal GOM che definirà la migliore strategia terapeutica complementare post operatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida Nazionali ed internazionali.

A valle dell'intervento chirurgico il paziente è sottoposto a visita multispecialistica cardioncologica, entro 15 giorni dall'intervento chirurgico, presso il CS o in strutture con cui il CS ha formalizzato degli accordi di service per la scelta della successiva strategia assistenziale. I pazienti che non necessitano di trattamento terapeutico postoperatorio continuano il percorso nella fase di follow up.

L'inizio della terapia chemioterapica post operatoria deve avvenire entro e non oltre le 8 settimane successive all'intervento chirurgico, verrà gestita generalmente dall'Unità Operativa di Oncologia Medica, nel setting assistenziale più appropriato.

**Paziente con carcinoma del colon metastatico**

Il paziente con carcinoma metastatico è sottoposto ad una visita multispecialistica (con i referenti GOM ed il medico anestesista) per la scelta del percorso assistenziale da intraprendere; se indicato intervento chirurgico allo scopo di preservare/ripristinare la piena canalizzazione intestinale verrà preso in carico sollecitamente dalla chirurgia, presso il CS in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

Successivamente segue un ricovero pre-intervento presso il CS, con esecuzione in regime di ricovero o di pre-ricovero degli esami previsti, per entrambi i percorsi chirurgici. Il paziente è sottoposto a chirurgia non radicale, chirurgia derivativa o altre procedure (es. Stent endoscopico), con tempistiche di esecuzione definite in base alle condizioni cliniche del paziente. Si stima che la durata media della degenza post-operatoria debba essere di circa 5 giorni.

A valle del percorso chirurgico il GOM è coinvolto nella valutazione del paziente a definizione del miglior percorso di cura avverrà anche in base all'esecuzione e resa disponibilità di un profilo bio-molecolare completo dei principali indicatori di predittività per questo setting di patologia:

- Status mutazionale di Kirsten Rat Sarcoma (KRAS)/Neuroblastoma Rat Sarcoma (NRAS);
- Status mutazionale di v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 (BRAF) ricerca della mutazione V600E;
- Espressione di Instabilità dei Microsatelliti (MSI o MSS) o del sistema di Mismatch Repair (MMR);

- Iperesepressione di Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 (HER2) (opzionale).

Le analisi molecolari vengono eseguite presso il CS o in strutture con cui il CS ha formalizzato degli accordi di service e il referto sarà disponibile entro 7-10 giorni.

Tra gli esami facenti mandatoriamente parte dell'assessement basale dovrà essere eseguito uno studio dei polimorfismi della Diidro-Pirimidina-Deidrogenasi (DPD), alcuni dei quali sono importanti indicatori di predittività della tossicità indotta dai farmaci appartenenti alla classe delle fluoropirimidine (fluorouracile, flucitosina, tegafur e capecitabine), il cui utilizzo non deve avvenire in assenza della esecuzione preventiva di tale studio.

L'inizio della terapia medica postoperatoria deve avvenire entro le 4-8 settimane successive alla valutazione del GOM e verrà gestita generalmente dall'Unità Operativa di Oncologia Medica, nel setting assistenziale più appropriato.

La **Figura 7** e la **Tabella 9** riassumono la fase di trattamento del paziente con carcinoma del colon non metastatico. La Tabella 10 e la Tabella 11 riassumono le raccomandazioni DPD e UGT.

**Figura 7**. Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del colon operabile non metastatico e metastatico

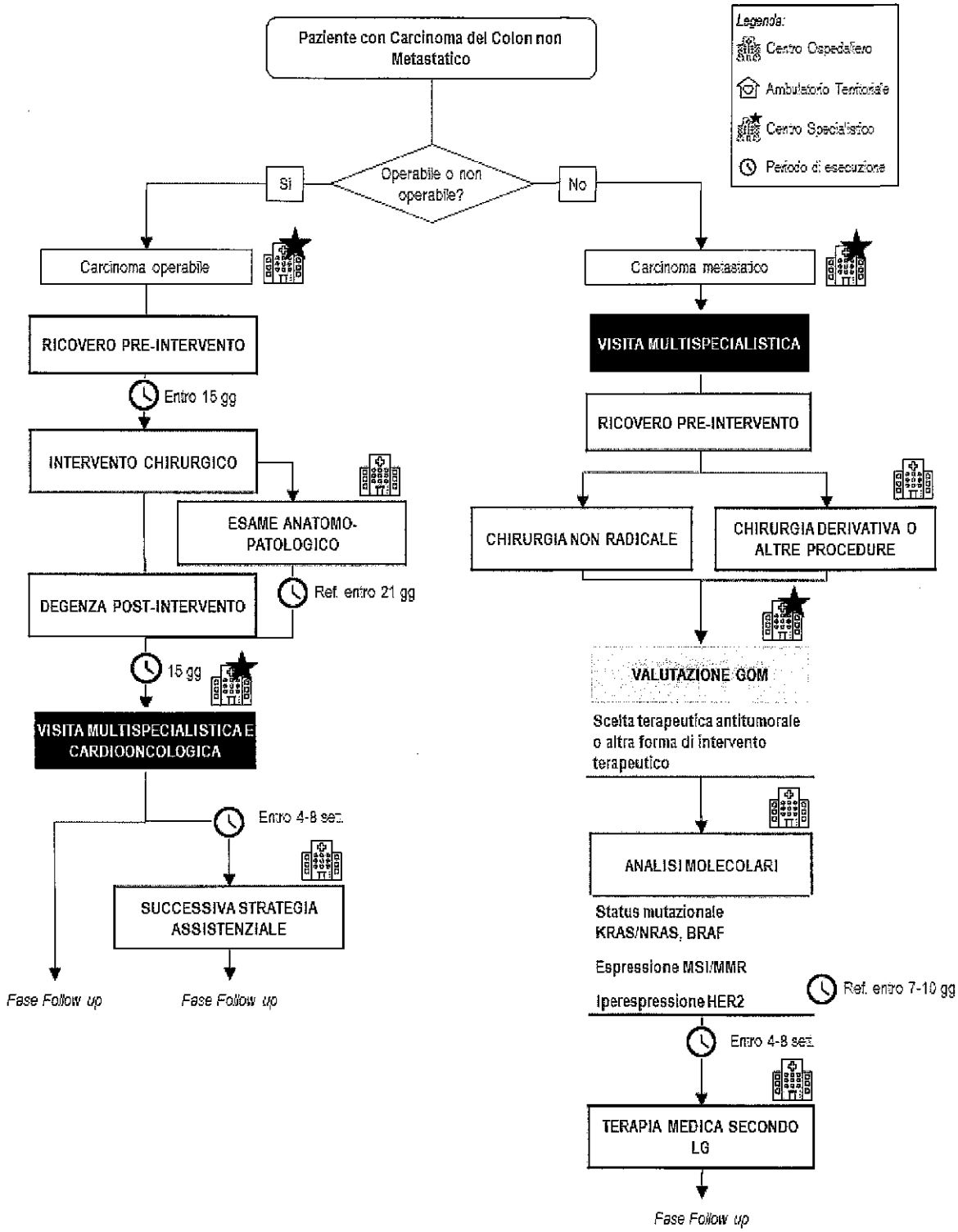


**Tabella 9**. Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del colon operabile non metastatico e metastatico

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Ricovero pre-intervento | Paziente CC non metastatico operabile | CH | CS in regime pre-ricovero o in RO | Segreteria GOM | Dopo visita del GOM |
| Intervento chirurgico | Paziente CC non metastatico operabile | CH | CS in RO | Segreteria GOM | Appena possibile a valle della visita del GOM |
| Esame anatomo-patologico | Paziente CC non metastatico operabile | AP | CS o centro della rete con accordi di service | CH | Referto entro 21 giorni da intervento chirurgico |
| Visita multispecialistica cardioncologica | Paziente CC non metastatico operabile | OM | CS in RA o DS o in RO | Paziente | Entro 15 giorni post-intervento |
| Successiva strategia assistenziale | Paziente CC non metastatico operabile | OM | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Segreteria GOM | Entro 4-8 settimane dalla valutazione GOM |
| Visita multispecialistica | Paziente CC metastatico | EED o CH o ON o OR o AS | CS in RA o DS o RO | Segreteria GOM | Entro 15 gg da valutazione GOM |
| Ricovero pre-intervento | Paziente CC metastatico | CH | CS in regime pre-ricovero o in RO | Segreteria GOM | Dopo visita multispecialistica |
| Chirurgia derivata o altre procedure | Paziente CC metastatico | CH | CS in RO | Segreteria GOM | Tempistica in base alle condizioni cliniche del paziente |
| Chirurgia non radicale | Paziente CC metastatico | CH | CS in RO | Segreteria GOM | Tempistica in base alle condizioni cliniche del paziente |
| Analisi molecolari | Paziente CC metastatico | PC | CS o centro della rete con accordi di service | Segreteria GOM | Entro 10 giorni dalla richiesta da parte GOM |
| Valutazione GOM | Paziente CC metastatico | GOM | CS in RA o DS o in RO | - | Alla ricezione dei referti analisi molecolari |
| Terapia medica postoperatoria | Paziente CC metastatico | OM | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Segreteria GOM | Entro 4-8 settimane dalla valutazione GOM |

**Tabella 10.** Raccomandazioni DPD

| GENOTIPO DPD | | DOSE DI FLUOROPIRIMIDINE CONSIGLIATA |
|---|---|---|
| Wild-type | c.1236GG | 100% |
| | c.1679TT | |
| | c.1905+1GG | |
| | c.2846AA | |
| | c.2194GG | 100% |
| Eterozigote | c.1236GA | 75% |
| | c.1679TG | 50% |
| | c.1905+1GA | |
| | c.2846AT | |
| | c.2194GA | 85% |
| Omozigote mutato | c.1236AA | 50% |
| | c.1679GG | Non somministrare Fluoropirimidine |
| | c.1905+1AA | |
| | c.2846TT | |
| | c.2194AA | 70% |

**Tabella 11**. Raccomandazioni UGT

| GENOTIPO UGT1A1 | | |
|---|---|---|
| Wild-type | 6/6 | 100% |
| Eterozigote | 6/7 | 100% |
| Omozigote mutato | 7/7 | 70% |

**La caratterizzazione molecolare nella pratica clinica**

Il carcinoma del colon retto (CRC) è una patologia neoplastica caratterizzata da numerose alterazioni molecolari a carico di oncogeni ed oncosoppressori con valore prognostico e predittivo. Il CRC è di natura sporadica in circa l'80% dei casi, le cui alterazioni molecolari sono acquisite (somatiche) e confinate al tessuto neoplastico, identificate per la corretta gestione clinico-terapeutica del paziente.
Nel restante 20% dei CRC, la patologia è associata a sindromi neoplastiche ereditarie con alterazioni molecolari di natura germinale/costitutiva e la loro identificazione risulta importante in un ottica preventiva e non solo predittiva. Tale condizione ereditaria sarà trattata nel successivo paragrafo "Sindrome di Predisposizione Ereditaria al CRC" (SPE).
Nella cancerogenesi del colon si distinguono tre principali pathways di trasformazione: 1) L'Instabilità legata alle sequenze Microsatelliti (MSI), riscontrata nel 15% dei casi di CRC sporadici e in più del 90% dei soggetti con sindrome di Lynch; 2) L'instabilità cromosomica (CIN) che determina aneuploidia o poliploidia genomica; 3) La metilazione aberrante del DNA, molto frequente nei casi di CRC, con inattivazione della trascrizione di geni importanti per l'omeostasi cellulare. Lo stato di ipermetilazione a carico di particolari geni è stata identificata in circa un quarto dei pazienti con CRC.
Questi meccanismi patogenetici possono coesistere e/o cooperare rendendo il CRC estremamente eterogeneo e complesso dal punto di vista molecolare. La loro identificazione non è solo legata ad un discorso prognostico, ma soprattutto ad un loro ruolo predittivo nella gestione terapeutica del paziente.

Nei pazienti con stadio II e III la caratterizzazione molecolare non sembra complessivamente in grado di offrire informazioni predittive rilevanti, pertanto non viene attualmente effettuata in maniera sistematica. Al contrario la caratterizzazione molecolare negli stadi bassi sembra dare importanti informazioni di tipo prognostico, come ad es. mutazioni in geni quali KRAS-NRAS sembrano essere associati a prognosi sfavorevole mentre l'Instabilità delle Sequenze Microsatelliti (MSI) rappresenta un fattore prognostico positivo. Evidenze sempre maggiori hanno portato alla valutazione della MSI anche in regime terapeutico nei pazienti in stadio II, dove può essere di ausilio nella decisione di somministrare o meno una terapia adiuvante. In tale contesto anche il ruolo prognostico sfavorevole del gene BRAF sembra dare il suo contributo. Infatti pazienti con mutazione p.V600E non metastatici sembrano avere un decorso clinico sfavorevole, soprattutto in presenza di Stabilità delle Sequenze Microsatelliti (MSS). Dalla combinazione dei dati ottenuti dalle metanalisi di vari studi clinici , non ci sono particolari raccomandazioni da parte di società scientifiche nazionali/internazionali alla caratterizzazione molecolare dei CRC non metastatici, se non per valutazione prognostica ed a eccezione della valutazione della MSI.
Discorso esattamente opposto per il paziente con CRC metastatico, dove la caratterizzazione molecolare riveste un ruolo fondamentale nella programmazione terapeutica. Infatti in prima battuta è necessario effettuare la ricerca delle mutazioni attivanti a carico dei KRAS e NRAS, presenti in circa il 50% dei pazienti CRC e responsabili dei meccanismi di resistenza al trattamento con anticorpi monoclonali anti-EGFR.
La determinazione dello stato mutazionale di questi geni può essere effettuata sia su tumore primitivo che su metastasi previa caratterizzazione istologica, con particolare attenzione alle regioni hot-spot somatiche a livello degli esoni 2 (più frequenti), 3 e 4 (meno frequenti). Il significato predittivo e biologico di tali mutazioni, sembrerebbe lo stesso a prescindere dalla loro incidenza, tanto che sia EMA che AIFA hanno dato chiara indicazione alla caratterizzazione molecolare di tutti e tre gli esoni, sia di KRAS che NRAS.
L'introduzione nella pratica clinica di tecnologie analitiche sempre più sensibili e performanti ha fatto emergere la problematica della percentuale minima di frequenza allelica (FA) con significato clinico delle mutazioni dei geni RAS. Dall'analisi di letteratura e dalle raccomandazioni da parte di società scientifiche, il valore soglia di FA del 5% è stato considerato significativo e associato a resistenza ai farmaci anti-EGFR, determinando lo status genetico dei pazienti, con distinzione tra pazienti mutati da quelli wild type previa buona cellularità

neoplastica (almeno >50%). Sulla base dei diversi studi randomizzati la valutazione dello stato mutazionale dei geni RAS (esoni 2-3-4) risulta mandatoria per la somministrazione di target therapy (anti-EGFR) nei pazienti CRC metastatici (EMA-AIFA).

Più complessa è la valutazione del ruolo dell'analisi dello stato mutazionale del gene BRAF nel paziente con CRC metastatico, dove l'incidenza di tali alterazioni sono di circa il 10%. Sebbene appare ormai consolidato il suo ruolo prognostico sfavorevole, risultati contrastanti sono stati associati al ruolo predittivo della mutazione p.V600E nel gene BRAF, rispetto alle terapie anti-EGFR. Per un migliore inquadramento del paziente a fini terapeutici la caratterizzazione molecolare del gene BRAF dovrebbe essere eseguita prima della scelta di terapia di prima linea.

Caratterizzazione molecolare. La determinazione dello stato mutazione Pan-RAS (KRAS-NRAS-BRAF) può essere effettuata sia con metodiche dirette (sequenziamento genico) che indirette (genotipizzazioni Real-Time PCR o DigitalPCR). Mentre nel primo caso si ha un elevata specificità ma ridotta sensibilità, nel secondo caso la situazione è esattamente opposta. Visto però quanto detto in precedenza riguardo il valore soglia di FA delle mutazioni con significato clinico, la caratterizzazione diretta rimane il gold-standard nei principali laboratori, dove è ampiamente utilizzato il pirosequenziamento. L'avvento di sistemi di Sequenziamento di Nuova Generazione (NGS) ha stravolto tale approccio, fornendo un ottima alternativa in termini sia di specificità che sensibilità e permettendo inoltre la valutazione multipla di geni e campioni contemporaneamente, con ottimizzazione di materiale biologico e tempi-costi. Tale approccio richiede laboratori ed expertice equipaggiati per l'esecuzione di tali test.

Indipendentemente dalla metodica utilizzata la caratterizzazione molecolare PanRAS può essere effettuata sia sul tumore primitivo che sulle metastasi, visto l'elevato grado di concordanza tra le sedi di analisi. Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali o polmonari. Anche se l'analisi del tessuto rimane il gold-standard, è possibile effettuare analisi molecolare su DNA tumorale circolante (biopsia liquida) in casi particolari in cui non sia disponibile tessuto adeguato. Il test dovrà essere comunque condotto con metodiche approvate per l'impiego clinico ed in laboratori di riferimento. L'impiego della biopsia liquida per il monitoraggio molecolare della malattia è invece un approccio sperimentale e come tale deve essere limitato a studi clinici.

La caratterizzazione genetico/molecolare della neoplasia costituisce un elemento fondamentale per individuare il corretto approccio terapeutico e l'appropriatezza delle attività erogate al paziente. Pertanto i laboratori che eseguono la caratterizzazione molecolare devono applicare metodiche conformi alle raccomandazioni elaborate dall'AIOM-SIAPEC e dagli esperti del settore. Inoltre devono eseguire periodicamente controlli di qualità esterni, operativi non interpretativi, specifici quali quelli distribuiti da AIOM SIAPEC e/o European Molecular Quality Network (EMQN) o da strutture accreditate ISO 17043.

Marcatori prognostici e predittivi futuri. Tra i marcatori predittivi emergenti nella gestione clinica del paziente con CRC metastatico, vi è la valutazione della MSI. Diversi studi di fase II hanno dimostrato un elevato tasso di risposte ad inibitori di PD-1/PD-L1 in pazienti con CRC metastatico ed MSI o deficienza dei meccanismi di riparo del DNA, condizione in genere associata a MSI. In base a questi dati, la Food and Drug Administration (FDA) ha approvato l'impiego di pembrolizumab in pazienti con MSI indipendentemente dalla origine istologica della neoplasia. Anche se tale indicazione non è stata ancora approvata in Europa, la valutazione della MSI nei pazienti con CRC metastatico dovrebbe essere effettuata non solo a fini prognostici ma anche diagnostici (Sindrome di Lynch) e in regime terapeutico (inibitori del check point immunologico).

L'analisi della MSI può essere effettuata valutando l'espressione delle proteine del Mis Match Repair (MMR) tramite immunoistochimica (IHC) oppure valutando la lunghezza delle sequenze di almeno cinque microsatelliti (STR) descritti dalle linee guida di Bethesda (D2S123, D5S346, D17S250, BAT25, BAT26). In caso di anomalie del profilo di espressione delle proteine del MMR, si procede con il sequenziamento diretto della molecola in difetto o alla valutazione dei loci STR per conferma. Per quanto concerne invece la valutazione della MSI tramite il pannello Bethesda, la presenza di almeno due loci STR con MSI è considerata

condizione di alta instabilità dei microsatelliti (MSI-H); la presenza di un solo locus STR è considerata condizione di bassa instabilità dei microsatelliti (MSI-L); la mancata instabilità a carico di tutti i loci STR è considerata condizione di stabilità dei micro satelliti (MSS). Anche se studi clinici hanno evidenziato un ridotto significato clinico del gruppo MSI-L proponendo di unirli a quelli MSS, non ci sono ad oggi indicazioni a riguardo, continuando a stratificare i pazienti in questi tre gruppi. La metodica attualmente considerata "gold standard" è la PCR seguita da analisi mediante elettroforesi capillare (EC), sia mediante Kit RUO che CE-IVD. Indipendentemente dal significato prognostico e predittivo di risposta a terapia, un tumore MSI-H dovrebbe essere preso in considerazione per il test genetico della Sindrome di Lynch.

Altri marcatori emergenti nel CRC metastatico sono altri geni collegati alla via di trasduzione del segnale di EGFR, quali ad esempio PIK3CA e PTEN, che potrebbero svolgere un ruolo nel determinare resistenza a farmaci anti-EGFR. Tali marcatori rimangono però ancora solo un discorso speculativo, visto che i dati riguardo un loro ruolo predittivo derivano solo da numerosi studi retrospettivi o, comunque, in assenza di un braccio di controllo, con evidenze cliniche discordanti tra i diversi studi considerati. Pertanto, il loro impiego quali fattori predittivi di resistenza ai farmaci anti-EGFR non è attualmente raccomandato nella pratica clinica. Rimane invece interessante, ed è oggetto di studio, la metilazione del gene MGMT, che potrebbe rappresentare un possibile target per trattamento farmacologico . Numerosi studi sono in corso per definire il ruolo di alterazioni genetiche (amplificazioni, mutazioni sia puntiformi che piccole inserzioni/delezioni) di ERBB2 (HER 2) nella patogenesi del carcinoma colon-rettale, come anche il ruolo delle terapie anti ERBB2.

Infine la massiva caratterizzazione molecolare-genetica delle neoplasie ha permesso di identificare alterazioni molecolari nel CRC a carico di geni già "marcatori predittivi" in altre neoplasie. Tra questi ALK, ROS1, NTRK e RET che, pur essendo stati identificati nel CRC a bassa frequenza, possono rappresentare importanti bersagli per interventi terapeutici. In particolare, farmaci inibitori di NTRK hanno dimostrato attività clinica in pazienti con riarrangiamento genico, indipendentemente dal tipo istologico, spingendo la FDA ad approvare per la prima volta un marcatore agnostico (indipendente dalla istologia) per la terapia a bersaglio molecolare. Nel carcinoma del colon retto le fusioni di NTRK sono presenti ad una frequenza inferiore all'1%, con associazione ad MSI.

**Applicazioni della biopsia liquida (DNA tumorale circolante) in pratica clinica**

L'analisi del DNA tumorale circolante (circulating tumor DNA, ctDNA) contenuto nel DNA libero circolante (cell free DNA, cfDNA) isolato dal sangue periferico rappresenta ad oggi il principale approccio di biopsia liquida impiegato in pratica clinica.

Nel caso del carcinoma del colon retto è cruciale sottolineare la centralità del tessuto per la corretta diagnosi istopatologica e la seguente caratterizzazione molecolare, pur considerando che alcuni studi hanno evidenziato la possibilità di eseguire l'analisi mutazionale dei geni KRAS e NRAS su ctDNA isolato da sangue periferico mediante un kit dedicato recentemente approvato per l'utilizzo clinico a fronte di minori ed eterogenee informazioni disponibili circa le mutazioni di BRAF. Difatti, anche se consigliata in casi particolari in cui non sia disponibile tessuto adeguato per il test molecolare, le applicazioni della biopsia liquida per la rilevazione di ctDNA in questo setting costituiscono ad oggi un campo sperimentale di ricerca e debbono essere comunque condotte con metodiche approvate per l'impiego clinico ed in laboratori di riferimento. Per quanto riguarda la tecnologia biomolecolare da utilizzare per la valutazione up-front dello stato mutazionale degli hotspot a carico dei geni RAS e BRAF a partire da ctDNA, diversi studi hanno dimostrato che sia metodiche indirette che dirette hanno vantaggi e svantaggi. Le procedure diagnostiche indirette [come la real time-PCR (RT-PCR) o la droplet digital PCR (ddPCR)] rappresentano un valido strumento sensibile, specifico e con un tempo di completamento (turnaround time o TAT) breve. Le procedure dirette vedono ad oggi l'uso delle piattaforme di sequenziamento di nuova generazione (NGS) come strumento affidabile sia per la loro sensibilità che specificità, anche se il TAT e la necessità di adeguato expertise rendono tale procedura ancora poco diffusa e da inserire in un contesto più ampio e laboratorio-dipendente.

In questo contesto, l'impiego della biopsia liquida riguarda prevalentemente: a) la malattia in stadio iniziale per una valutazione prognostica ed un'appropriata personalizzazione dell'eventuale terapia adiuvante b) la

malattia in stadio avanzato per l'analisi di mutazioni RAS e BRAF e il monitoraggio delle terapie a bersaglio molecolare.

*a)* Malattia in stadio I-III

Nel carcinoma del colon-retto localizzato la possibilità di utilizzare il ctDNA come marcatore di malattia minima residua rappresenta un ambito di ricerca clinica in continua evoluzione. Diversi studi hanno evidenziato una correlazione tra la rilevazione di ctDNA dopo resezione chirurgica radicale del tumore primario e la seguente comparsa di recidiva di malattia negli stadi I-III. Si è inoltre osservato come, nella ricerca in circolo di specifiche mutazioni somatiche presenti nel tessuto, l'analisi del ctDNA sia più accurata nel predire la presenza di malattia minima residua qualora si ricerchi più di una variante o si utilizzino prelievi seriati. Tuttavia, in questo setting di malattia i dati inerenti la biopsia liquida attualmente disponibili provengano da serie eterogenee (studi piccoli con campionamento limitato, utilizzo di trattamenti adiuvanti non standard, assenza di determinazione dello status MSI) e, pertanto, questa applicazione della biopsia liquida in stadio iniziale è da ritenersi un approccio sperimentale e come tale deve essere limitato a studi clinici.

*b)* Malattia in stadio IV

Nel carcinoma del colon-retto metastatico, numerosi studi hanno dimostrato la fattibilità dell'utilizzo del ctDNA per l'esecuzione del test RAS come potenziale sostituto dell'analisi su tessuto tumorale.

Il GOM è coinvolto per la valutazione del caso clinico per la scelta della strategia terapeutica o per l'arruolamento in protocolli sperimentali. Entro 7-10 giorni dalla diagnosi, il paziente è sottoposto a visita multispecialistica e di cardioncologia presso il CS in regime ambulatoriale. Si avviano quindi le analisi molecolari.

Le analisi molecolari sono richieste dall'oncologo che ha in carico il paziente ed effettuati dal personale tecnico del CS o di un centro ospedaliero che ha stipulato accordi di convenzione, il cui referto si aspetta disponibile entro 7-10 giorni.

Nonostante in questo setting la biopsia liquida offra i vantaggi di un approccio minimamente invasivo, duttile ed in grado di superare con un ridotto TAT l'eterogeneità spazio-temporale della determinazione standard dello status mutazionale su tessuto, la concordanza diagnostica tra sangue periferico e tessuto varia dal 60% all'80% con le attuali tecniche di sequenziamento. Tuttavia, mentre dati recenti su tessuto hanno mostrato la presenza di mutazioni subclonali di RAS anche se in una percentuale limitata di casi ed un possibile beneficio dal trattamento con farmaci anti-EGFR in pazienti con mutazioni di RAS con frequenze alleliche comprese tra 0.1% e 5%, non esistono ad oggi sufficienti evidenze cliniche per stabilire in termini quantitativi quale sia la soglia percentuale di alleli RAS mutati determinata su sangue periferico che conferisca resistenza alla terapia con anti-EGFR. Peraltro, l'analisi mutazionale di RAS/BRAF su ctDNA ai fini dell'esclusione dalla terapia con cetuximab e panitumumab non è ancora controllata da programmi di controllo di qualità esterna (EQA schemes), come quelli messi in atto per l'analisi tissutale. Pertanto, **l'impiego dell'analisi del ctDNA per la valutazione dello stato di RAS/BRAFdel tumore nei pazienti con carcinoma del colon retto metastatico può essere implementato in pratica clinica solo nei casi in cui il tessuto non sia disponibile o sufficiente per l'analisi molecolare**.

L'utilizzo della biopsia liquida per l'identificazione di altri biomarcatori, il monitoraggio molecolare della malattia e per la valutazione dello status MSI sono invece approcci sperimentali da limitare esclusivamente all'interno di studi clinici.

**Sindrome da predisposizione ereditaria al CRC**

Una Sindrome da Predisposizione Ereditaria al CRC (SPE-CRC) viene sospettata nel paziente affetto da Cancro Colo-Retto (CRC) in base alle linee guida stabilite secondo le raccomandazioni AIOM 2019, che questo PDTA prende come riferimento. Si stima che un paziente con CRC su venti ha una SPE-CRC, che comprendono la sindrome di Lynch e le poliposi adenomatose del colon. Nel caso si sospetti una sindrome ereditaria con predisposizione al CRC, il paziente deve essere inviato alla consulenza oncogenetica, per essere informato sulle SPE-CRC, sugli aspetti preventivi e predittivi, sul coinvolgimento e rischio per i familiari e per la prescrizione del test genetico.

Nell'ambito della genetica oncologica, il percorso clinico che conduce alla diagnosi di SPE-CRC ed alla gestione dei soggetti ad alto rischio genetico di tumore viene comunemente denominato "Consulenza Genetica Oncologica" (CGO) secondo linee guida SIGU (Società Italiana Genetica Umana Consulenza genetica e test genetici in oncologia: aspetti critici e proposte di AIOM – SIGU 16.10.2013). Tale consulenza consente di valutare il livello di rischio d'insorgenza di tumori ereditari all'interno della famiglia e valutare il sospetto di una specifica sindrome genetica nella famiglia.
La sindrome di Lynch è la più frequente SPE e rappresenta il 3% circa di tutti i CRC. La predisposizione genetica è correlata a varianti patogenetiche dei geni del "mismatch repair" (MMR) (MLH1-MSH2-MSH6-PMS2) e viene trasmessa come carattere autosomico dominante. La sindrome comprende un rischio aumentato di CRC nel 30-70% (età media alla diagnosi tra 44-61 anni), di cancro dell'endometrio nel 25-60% (età media alla diagnosi 48-62 anni), dell'ovaio nel 4-12% (età media alla diagnosi 42 anni, circa il 30% sono diagnosi ad età <40 anni), dello stomaco nel 6-13% (età media alla diagnosi 56 anni), ed in percentuale minore della pelvi renale-uretere, del pancreas-vie biliari, di tumori gliali, della cute (neoplasie sebacee) e del piccolo intestino.
Mutazioni inattivanti a carico di uno dei geni del MMR comportano la perdita di espressione della proteina corrispondente, identificata mediante IHC sul tessuto tumorale. La sensibilità e specificità di tale sistema è di circa il 94% e 85% rispettivamente, permettendo uno screening in caso di sospetta sindrome ereditaria. Anomalie a carico dei sistemi del MMR si traducono in MSI, che può essere ulteriormente utilizzato come metodo indiretto per identificare tali pazienti. Le evidenze diagnostiche associate alla storia famigliare possono aiutare nell'identificazione di queste famiglie. Infatti l'analisi del MMR (IHC o analisi MSI) associata ai criteri di Amsterdam/Bethesda (Tabella 1) sono a d oggi la principale strategia utilizzata.
In linea generale, la presenza di una predisposizione ereditaria al CRC va sospettata tutte le volte in cui si riscontrino le seguenti caratteristiche:

Tabella 1. Criteri di Amsterdam/Bethesda.

| AMSTERDAM Criteri | Raccomandazioni BETHESDA |
|---|---|
| Almeno tre parenti affetti da neoplasia associata a SL | Almeno un caso di insorgenza giovanile (<50 anni) |
| Più casi nella stesso linea parentale di I e/o II grado | Cancri multipli (sincroni o metacroni) nello spettro di SPE-CRC nota nello stesso paziente |
| Due generazioni successive coinvolte | MSI-H diagnosticata in paziente con età<60 anni |
| Almeno un caso di insorgenza giovanile (<50 anni) | Diagnosi di CRC in paziente con uno o più parenti di I grado con neoplasia associata a SL |
| Sindrome non riconducibile a Poliposi Adenomatosa Famigliare | Diagnosi di CRC in paziente con uno parente di I grado con neoplasia associata a SL con età <50 anni |
| Analisi del tessuto tumorale se possibile | Diagnosi di CRC in paziente con uno o più parenti di I/II grado con neoplasia associata a SL indipendente dall'età |

Il genetista clinico (o lo specialista di branca) prescrive in sede di consulenza oncogenetica il test genetico appropriato, in base al sospetto clinico, al paziente affetto da CRC con rischio clinico di forma da SPE
La ricerca di varianti geniche di tipo germinale può essere eseguita come primo step di diagnosi molecolare, oppure può essere preceduto dallo screening molecolare su tessuto tumorale per la valutazione IHC dei geni del MMR e/o determinazione dello stato di MSI mediante PCR-EC. In caso di dMMR con mancata espressione di MLH1, è consigliabile eseguire sul tessuto tumorale l'analisi della mutazione BRAF p.V600E e/o l'ipermetilazione del promotore di MLH1. In caso di test positivo la sindrome di Lynch può essere esclusa. Nel sospetto di sindrome di Lynch il test genetico germinale prevede analisi su campione di sangue per l'identificazione della variante patogenetica costituzionale dei 4 geni MMR principali implicati, quali MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. Raramente possono essere coinvolte delezioni del gene non MMR EPCAM. L'analisi prevede il sequenziamento e la ricerca di grandi delezioni (MLPA o CNV)., il sequenziamento diretto dei geni del MMR deve essere effettuato a partire da sangue periferico. Attualmente la diffusione presso i laboratori di diagnostica molecolare oncologica delle piattaforme NGS ha reso l'approccio diagnostico più efficace e specifico valutando direttamente lo stato mutazionale dei geni coinvolti. Infatti l'utilizzo di pannelli multi genici ha permesso una ottimizzazione dei costi e tempi di analisi.

Le poliposi adenomatose del colon familiari: in accordo alle linee guida NCCN il sospetto di poliposi su base genetica deve essere preso in considerazione se presente almeno una delle seguenti condizioni:
• multipli polipi adenomatosi del colon (almeno 10-20 polipi)
• storia familiare di poliposi multipla (>10 in un singolo individuo, o un numero inferiore se presenti in più di un parente di primo grado soprattutto se in età giovanile)
• Epatoblastoma
• Ipertrofia congenita multifocale e bilaterale dell'epitelio pigmentato della retina (CHRPE)
• tumori desmoidi addominali ed extra-addominali
• tumori tiroidei
Le poliposi familiari adenomatose del colon vengono distinte in base al numero di polipi in forma classica, con più di 100 polipi, e forma attenuata, con numero di polipi tra 10-99. In base al gene coinvolto si distinguono la Poliposi Adenomatosi da mutazione del gene APC (FAP). La FAP è un disordine ereditario autosomico dominante, causato prevalentemente da mutazioni costituzionali del gene APC e caratterizzato dall'insorgenza di adenomi colon-rettali multipli. Le FAP possono essere distinte in base a caratteristiche clinico-genetiche in:
(i) forma classica, con numero di polipi > 100 distribuiti lungo tutto il colon. La maggior parte dei pazienti (80%) con FAP classica presenta mutazioni germinali nel gene APC, prevalentemente tra i codoni 1250 e 1464. Tali mutazioni sono associate ad un rischio del 100% di insorgenza di CRC se non viene effettuata colectomia profilattica in età giovanile.
(ii) forma attenuata, con numero di polipi compreso tra 10-99 e mutazioni germinali a carico del gene APC in circa il 10% dei casi. Tali pazienti sviluppano polipi prevalentemente nel colon destro e presentano un rischio di sviluppare altre neoplasie quali epatoblastomi pediatrici, neoplasie duodenali, cerebrali, pancreatici e tiroidei. Tale condizione è stato associata anche a mutazioni germinali a carico dei geni MUTYH (Poliposi MUTYH-associata) a trasmissione autosomica recessiva, dovuta a varianti patogenetiche bialleliche del gene MUTYH (MYH), caratterizzata da polipi in numero tra 15-100 (30% dei soggetti), assenza di variante FAP classica) e familiarità per CRC senza polipi multipli.
Nella Poliposi attenuata dovuta al gene MUTYH (MAP) e nelle altre forme più rare di SPE –CRC il CRC può essere associato a tumori del duodeno, a tumori desmoidi addominali ed extra-addominali ed ai tumori tiroidei.
In presenza di sospetta FAP, l'analisi genetica dell'intero gene APC deve essere effettuata con indicazione anche alla valutazione di grossi riarrangiamenti (mediante piattaforma NGS o metodica MLPA). Anche in questo caso l'utilizzo di pannelli multi genici è ampiamente consigliato, con particolare ampliamento per l'analisi anche dei geni MUTYH-SMAD4-STK11-POLE e POLD1.

Altre più rare forme di SPE-CRC sono:
- Sindrome da poliposi giovanile (JPS), causata da varianti patogenetiche dei geni SMADA4 e BMPR1A;
- Sindrome di Peutz-Jeghers Syndrome (PJS), causata da varianti patogenetiche del gene STK11;
- La Sindrome di Turcot caratterizzata dalla presenza di CRC o adenoma colorettale associato a tumori del sistema nervoso centrale, causata da variante patogenetica dei geni del MMR. La patologia tumorale del SNC può aiutare a distinguere le due diagnosi, in quanto le varianti patogenetiche APC correlate sono più comunemente associate a medulloblastoma, mentre le varianti patogenetiche nei geni del MMR sono comunemente associate a glioblastoma;
- Suscettibilità alla poliposi e al CRC MSH3-correlata (OMIM 600887), dovuta a variante patogenetica germinale biallelica del gene MSH3, caratterizzata da poliposi adenomatosa multipla familiare e CRC a esordio precoce. Si possono associare polipi duodenali, papilloma intraduttale della mammella, astrocitoma, adenoma tiroideo, leiomioma uterino;
- Suscettibilità alla poliposi e al CRC NTHL1-corelata (OMIM 616415), dovuta a varante patogenetica biallelica del gene NTHL1, a trasmissione autosomica recessiva, caratterizzata da polipi da uno a più di 50, età di esordio 40-65 anni e familiarità per altri tumori quali cancro mammella, meningiomi, cancro della vescica, dell'endometrio e carcinoma a cellule basali;
- Suscettiblità a CRC POLE-correlata (OMIM 615083), dovuta a variante patogenetica eterozigote germinale del gene POLE, caratterizzata da pochi o numerosi polipi, rischio di altri tumori, quali endometrio, ovaio, uretere, gastrico e astrocitoma;
- Suscettiblità a CRC POLD1-correlata (OMIM 174761), dovuta a variante patogenetica germinale nel gene POLD1, caratterizzata da pochi o numerosi polipi, ed eventuale familarità per cancro dell'endometrio e astrocitoma;

- Sindrome di Li-Fraumeni, caratterizzata da aumentata incidenza di CRC e altri tumori gastro-intestinali a esordio precoce, causata da variante patogenetica del gene TP53;
- Sindromi con poliposi amartomatosa, associate al gene STK11, a trasmissione autosomica dominante, associate ad un aumento di rischio di CRC, che vengono differenziate in base alla presenza di manifestazioni extra-coliche;
- Sindrome PTEN, che comprende la sindrome di Cowden e la sindrome di Bannayan-Riley-Ruvalcaba syndrome), causate da varianti patogenetiche del gene PTE;
- Neurofibromatosi tipo 1 (NF1), dovuta a varianti patogenetiche del gene NF1, a trasmissione autosomica dominante, in cui gli individui affetti possono manifestare la presenza di neurofibromi polipoidi multipli intestinali o ganglioneurinomi nel piccolo intestino, stomaco e colon;
- Sindrome da predisposizione ereditaria mammella/ovaio, da varianti patogenetiche germinali dei geni BRCA1/BRCA2, ad eredità autosomica dominante, che dovrebbero essere valutati in famiglie con ricorrenza di tumori, incluso il cancro dell'ovaio.

La caratterizzazione genetico/molecolare costituisce un elemento fondamentale per la diagnosi e gestione clinica del paziente e della sua famiglia in caso di Sindromi Neoplastiche Ereditarie. Pertanto i laboratori che eseguono la caratterizzazione molecolare devono applicare metodiche conformi alle raccomandazioni elaborate dall'AIOM-SIAPEC e SIGU. Inoltre devono eseguire periodicamente controlli di qualità esterni, operativi ed interpretativi, specifici quali quelli distribuiti da società scientifiche e/o European Molecular Quality Network (EMQN) o da strutture accreditate ISO 17043. Inoltre una corretta informazione del paziente deve essere effettuata, con esaustiva spiegazione delle procedure analitiche e dei possibili risultati-implicazioni. Il Consenso Informato deve essere correttamente compilato.

**Test genetico a scopo diagnostico preventivo su soggetti non affetti**

Nel caso in cui viene fatta diagnosi di SPE-CRC in un paziente, il genetista in sede di consulenza oncogenetica può proporre di eseguire il test molecolare ai consanguinei tramite un test genetico "a cascata" nella famiglia, al fine di individuare soggetti a rischio ed inviarli ai protocolli di sorveglianza o prevenzione.
I protocolli specifici consigliati per i soggetti sani a rischio con Sindrome di Lynch e Poliposi sono riportati dalle LG congiunte ASCO-ESMO. Tali protocolli non sono responsabilità dell'oncologo e si consiglia che vengano coordinati dal genetista o da specialisti di branca esperti sull'argomento, in base alle risorse disponibili.
A valle dei risultati delle analisi molecolari, i cui referti sono resi disponibili entro 7-10 giorni, tutti i pazienti iniziano una terapia medica secondo Linee Guida. La terapia viene erogata entro 15 giorni presso l'unità di oncologia di un qualsiasi centro ospedaliero della rete che fa capo al CS, in regime di Day Service o Day Hospital. Della prenotazione del ciclo di terapia e del raccordo con un referente del centro sul caso clinico si occupa il GOM.

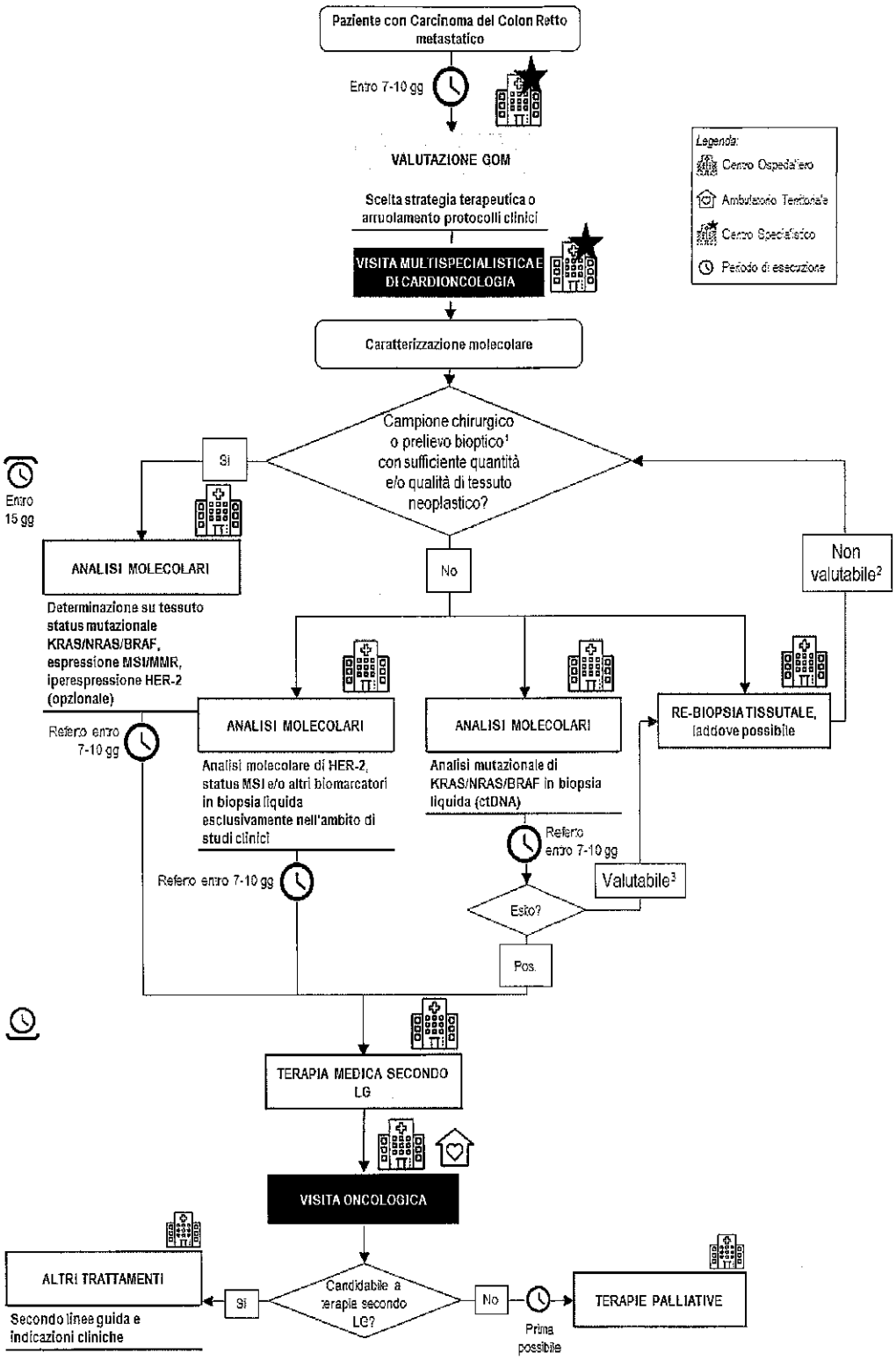
Eventuali esami di controllo ematochimici ad inizio di ogni ciclo di terapia o necessari per le condizioni cliniche del paziente, sono svolti ovunque in un centro della rete e sono valutati dall'oncologo di riferimento.

Al termine del ciclo di terapia il paziente viene rivalutato dall'oncologo di riferimento (del CS o della rete) in sede di visita in un ambulatorio territoriale o ospedaliero. L'appuntamento viene fissato dalla segreteria del GOM.

Se vi è progressione della malattia, si prosegue con la terapia medica prevista dalle Linee Guida, e con la successiva visita di rivalutazione oncologica; altrimenti si avvia il paziente alle cure palliative da iniziare il prima possibile presso una UO cure palliative, coordinate dalla segreteria del GOM.

La Figura 8 e la Tabella 12 riassumono il percorso del paziente con carcinoma del colon retto metastatico.

**Figura 8.**Flowchart applicazioni della biopsia liquida nella fase trattamento del paziente con carcinoma del colon retto metastatico[2]




[2](1) La determinazione dello stato mutazionale degli hotspot a carico dei geni RAS e BRAF può essere effettuata indifferentemente su tessuto tumorale primitivo o metastatico a livello epatico. Un tasso di discordanza del 25% circa è stato invece descritto tra tumore primitivo e metastasi linfonodali e polmonari; (2)Problematiche pre-analitiche, analitiche e/o basso carico di malattia;(3) KRAS/NRASBRAF wild-type o mutato

**Tabella 12.**Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma colon retto metastatico

| PRESTAZIONE | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Valutazione GOM | Paziente CCR metastatico | GOM | CS | - | Entro 7-10 da conferma diagnosi |
| Visita multispecialistica e di cardioncologia | Paziente CCR metastatico | ON, CA | CS in RA o DS o RO | Segreteria GOM | |
| Analisi molecolari | Paziente CCR metastatico | PT | CS o centri con accordi di convenzione | ON | Referto entro 7-10 gg |
| Re-biopsia tissutale | Paziente CCR metastatico | In base a metodologia | In base a metodologia | ON | Referto entro 7-10 gg |
| Terapia medica secondo LG | Paziente CCR metastatico | In base alla terapia | In base alla terapia | Segreteria GOM | Entro 15 gg da valutazione GOM |
| Visita oncologica | Paziente CCR metastatico | ON di riferimento | In ospedale o sul territorio, in RA o DS o DH | Segreteria GOM | Alla fine del ciclo di terapia |
| Terapia medica secondo LG | Paziente CCR metastatico | In base alla terapia | In base alla terapia | Segreteria GOM | Dopo visita oncologica |
| Terapia palliativa | Paziente CCR metastatico | PA | UO cure palliative | Segreteria GOM | Prima possibile |

**Paziente con carcinoma del retto intraperitoneale resecabile**

Il paziente con carcinoma del retto resecabile, in **stadio cT1 N0**, in **stadiocT1-2 N0** e in **stadio cT2 N\0,** è sottoposto ad una visita multispecialistica (con i referenti GOM ed il medico anestesista), entro i 15 giorni successivi dalla visita del GOM, presso il CS in RA, in DS o in RO in funzione delle condizioni cliniche del paziente.

A valle della visita multidisciplinare è preso in carico in chirurgia presso il CS per il ricovero pre-intervento. Gli esami previsti prima del ricovero vengono eseguiti in regime di pre-ricovero o di RO. Il paziente è sottoposto ad intervento chirurgico secondo "escissione transanale" (in assenza di fattori prognostici di rischio/sfavorevoli) o di "asportazione transaddominale" secondo valutazione chirurgica entro 15 giorni dalla valutazione del GOM. La scelta del tipo di intervento chirurgico va discussa con il GOM in base allo stadio e alla sede nella neoplasia. La durata media della degenza post-operatoria è stimata in circa 4 -5 giorni.

L'invio del pezzo anatomico in Anatomia Patologica per l'effettuazione dell'esame anatomo-patologico avverrà sotto la responsabilità del chirurgo. L'esame anatomo-patologico dovrà essere completato ed esiterà un referto anatomo-patologico che verrà esitato entro 21giorni dalla ricezione dello stesso in Anatomia Patologica per consentire una seconda valutazione del GOM per la definizione della migliore strategia assistenziale successiva.

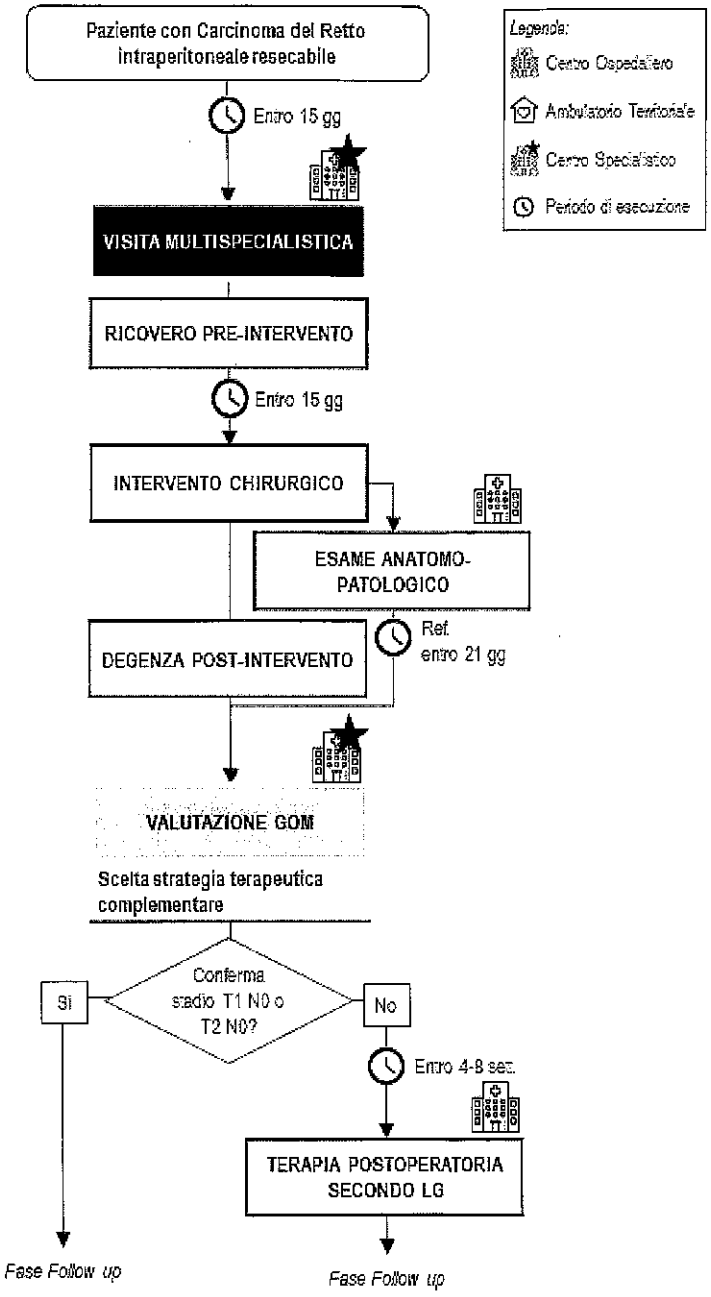
Il referto istologico verrà inserito nella documentazione clinica che verrà presentata al GOM. Tale documentazione dovrà avere forma di dossier clinico e prevedere:

- Copia del referto degli accertamenti strumentali di stadiazione eseguiti prima dell'intervento chirurgico;
- Descrizione dell'intervento chirurgico estratta dalla cartella clinica del reparto di chirurgia;
- Eventuali notizie cliniche inerenti il decorso post-operatorio;
- Copia del referto dell'esame anatomo-patologico;
- Copia degli accertamenti strumentali eventualmente eseguiti dopo l'intervento chirurgico.

In seguito alla ricezione del dossier clinico il paziente viene visitato/valutato dal GOM che in base al referto dell'esame anatomo-patologico definirà la migliore strategia terapeutica. Il paziente è sottoposto a terapia postoperatoria solo se dal referto dovesse emergere uno stadio patologico diverso da quello clinico. Entro 4-8 settimana dall'intervento deve iniziare la terapia complementare postoperatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida di società scientifiche Nazionali ed internazionali. In alternativa continua il percorso nella fase di follow up.

La **Figura 9** e la **Tabella 13** riassumono la fase di trattamento del paziente con carcinoma del retto resecabile negli Stadi cT1 N0 e cT2 N0.

**Figura 9**. Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del retto intraperitoneale resecabile[3]




[3]Tipologia di intervento chirurgico definito in base allo stadio clinico e alla sede del tumore.

**Tabella 13**. Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del retto intraperitoneale resecabile

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita multispecialistica | Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0) | EED o CH o OM o OR o AS | CS in RA o DS o RO | Segreteria GOM | Entro 15 gg da valutazione GOM |
| Ricovero pre-intervento | Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0) | CH | CS in regime pre-ricovero o in RO | Segreteria GOM | Dopo la visita multispecialistica |
| Intervento chirurgico | Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0) | CH | CS in RO | Segreteria GOM | Entro 15 giorni dalla visita multidisciplinare |
| Esame anatomo-patologico | Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0) | AP | CS o centro della rete con accordi di service | CH | Referto entro 21 giorni da intervento chirurgico |
| Valutazione GOM | Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0, stadio cT1-2 N0, stadio cT2 N0) | GOM | CS | - | Alla ricezione del referto anatomo-patologico |
| Terapia postoperatoria secondo LG | Paziente CR intraperitoneale resecabile (stadio cT1 N0 o stadio cT2 N0) | OM e OR | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Segreteria GOM | Entro 4-8 settimane da valutazione GOM |

**Paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato**

Il paziente, con carcinoma del retto extraperitoneale, nello **stadiocN+, cT3 N+** e **stadio cT4**, in assenza di condizioni cliniche ostative, verrà indirizzato ad un percorso di radioterapia primaria pre-operatoriao di radio-chemioterapia concomitante pre-operatoria da intraprendersi entro 21 giorni dal completamento della stadiazione e dalla definizione condivisa del percorso di cura, ambulatoriale, in DS o in DH.

L'avvio della chemioterapia pre-operatoria, dovendo necessariamente prevedere l'utilizzo di farmaci della classe delle Fluoropirimidine, dovrà essere preceduto da uno studio dei polimorfismi della DiidroPirimidina Deidrogenasi.

Al termine della radioterapia primaria o di radio-chemioterapia concomitante pre-operatoria verranno programmati gli accertamenti di ristadiazione ed il paziente verrà sottoposto ad intervento chirurgico entro le 8 settimane (10-12 in caso di paziente di età superiore ai 70 anni e in quelle condizioni il cui obiettivo principale sia l'ottenimento della risposta patologica completa – vedi strategie di conservazione d'organo) dal termine del trattamento. La durata media della degenza post-operatoria è stimata in circa 4 - 5 giorni.

L'invio del pezzo operatorio in Anatomia Patologica per l'effettuazione dell'esame anatomo-patologico avverrà sotto la responsabilità del chirurgo. L'esame dovrà essere completato ed esiterà un referto anatomo-patologico che verrà esitato entro 21 giorni dalla ricezione dello stesso in Anatomia Patologica per consentire una seconda valutazione del GOM per la definizione della migliore strategia assistenziale successiva.

Il referto anatomo-patologico verrà inserito nella documentazione clinica che verrà presentata al GOM, come specificato per il paziente con carcinoma del retto resecabile in stadio cT1 N0.

Il paziente viene visitato/valutato dal GOM che definirà la migliore strategia terapeutica complementare postoperatoria, secondo quanto indicato dalle Linee Guida Nazionali ed internazionali. La eventuale terapia postoperatoria dovrà essere iniziata entro le 4-8 settimane successive alla valutazione del GOM e verrà gestita generalmente dall'Unità Operativa di Oncologia Medica, nel setting assistenziale più appropriato.

Per i pazienti con carcinoma del retto, in **stadio cT3-T4a N -/+** o **cT4 localmente avanzato a sede ultrabassa**, per cui sarebbe indicato intervento demolitivo di resezione addomino-perineale dopo radio-chemioterapia neoadiuvante,è possibile prevedere in casi selezionati, una strategia alternativa "di conservazione d'organo" con TNT (Total Neo-adjuvant Therapy). Tale strategia prevede una induzione con chemioterapia contenente fluoruracile ed oxaliplatino (es. FOLFOX6) seguita da radio-chemioterapia concomitante.

Al termine della chemioterapia, gli esami di ristadiazione prevederanno anche una nuova colonscopia con biopsia dell'area precedentemente sede di neoplasia (o della neoplasia residua), finalizzata alla evidenziazione di quel 30% circa (16-36% secondo dati di letteratura) di pazienti che esitano da tale approccio di cura una remissione patologica completa (provata da una biopsia locale negativa).

Questo sottogruppo di pazienti è candidabile a conservazione d'organo, se adeguatamente collaboranti per un programma di follow-up intensivo (volto a diagnosticare precocemente una eventuale recidiva locale che, qualora si verificasse, richiederebbe un intervento chirurgico di salvataggio per recuperare a guarigione il paziente).

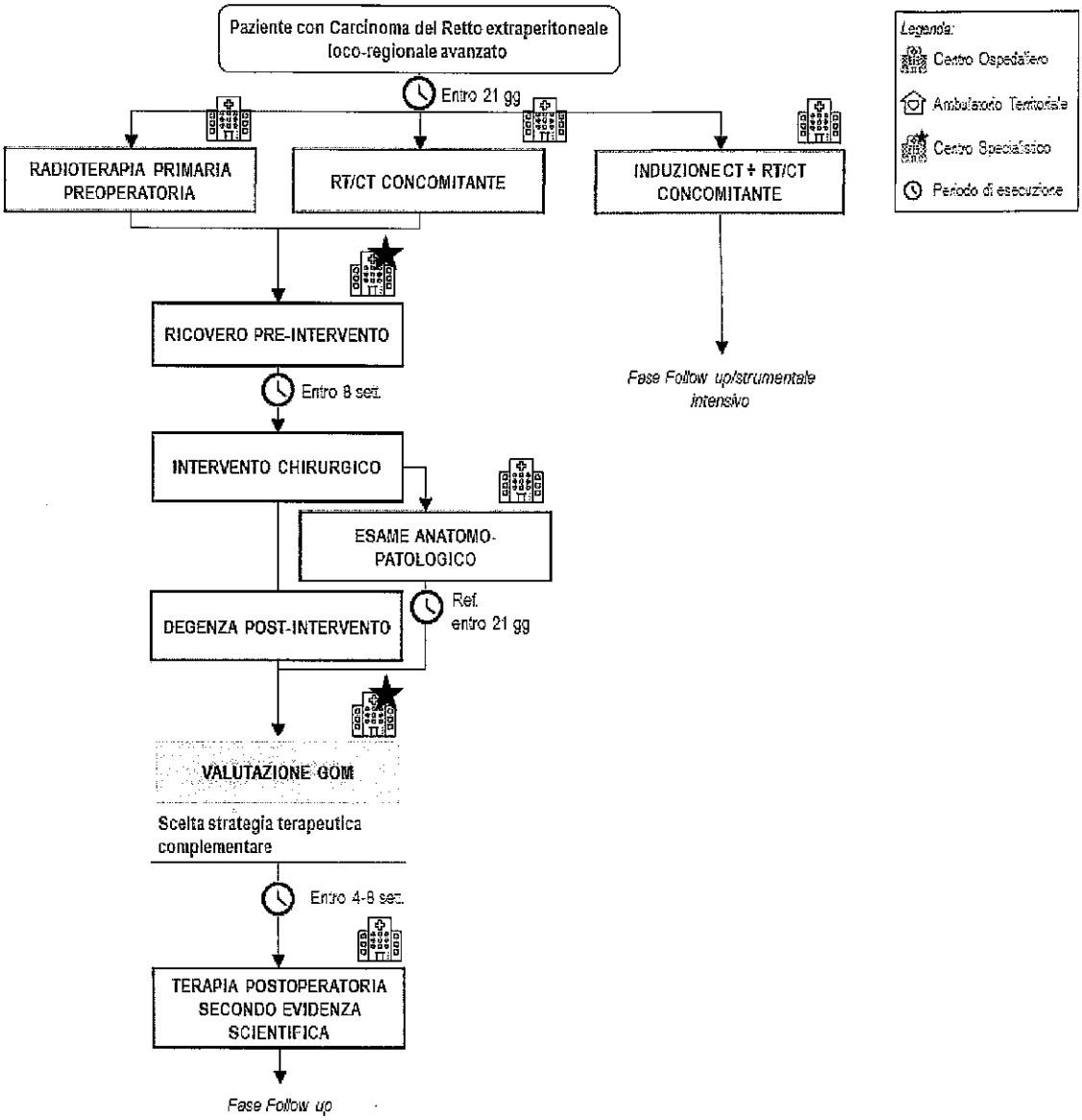
Tale strategia non è ad oggi sostenuta da dati di letteratura tali da poterla fare considerare come una opzione standard, ma offrendo la possibilità di evitare un intervento demolitivo come la resezione addomino-perineale, merita di essere proposta al paziente ed eventualmente condivisa, dopo attenta discussione dei pro e dei contro.

Ovviamente il sottogruppo più numeroso di pazienti che non deriverà una remissione completa da tale approccio di cura verrà avviato a resezione addomino-perineale e segue lo stesso percorso specificato in precedenza per i tumori del retto a sede non ultrabassa.

La **Figura 10** e la **Tabella 14** riassumono la fase di trattamento del paziente con carcinoma del retto non resecabile negli stadi stadio cT3-4a N-/+ e stadio cT4 localmente avanzato e a sede ultrabassa.

La **Tabella 10** e la **Tabella 11** riassumono le raccomandazioni DPD e UGT.

**Figura 10.** Flow chart fase trattamento paziente con carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato[4]




[4]Tipologia di intervento chirurgico definito in base allo stadio clinico e alla sede del tumore.

**Tabella 14**. Descrizione sintetica fase trattamento paziente carcinoma del retto extraperitoneale loco-regionale avanzato

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Radioterapia primaria preoperatoria | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4) | GOM | CS in RA o DS o in RO | - | Entro 21 gg da valutazione GOM |
| Radioterapia e chemioterapia concomitante | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3 N+ e stadio cT4) | OR e/o OM | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Segreteria GOM | |
| Ricovero pre-intervento | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3N+ e stadio cT4) | CH | CS in regime pre-ricovero o in RO | Segreteria GOM | Al termine della radioterapia primaria o RT/CT concomitante |
| Intervento chirurgico | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3 N+ e stadio cT4) | CH | CS in RO | Segreteria GOM | Entro 8 settimane dal termine della radioterapia primaria o RT/CT concomitante |
| Esame anatomo-patologico | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3 N+ e stadio cT4) | AP | CS o centro della rete con accordi di service | CH | Referto entro 21 giorni da intervento chirurgico |
| Valutazione GOM | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, cT3 N+ e stadio cT4) | GOM | CS in RA o DS o in RO | - | Alla ricezione del referto anatomo-patologico |
| Terapia postoperatoria secondo evidenza scientifica | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (stadio cN+, | OM e/o OR | CS o centro della rete in RA, in DS o DH | Segreteria GOM | Entro 4-8 settimane da valutazione GOM |

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| | cT3N+ e stadio cT4) | | | | |
| Induzione chemioterapia + radioterapia/chemioterapia concomitante | Paziente CR extraperitoneale loco-regionale avanzato (Stadio cT3-T4a N -/+ o cT4 localmente avanzato a sede ultrabassa) | GOM | CS in RA o DS o in RO | - | Entro 21 gg da valutazione GOM |

**Fase follow up**

**Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico**

Entro 45-60 giorni dal completamento dell'iter di cura, i pazienti con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico, sono sottoposti a visita specialistica da parte di una delle seguenti figure professionali: chirurgo del CS presso il quale si è seguito l'intervento o UO di area oncologica o oncologo medico, in un qualsiasi centro ospedaliero della rete in RA. In tutti i casi la visita è prenotata da parte della segreteria del GOM.

A valle della visita specialistica, ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi, i pazienti con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico, ripetono l'esame CEA in qualsiasi centro ospedaliero o territoriale in RA. L'esame CA 19-9 risulta opzionale per il primo anno.

La colonscopia viene eseguita ad un anno dall'intervento e ripetuta successivamente a 3 e 5 anni. L'esame viene eseguito dall'EED in un qualsiasi centro accreditato della rete in RA o in DH.

Ogni 6 mesi per i primi 3 anni e ogni 12 mesi per il 4° e 5° anno il paziente viene sottoposto a TC torace e addome con e senza mezzo di contrasto in un qualsiasi centro accreditato della rete in RA o in DH.

Al termine degli esami di follow up e con i referti pronti, il paziente viene visitato da parte di una figura medica delle seguenti aree: chirurgo del CS che ha eseguito l'intervento, medico di UO di area oncologica della rete, oncologo medico in qualsiasi centro della rete in RA. Il GOM rivaluta il paziente in caso di positività agli esami di follow up o in presenza di dubbi interpretativi.

A valle dei 5 anni di follow up i pazienti interrompono i controlli presso la struttura di riferimento e vengono indirizzati alla presa in carico da parte del Medico di Medicina Generale che in questa fase ha un ruolo di supporto per informazioni e condivisione. Eventuali figure professionali di supporto (es. psico-oncologo) saranno coinvolte al bisogno in sede di valutazione del GOM.

La **Figura 11** e la **Tabella 15** rappresentano sinteticamente la fase di follow up per il paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico.

**Figura 11.** Flow chart fase follow up paziente con carcinoma del colon libero da malattia e non metastatico

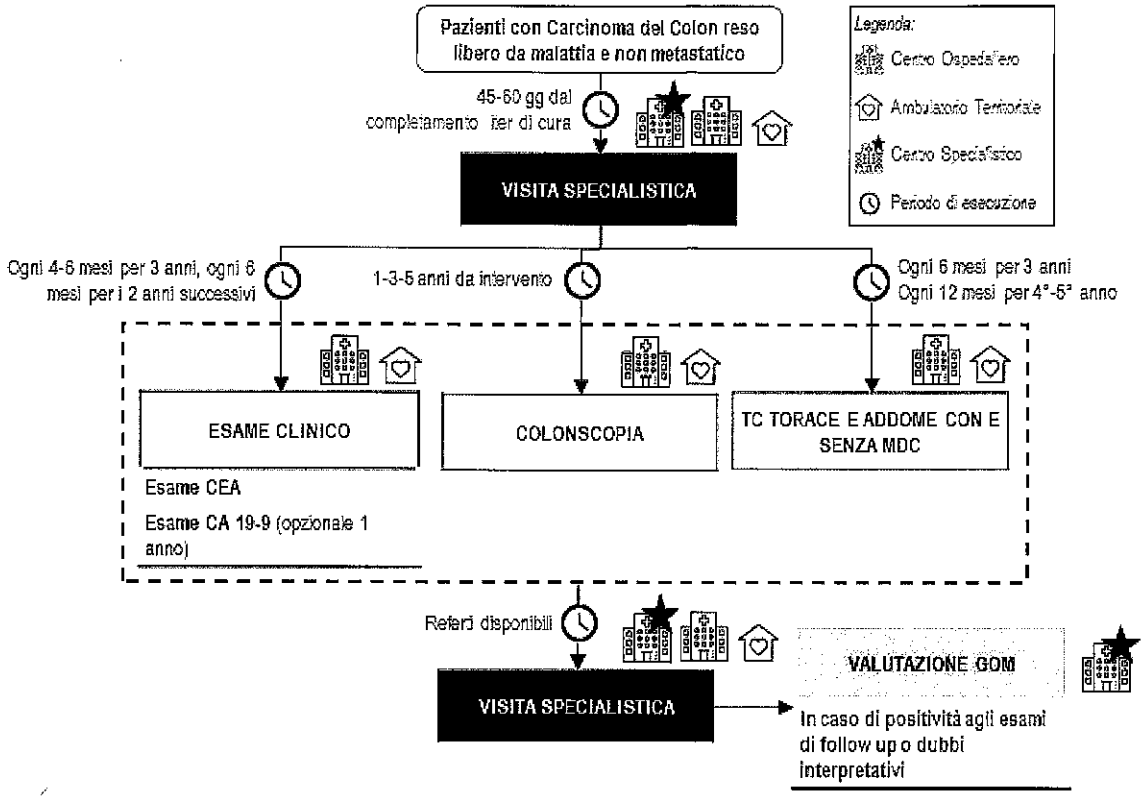


**Tabella 15**. Descrizione sintetica fase follow up paziente con carcinoma del colon libero da malattia e non metastatico

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita specialistica | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | CH, OM, OR | In ambulatorio ospedaliero o territoriale in RA | Segreteria GOM | Entro 45-60 gg da completamento iter di cura |
| Esame CEA | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | PC | Ovunque in RA | Accesso libero | Ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi |
| Esame CA 19-9 (Opzionale per il primo anno) | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | PC | Ovunque in RA | Accesso libero | Ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi |
| Colonscopia | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | EED | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Daeseguire a distanza da 1-3-5 anni da intervento |
| TC torace e addome con e senza MDC | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | RD | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Ogni 6 mesi per i primi 3 anni. Ogni 12 mesi per il 4° e 5° anno |
| Visita specialistica | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | CH, OM, OR | CS | Segreteria GOM | Alla ricezione dei referti |
| Rivalutazione GOM | Paziente con carcinoma dei colon reso libero da malattia e non metastatico | GOM | CS | - | Referti positivi o in casi dubbi |

**Paziente con carcinoma del retto (Stadio cT1-2 N0)**

Entro 45-60 giorni dal completamento dell'iter di cura, i pazienti con carcinoma del retto nello stadio cT1-2 N0, sono sottoposti a visita specialistica da parte di una delle seguenti figure professionali: chirurgo del CS presso il quale si è seguito l'intervento o UO di area oncologica o oncologo medico in un qualsiasi centro ospedaliero della rete in RA. In tutti i casi la visita è prenotata da parte della segreteria GOM.

A valle della visita specialistica, viene eseguita la colonscopia ad un anno dall'intervento e poi al 3° anno e al 5° anno dall'intervento, in assenza di adenomi. Se dai controlli al 1°anno e al 3° anno emerge la presenza di adenomi allora il controllo diventa annuale. L'esame viene eseguito dall'endoscopista in un qualsiasi centro ospedaliero della rete in RA o in DH.

Ogni 6 mesi per i primi 3 anni e ogni 12 mesi per il 4° e 5° anno il paziente viene sottoposto a TC torace e addome con e senza mezzo di contrasto in un qualsiasi centro accreditato della rete in RA o in DH. In caso di risultati dubbi alla TC torace e addome il paziente viene sottoposto ad esami diagnostici di approfondimento.

Al termine degli esami di follow up e con i referti pronti, il paziente viene visitato da parte di una figura medica delle seguenti aree: chirurgo del CS che ha eseguito l'intervento, UO di area oncologica della rete, oncologo medico, in qualsiasi centro della rete in RA. Il GOM rivaluta il paziente in caso di positività agli esami di follow up o in presenza di dubbi interpretativi.

A valle dei 5 anni di follow up i pazienti interrompono i controlli presso la struttura di riferimento e vengono indirizzati alla presa in carico da parte del Medico di Medicina Generale che in questa fase ha un ruolo di supporto per informazioni e condivisione. Eventuali figure professionali di supporto (es. psico-oncologo) saranno coinvolte al bisogno in sede di valutazione del GOM.

La **Figura 12** e la **Tabella 16** rappresentano sinteticamente la fase di follow up per il paziente con carcinoma del retto nello stadio cT1-2 N0.

**Paziente con carcinoma del retto (Stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4)**

I pazienti con carcinoma del retto nello stadio cT3-T4a e/o cT4 seguono lo stesso percorso descritto in precedenza per i pazienti con carcinoma del retto nello stadio cT1-2 N0.

In aggiunta a valle della visita specialistica, ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi i pazienti ripetono l'esame CEA in qualsiasi centro ospedaliero o territoriale in RA. L'esame CA 19-9 risulta opzionale per il primo anno.

Oltre álla TC torace e addome con e senza mezzo di contrasto in caso di risultati dubbi alla TC torace e addome il paziente viene sottoposto ad esami diagnostici di approfondimento e successivo rientro al GOM.

La **Figura 13** e la **Tabella 17** rappresentano sinteticamente la fase di follow up per il paziente con carcinoma del retto nello stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4 localmente avanzato.

**Figura 12**. Flow chart fase follow up paziente con carcinoma del retto (Stadio cT1-2 N0)

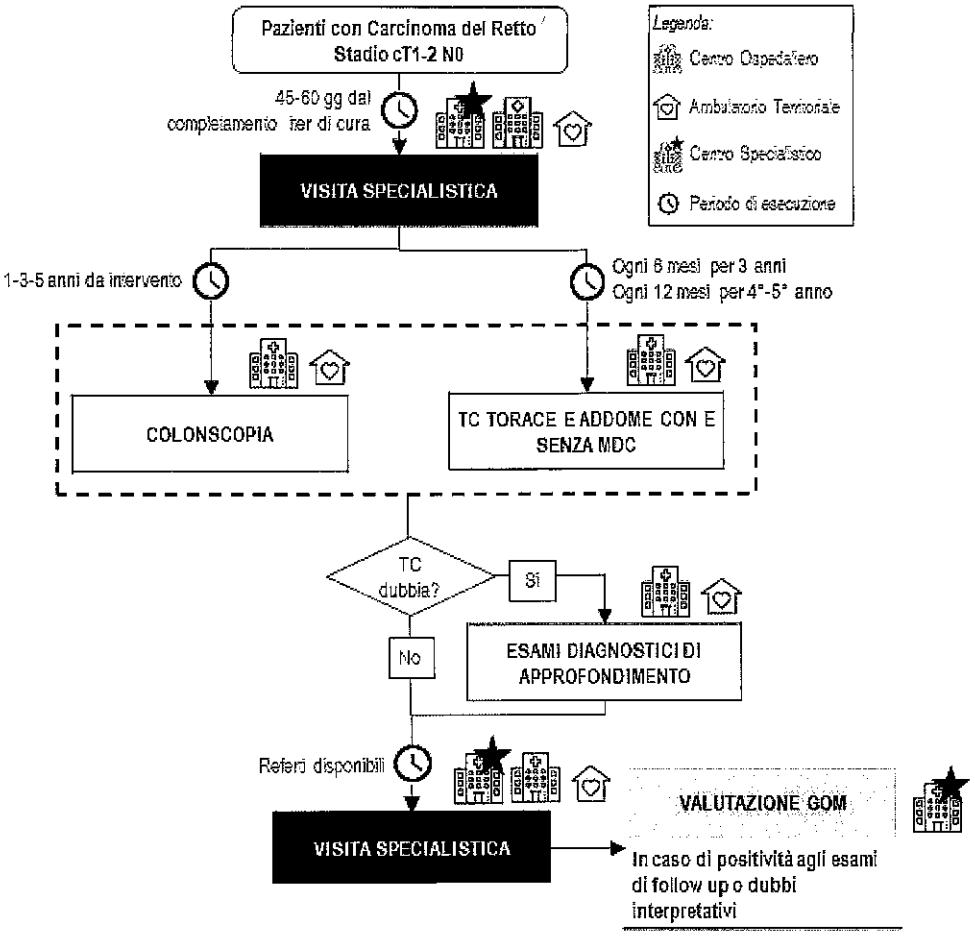


**Tabella 16**. Descrizione sintetica fase follow up paziente con carcinoma del retto (Stadio cT1-2 N0)

| **Prestazione** | **PER CHI (Tipo paziente)** | **CHI (Respons.)** | **DOVE (Setting)** | **COME (Prenot.)** | **QUANDO (Tempi)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita specialistica | Paziente con carcinoma del retto stadio cT1-2 N0 | CH, OM, OR | In ambulatorio ospedaliero o territoriale in RA | Segreteria GOM | Entro 45-60 gg da completamento iter di cura |
| Colonscopia | Paziente con carcinoma del retto stadio cT1-2 N0 | EED | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Da eseguire a distanza da 1-3-5 anni da intervento |
| TC torace e addome con e senza MDC | Paziente con carcinoma del retto stadio cT1-2 N0 | RD | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Ogni 6 mesi per i primi 3 anni. Ogni 12 mesi per il 4° e 5° anno |
| Esami diagnostici di approfondimento | Paziente con carcinoma del retto stadio cT1-2 N0 con TC dubbia | EED, RD | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Nella stessa giornata |
| Visita specialistica | Paziente con carcinoma del retto stadio cT1-2 N0 | CH, OM, OR | CS | Segreteria GOM | Alla ricezione dei referti |
| Rivalutazione GOM | Paziente con carcinoma del retto stadio cT1-2 N0 | GOM | CS | - | Referti positivi o in casi dubbi |

**Figura 13**. Flow chart fase follow up paziente con carcinoma del retto (stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4)

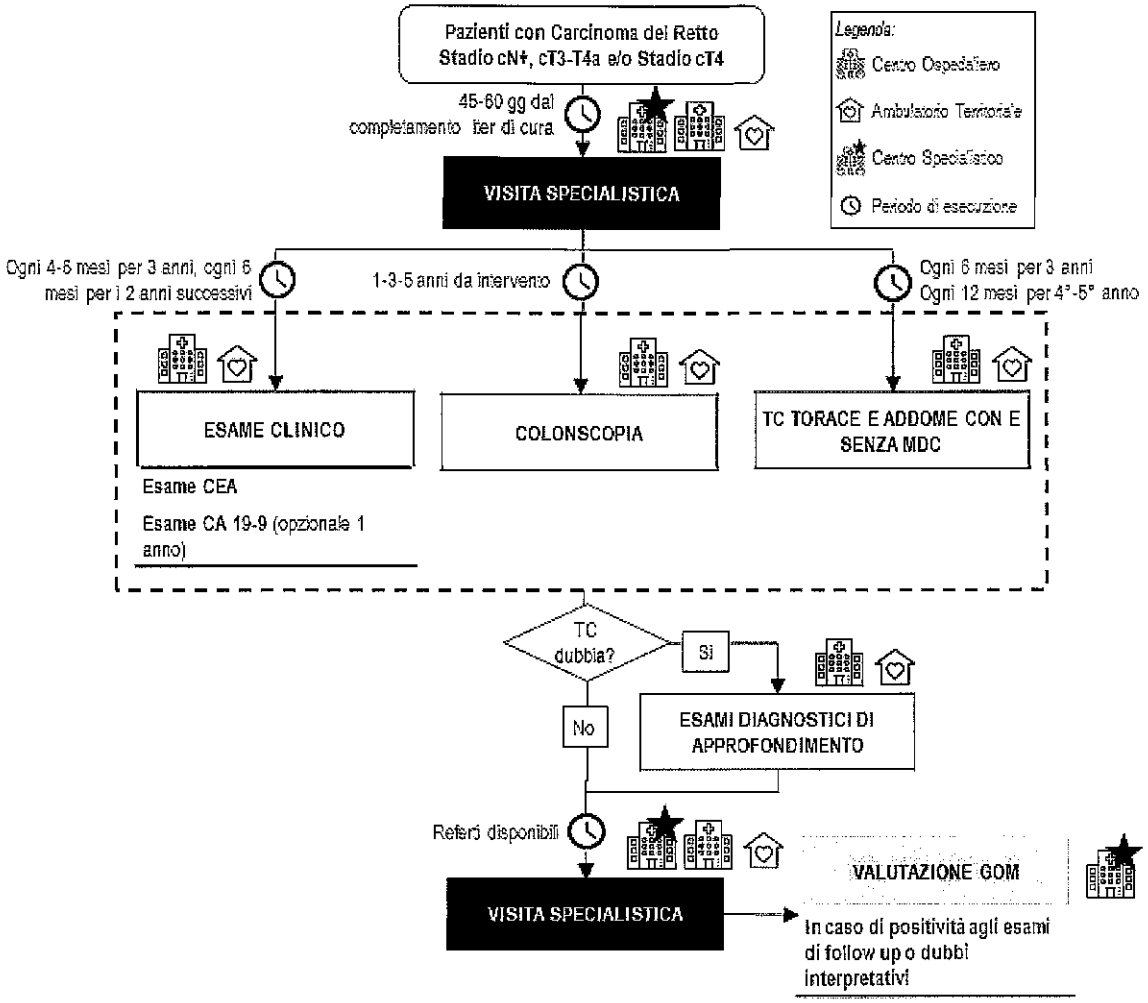


**Tabella 17**. Descrizione sintetica fase follow up paziente con carcinoma del retto (stadio cN+, cT3-T4a e/o cT4)

| Prestazione | PER CHI (Tipo paziente) | CHI (Respons.) | DOVE (Setting) | COME (Prenot.) | QUANDO (Tempi) |
|---|---|---|---|---|---|
| Visita specialistica | Paziente con carcinoma del retto stadio cN+, cT3-T4a e/o stadio cT4 | CH, OM, OR | In ambulatorio ospedaliero o territoriale in RA | Segreteria GOM | Entro 45-60 gg da completamento iter di cura |
| Esame CEA | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | PC | Ovunque in RA | Accesso libero | Ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi |
| Esame CA 19-9 (Opzionale per il primo anno) | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | PC | Ovunque in RA | Accesso libero | Ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi |
| Colonscopia | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | EED | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Da eseguire a distanza da 1-3-5 anni da intervento |
| TC torace e addome con e senza MDC | Paziente con carcinoma del colon reso libero da malattia e non metastatico | RD | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Ogni 6 mesi per i primi 3 anni. Ogni 12 mesi per il 4° e 5° anno |
| Esami diagnostici di approfondimento | Paziente con carcinoma del retto stadio cN+, cT3-T4a e/o stadio cT4 | RD | Centri ospedalieri della rete in RA o DH | GOM | Nella stessa giornata |
| Visita specialistica | Paziente con carcinoma del retto stadio cN+, cT3-T4a e/o stadio cT4 | CH, OM, OR | CS | Segreteria GOM | Alla ricezione dei referti |
| Rivalutazione GOM | Paziente con carcinoma del retto stadio cN+, cT3-T4a e/o stadio cT4 | GOM | CS | - | Referti positivi o in casi dubbi |

**Supporto psiconcologico**

"La diagnosi di tumore e le sue conseguenze possono avere un forte impatto negativo sulla vita dei malati e delle loro famiglie, ben oltre i sintomi fisici sui quali generalmente si concentra l'attenzione di chi ha in cura i pazienti. La malattia infatti può influire su una vasta gamma di aspetti psicologici, emozionali, sociali, culturali e spirituali della salute. Circa il 20% delle persone con tumore risulta affetto da depressione, il 10% da ansia, e fino al 52% sviluppa disagio psicologico. Il carico per il paziente è ulteriormente appesantito da necessità pratiche e da bisogni di tipo informativo. La presenza di tutti questi bisogni psicosociali può limitare notevolmente l'individuo nelle sue attività, costituendo quindi anche un problema di natura sociale ed economico, può ostacolare la capacità di affrontare la malattia, e ridurre la compliance terapeutica. Questi aspetti sono così rilevanti che alcuni autori suggeriscono di considerare il cancro una **malattia bio-psicosociale**".

Sono 4 i principali fattori che, nelle diverse fasi del percorso di cura, impongono al paziente un considerevole lavoro di adattamento:

- La minaccia esistenziale;
- Le conseguenze psico-sociali (es. sospensione o perdita del lavoro, cambiamenti del proprio ruolo familiare, cambiamenti significativi della vita sociale);
- Le conseguenze del processo morboso (es. dolore, astenia, fatigue);
- Le conseguenze del trattamento (es. nausea, alopecia, stomie, asportazioni chirurgiche, perdita della fertilità).

Fra essi, la minaccia all'esistenza fisica costituisce uno degli elementi più dirompenti nel vissuto psicologico ed è paragonabile ad un vero e proprio "trauma", M. Bury la descrive come una "rottura biografica"(1982).

È stato osservato che l'impatto con la diagnosi apre ad una vera e propria crisi esistenziale che si manifesta nei primi 3 mesi dalla diagnosi nel 70% dei pazienti.

Anche nelle Linee Guida ESMO (European Society of Medical Oncology), pubblicate a settembre del 2020, viene posta particolare attenzione alla fatigue cancro-correlata, cioè la sensazione di estrema stanchezza fisica, emotiva e cognitiva, non proporzionata all'attività svolta, tale da interferire con lo svolgimento della vita quotidiana, riconosciuta come condizione clinica che contribuisce a definire la categoria di rischio in cui collocare il paziente. Una raccomandazione forte che viene fatta nel documento è di non aspettare che il paziente cerchi aiuto, ma che personale specializzato verifichi con regolarità lo stato di fatigue durante e dopo i trattamenti, valutando con attenzione anche il dolore psicologico e la depressione reattiva.

Nel Piano Oncologico Nazionale 2010-2012, infine, si configura come intervento costitutivo del trattamento del paziente oncologico, nelle diverse fasi di malattia, l'attivazione di percorsi psicologici di prevenzione, cura e riabilitazione del disagio emozionale, siano essi di supporto o più specificamente psicoterapeutici, sia per i pazienti che per le famiglie.

L'intervento psicologico deve inserirsi in un modello di integrazione stabile in **equipe multidisciplinare (GOM)**, superando il modello consulenziale come già previsto nelle Linee-Guida delle principali patologie oncologiche.

Il protocollo deve prevedere come momento di Screening nell'assistenza ospedaliera la somministrazione del **Termometro del Distress**, quale strumento univoco e validato, e il suo inserimento in **Cartella Clinica**.

L'Intervento deve prevedere l'adozione di una specifica **cartella psico-oncologica multidimensionale** per la valutazione,il monitoraggio e la presa in carico del paziente e dei suoi bisogni, in ogni fase della malattia e delle cure (diagnosi, terapia attiva, off-therapy, cure palliative, lutto) o in ogni momento rilevato critico dal paziente, dalla famiglia o dall'equipe.

Nel dettaglio, seguendo le Linee Guida previste per la pratica clinica psicologica in oncologia, indicate da Società Nazionali ed Internazionali, lo psico-oncologo deve:

- Identificare attraverso screening psicologico, lungo il percorso di malattia e di cura e nei passaggi significativi, il grado di distress, i bisogni psicosociali e i disturbi psichici presenti;

- Promuovere livelli di comunicazione e protocolli di informazione efficaci tra pazienti, familiari ed equipe curante;
- Collaborare all'interno della equipe curante alla programmazione di interventi terapeutici personalizzati, nel rispetto dei bisogni psicosociali del paziente e dei suoi familiari, in linea con le più recenti indicazioni dell'OMS sull'adherence e con il modello di engagement dei pazienti come nuova forma di presa in carico della persona;
- Supportare i pazienti e le loro famiglie nel processo di adattamento alla patologia ed agli effetti dei trattamenti e nell'adozione di strategie di adattamento efficaci;
- Trattare clinicamente le problematiche psicologiche attraverso terapie individuali, di coppia, familiari e di gruppo;
- Realizzare percorsi formativi specifici per il personale sulla comunicazione e sulla relazione terapeutica efficace in oncologia, e limitare o prevenire il disagio emotivo dell'operatore nel processo di care del paziente, come ampiamente riconosciuto in letteratura e nei programmi di formazione sanitaria.

## INDICATORI DI PERFORMANCE DEL NUOVO PERCORSO

Si ipotizza un monitoraggio annuale degli indicatori di performance dell'intero percorso rispetto ai target prefissati.

Per il monitoraggio degli indicatori di performance della fase di diagnosi e stadiazione si fa riferimento agli indicatori ministeriali.

**Tabella 18.** Indicatori di performance fase trattamento

| | AMBITO | INDICATORE | TARGET | FONTE TARGET | | FONTE DATO |
|---|---|---|---|---|---|---|
| T.1 | Presa in carico | % interventi in laparoscopia sul totale degli interventi eseguiti | 40-50% | Progetto Sicilia 2016 | DMO | Flusso SDO |
| T.2 | Appropriatezza trattamento | % pazienti sottoposti a re-intervento all'interno dello stesso ricovero | < 10% | Progetto Sicilia 2016 | DMO | Flusso SDO |
| T.3 | Appropriatezza trattamento | % pazienti sottoposti a re-intervento entro 30/60 giorni alla dimissione | < 20% | Progetto Sicilia 2016 | DMO | Flusso SDO |
| T.4 | Appropriatezza trattamento | % ricoveri ripetuti entro 7 giorni dalla dimissione | < 15% | Progetto Sicilia 2016 | DMO | Flusso SDO |
| T.5 | Appropriatezza trattamento | % resezione CR addomino-perineale | < 25% | Progetto Sicilia 2016 | DMO | Flusso SDO |

## GESTIONE DEL PAZIENTE ONCOLOGICO IN CORSO DI EMERGENZA SANITARIA DA PATOLOGIE INFETTIVE

La stesura del presente PDTA del Carcinoma del Colon Retto avviene nel contesto della crisi sanitaria da COVID-19 La diffusione della pandemia ha determinato al 3 Gennaio 2021 in Italia 75.332 decessi, di cui 2.494 nella Regione Sicilia[5].

Recenti evidenze pubblicate in letteratura hanno evidenziato che i paziente affetti da patologie oncologiche presentano un rischio più elevato di sviluppare l'infezione da COVID-19. Il 41% delle infezione da COVID-19, per questi pazienti, è contratta in seguito a ricoveri e visite di controllo ospedaliere ricorrenti. I pazienti oncologici a valle dell'intervento chirurgico e del trattamento chemioterapico sono significativamente più a rischio di sviluppare gravi eventi correlati all'infezione da COVID-19.

L'esigenza di contenere i contagi e di minimizzare i rischi di nuove ondate di diffusione del virus ha richiesto a livello ospedaliero l'adozione di specifici protocolli di contenimento del rischio di contagio per gli operatori sanitari ed i pazienti.

Il gruppo di lavoro ha ritenuto pertanto imprescindibile corredare il documento di alcune raccomandazioni specifiche per la gestione del paziente oncologico e applicabili trasversalmente anche in altri percorsi di patologia, di seguito articolate in 4 dimensioni chiave:

- Modalità di accesso del paziente alla struttura sanitaria, a seconda della finalità di accesso e delle prestazioni che il paziente deve svolgere/fruire;
- Definizione delle misure igieniche-sanitarie di prevenzione individuale e degli ambienti ospedalieri che accolgono i pazienti;
- Riorganizzazione dei percorsi per la gestione dei pazienti negativizzati da COVID-19 e non COVID-19 per ridurre al minimo il rischio di trasmissione dell'infezione (e.g. percorsi di gestione delle visite ambulatoriali, dei trattamenti attivi e degli interventi chirurgici)
- Definizione di protocolli di contatto medico-paziente per facilitare l'adozione dei nuovi processi di sicurezza.

La **Tabella 19** riassume le raccomandazioni definite per la gestione dei pazienti in situazioni di emergenza, nelle 4 dimensioni chiave e specificando l'applicabilità specifica di patologia e/o trasversale in altre aree terapeutiche.

Le direzioni aziendali dovranno intraprendere ogni iniziativa possibile per garantire l'adozione delle seguenti raccomandazioni. In ogni caso, le raccomandazione verranno adottate coerentemente alla direttive regionali vigenti, secondo gli ultimi aggiornamenti e resteranno in vigore per il periodo di emergenza sanitaria, come definito dalle disposizioni legislative Nazionali.

**Tabella 19.**Raccomandazioni per la gestione del paziente oncologico in emergenza sanitaria da patologie infettive

| AMBITO | RACCOMANDAZIONE | NOTE ESPLICATIVE | APPLICABILITÀ |
|---|---|---|---|
| **MODALITÀ DI ACCESSO** | Prenotazione obbligatoria prestazioni sanitarie | Obbligatoria prenotazione (sia per visite urgenti – codice U dell'impegnativa - che programmate) contattando direttamente il CUP o, dove presente, il numero dedicato dell'ambulatorio | ↔ |
| | Screening per COVID-19 pre-accesso ospedaliero | • **Pronto Soccorso**: predisposizione di un ulteriore filtro prima dell'acceso in PS per valutare il profilo clinico del paziente in rapporto al COVID-19 (es. febbre, tosse secca, congestione nasale, indolenzimento e dolori muscolari)<br>• **Reparto/ambulatorio**: disposizione, ove possibile, in | ↔ |

[5]*Dati COVID-19 Italia- Monitoraggio della situazione, Dipartimento della Protezione Civile*

| AMBITO | RACCOMANDAZIONE | NOTE ESPLICATIVE | APPLICABILITÀ |
|---|---|---|---|
| | | camera isolata pre-accesso di personale incaricato alla valutazione della motivazione di accesso e delle presenza di fattori di rischio correlati al COVID-19 (es. febbre, tosse secca, congestione nasale, indolenzimento e dolori muscolari) | |
| | Vietato accesso ospedaliero agli accompagnatori | • Divieto di acceso a chi non debba svolgere all'interno della struttura prestazione sanitarie per limitare i rischi di assembramento e di contagio<br>• Accesso consentito ad un unico accompagnatore, per un tempo limitato, solo per i pazienti ricoverati in regime di degenza ordinaria (dopo autorizzazione specifica) o per utenti fragili e non autosufficienti | ⟷ |
| | Percorso ospedaliero differenziato in entrata e uscita per i pazienti | Adozione di percorsi interni separati per i pazienti in ingresso e in uscita dalla struttura ospedaliera. | ⟷ |
| **MISURE IGIENICO-SANITARIE** | Distanziamento sociale durante l'attesa e in visita | • Monitoraggio del rispetto da parte dei pazienti delle misure di sicurezza di almeno 1 mt negli spazi comuni (es. sale d'attesa dei vari servizi/reparti, i corridoi, i servizi igienici, gli spazi esterni di attesa)<br>• Predisposizione delle sedute nelle sale d'attesa adeguatamente distanziate per limitare i rischi di assembramento e di contagio | ⟷ |
| | Fornitura sistemi di igienizzazione per il paziente | Fornitura di dispenser di gel alcolico anche per il paziente, segnalati da adeguata cartellonistica, per garantire la frequente igiene delle mani all'interno delle strutture sanitarie | ⟷ |
| | Adozione DPI pazienti e personale | Fornitura sistematica di DPI per la protezione del paziente (es. mascherine), se non provvisto, e del personale sanitario operante in struttura (es. mascherine, guanti e camice monouso) | ⟷ |
| **RIORGANIZZAZIONE DEI PERCORSI** | Analisi e programmazione attività cumulata | Analisi strutturata delle risorse disponibili e degli appuntamenti cancellati/posticipati, per ripianificare le attività della ripresa in modo da gestire la curva di accumulo, secondo priorità condivise e scelte organizzative sostenibili | ⟷ |
| | Triage telefonico e/o telematico dei pazienti | Eventuale valutazione a distanza dei pazienti come filtro per differenziare le visite specialistiche che devono essere eseguite in ospedale rispetto a quelle convertibili gestibili in altri setting assistenziali | ⟷ |
| | Opportunità visite virtuali | Avvio di progetti sperimentali di gestione in remoto delle visite ambulatoriali, laddove si presenti l'opportunità di tale iniziativa, al fine di minimizzare il numero degli accessi in struttura, a vantaggio del paziente e del centro | ⟷ |
| | Opportunità teleconsulto | Avvio di progetti sperimentali di gestione in remoto delle visite multidisciplinari, laddove si presenti l'opportunità di tale iniziativa, al fine di semplificare il confronto sui casi clinici, minimizzando il rischio di contagio in riunioni di gruppo | ⟷ |
| | Maggiore coinvolgimento del territorio per presa in | Coinvolgimento, dove possibile, del sistema sanitario territoriale (es. MMG e specialisti sul territorio) per il monitoraggio dei pazienti oncologici, in raccordo con il | →● |

| AMBITO | RACCOMANDAZIONE | NOTE ESPLICATIVE | APPLICABILITÀ |
|---|---|---|---|
| | carico paziente | centro ospedaliero presso cui sono presi in carico | |
| | Sorveglianza domiciliare pazienti con profilo clinico idoneo | • Adozione dell'assistenza domiciliare per i pazienti con un profilo clinico idoneo<br>• Formalizzazione di possibili accordi con associazioni pazienti o di volontariato per la gestione al domicilio dell'assistenza sanitaria | →● |
| | Revisione intervalli di visita | Distanziamento nel tempo delle visite di controllo in seguito alla valutazione delle clinica del paziente (es. caratteristiche biologiche del tumore e potenziali rischi sanitari per infezione da COVID-19) | →● |
| | Implementazione di formulazioni gestibili a domicilio | Adozione in base al giudizio clinico di trattamenti orali, sottocute e/o intramuscolo che consentano una gestione extra-ospedaliera del trattamento, a parità di tollerabilità ed efficacia delle formulazioni gestite a livello ospedaliero, secondo le Linee Guida attuali | →● |
| | Delivery domiciliare delle terapie farmacologiche | • Dove possibile, consegna delle terapie farmacologiche, dopo la valutazione specialistica, al domicilio del paziente per evitare l'accesso all'ospedale per il ritiro del farmaco<br>• Formalizzazione di possibili accordi con associazioni pazienti o di volontariato per la consegna al domicilio dei farmaci | →● |
| | Screening per COVID-19 per accessi pre-intervento | Esecuzione dello screening per COVID-19 (es. test sierologici e/o tampone naso-faringeo) nei giorni immediatamente precedenti il ricovero. 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 | →● |
| | Spazi e procedure dedicati ai pazienti positivi al Covid-19 | Identificazione di spazi dedicati (es. nei reparti di malattie infettive) e procedure specifiche per la gestione dei pazienti che, pur avendo una positività al tampone per COVID-19, hanno una patologia oncologica tale per cui non è clinicamente accettabile una dilazione o un'interruzione del trattamento già intrapreso, per assicurare la continuità delle cure | ←→ |
| **PROTOCOLLI DI CONTATTO** | Adozione di soluzioni per la gestione in remoto | Adozione di strumenti di comunicazione alternativi (es. indirizzo mail, numero dedicato)per la gestione di temi clinici non urgenti correlati alla patologia, per evitare un accesso del paziente in struttura | ←→ |
| | Educazione del paziente per l'accesso ospedaliero | Disposizione di servizi educazionali per paziente e caregiver sulla gestione in sicurezza degli accessi in struttura (es. informative, cartellonistica), per stimolare l'adozione di comportamenti virtuosi da parte del paziente | ←→ |
| | Strumenti digitali evoluti per medico e paziente | Adozione di dispositivi digitali dove possibile (es. app, diario paziente digitale, portali per la condivisione di documenti) per la misurazione dei parametri clinici, la raccolta dei referti di laboratorio e di diagnostica strumentale, per ottimizzare il tempo-visita e la permanenza del paziente in struttura | ←→ |

## ALLEGATI

### Specifica tecnica algoritmi di calcolo degli indicatori di performance

**Tabella 20**. Identificazione coorte pazienti con carcinoma del colon retto

| CODICI ICD9CM DI DIAGNOSI DEL CARCINOMA DEL COLON RETTO | |
|---|---|
| 153 | Tumori maligni del colon |
| 1530 | Tumori maligni del flessura epatica |
| 1531 | Tumori maligni del colon trasverso |
| 1532 | Tumori maligni del colon discendente |
| 1533 | Tumori maligni del sigma |
| 1534 | Tumori maligni del ceco |
| 1535 | Tumori maligni dell'appendice |
| 1536 | Tumori maligni del colon ascendente |
| 1537 | Tumori maligni della flessura splenica |
| 1538 | Tumori maligni di altre sedi (specificate) del grosso intestino |
| 1539 | Tumori maligni del colon, non specificato |
| 154 | Tumori maligni del retto, della giunzione rettosigmoidea e dell'ano |
| 1540 | Tumori maligni della giunzione rettosigmoidea |
| 1541 | Tumori maligni del retto |
| 1548 | Altri tumori maligni del retto, della giunzione rettosigmoidea e dell'ano |
| 1975 | Tumori maligni secondari di colon e retto |
| 2113 | Tumori benigni del colon |
| 2114 | Tumori benigni di retto e canale anale |
| 2303 | Carcinomi in situ del colon |
| 2304 | Carcinomi in situ del retto |
| 2352 | Tumori di comportamento incerto di stomaco, intestino e retto |
| 5564 | Pseudopoliposi del colon |

**Tabella 21**.Dettaglio tecnico struttura indicatori di performance fase trattamento

| | INDICATORE | NUMERATORE | CODICE NUM. | DENOMINATORE | CODICI DEN. |
|---|---|---|---|---|---|
| T.1 | % interventi in laparoscopia sul totale degli interventi eseguiti | Pazienti con diagnosi di Carcinoma del Colon (CC) e Carcinoma del Retto (CR) sottoposti ad intervento laparoscopico | Pazienti con diagnosi di CCR sottoposti ad intervento laparoscopico (Tabella 22 e Tabella 23) | Pazienti della coorte con diagnosi di CC e CR che effettuano un intervento chirurgico | Pazienti con diagnosi di CCR sottoposti ad intervento chirurgico (Tabella 22 e Tabella 23) |

| | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|
| T.2 | % pazienti sottoposti a re-intervento all'interno dello stesso ricovero | Pazienti con diagnosi di Carcinoma del Colon (CC) e Carcinoma del Retto (CR) sottoposti a re-intervento all'interno dello stesso ricovero | Pazienti con diagnosi di CCR sottoposti a re-intervento all'interno dello stesso ricovero (Tabella 22 e Tabella 23) | Pazienti con diagnosi di Carcinoma del Colon (CC) e Carcinoma del Retto (CR) sottoposti a intervento chirurgico | Pazienti con diagnosi di CC e CR sottoposti a intervento chirurgico (Tabella 22 e Tabella 23) |
| T.3 | % pazienti sottoposti a re-intervento entro 30/60 giorni alla dimissione | Pazienti della coorte che effettuano un nuovo intervento chirurgico a 30/60 gg dalla dimissione del primo intervento | Pazienti con diagnosi di CCR sottoposti ad un intervento chirurgico con un nuovo ricovero per intervento entro 30/60 gg dalla dimissione del primo intervento(Tabella 22 e Tabella 23) | Pazienti della coorte con diagnosi di CC e CR che effettuano un intervento chirurgico | Pazienti con diagnosi di CC e CR sottoposti ad un intervento chirurgico(Tabella 22 e Tabella 23) |
| T.4 | % ricoveri ripetuti entro 7 giorni dalla dimissione | Pazienti della coorte che hanno avuto ricoveri ripetuti entro 7 giorni dalla dimissione | Pazienti con diagnosi di CCR sottoposti ad un intervento chirurgico con ricoveri ripetuti entro 30 giorni dall'intervento(Tabella 22 e Tabella 23) | Pazienti della coorte con diagnosi di CC e CR che effettuano un intervento chirurgico | Pazienti con diagnosi di CC e CR sottoposti ad un intervento chirurgico (Tabella 22 e Tabella 23) |
| T.5 | % resezione CR addomino-perineale | Numero Interventi programmati di resezione addomino-perineale | Pazienti con CR sottoposti a resezione addomino-perineale:<br>485 Resezione del retto per via addomino-perineale | Pazienti con diagnosi di CR | Pazienti con diagnosi di CR |

**Tabella 22**. Interventi chirurgici pazienti con carcinoma del colon retto (maggiori e minori radicali)

| CODICE | DENOMINAZIONE |
|---|---|
| 457 | Asportazione parziale dell'intestino crasso |
| 458 | Colectomia totale intraaddominale |
| 485 | Resezione del retto per via addominoperineale |
| 486 | Altra resezione del retto |
| 4571 | Resezione segmentaria multipla dell'intestino crasso |
| 4572 | Resezione del cieco |
| 4573 | Emicolectomia destra |
| 4574 | Resezione del colon trasverso |
| 4575 | Emicolectomia sinistra |
| 4579 | Altra asportazione parziale dell'intestino crasso |
| 4579 | Altra asportazione parziale dell'intestino crasso |
| 4579 | Altra asportazione parziale dell'intestino crasso |
| 4862 | Resezione anteriore del retto con contemporanea colostomia |
| 4863 | Altra resezione anteriore del retto |
| 4869 | Altra resezione del retto |
| 5421 | Laparoscopia |
| V6441 | Intervento chirurgico per via laparoscopica convertito in intervento a cielo aperto |
| 454 | Asportazione o demolizione locale di lesione o tessuto dell'intestino crasso |
| 4541 | Asportazione locale di lesione o tessuto dell'intestino crasso |
| 4549 | Altra asportazione di lesione dell'intestino crasso |
| 4835 | Asportazione locale di lesione o tessuto del retto (no palliativo) |

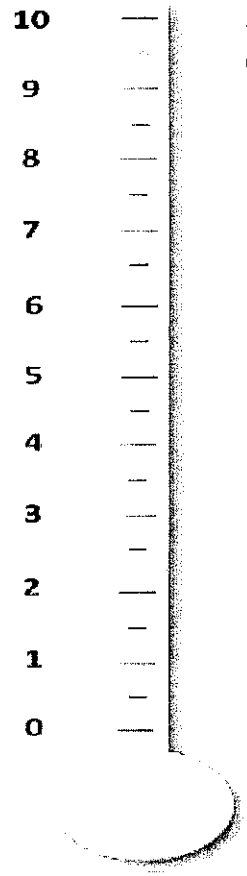
**Tabella 23.** Interventi chirurgici pazienti con carcinoma del colon retto (palliativi)

| CODICE | DENOMINAZIONE |
|---|---|
| 455 | Isolamento di segmento intestinale |
| 459 | Anastomosi intestinale |
| 460 | Esteriorizzazione dell'intestino |
| 461 | Colostomia |
| 462 | Ileostomia |
| 463 | Altra enterostomia |
| 4550 | Isolamento di segmento intestinale, SAI |
| 4551 | Isolamento di segmento dell'intestino tenue |
| 4552 | Isolamento di segmento dell'intestino crasso |
| 4590 | Anastomosi intestinale, SAI |
| 4591 | Anastomosi intestinale tenue-tenue |
| 4592 | Anastomosi dell'intestino tenue al moncone rettale |
| 4593 | Altra anastomosi intestinale tenue-crasso |
| 455 | Isolamento di segmento intestinale |
| 459 | Anastomosi intestinale |
| 4594 | Anastomosi intestinale crasso-crasso |
| 4595 | Anastomosi all'ano |
| 4601 | Esteriorizzazione dell'intestino tenue |
| 4602 | Resezione di segmento esteriorizzato dell'intestino tenue |
| 4603 | Esteriorizzazione dell'intestino crasso |
| 4604 | Resezione di segmento esteriorizzato dell'intestino crasso |
| 4610 | Colostomia, SAI |
| 4611 | Colostomia temporanea |
| 4613 | Colostomia permanente |
| 4614 | Colostomia differita |
| 4620 | Ileostomia, SAI |
| 4621 | Ileostomia temporanea |
| 4622 | Ileostomia continente |
| 4623 | Altra ileostomia permanente |
| 4624 | Ileostomia in due tempi |

# TERMOMETRO DEL DISTRESS

National Comprehensive Cancer Network, *Practice Guidelines in Oncology, v.1.2007*

La preghiamo di cerchiare il numero (da 0 a 10) che meglio descrive la quantità di disagio emotivo che ha provato nell'ultima settimana, oggi compreso.




**10 = massimo disagio emotivo (massimo distress)**

**0 = nessun disagio emotivo (nessun distress)**

La preghiamo di indicare con una crocetta quali, tra le seguenti voci, sono state un problema o una causa di disagio nell'ultima settimana, oggi compreso.

**PROBLEMI PRATICI**

- ☐ nella cura dei figli
- ☐ di alloggio
- ☐ economici
- ☐ scolastici/lavorativi
- ☐ di trasporto

**PROBLEMI RELAZIONALI**

- ☐ nel rapporto con il partner
- ☐ nel rapporto con i figli
- ☐ nel rapporto con altri

**PROBLEMI EMOZIONALI**

- ☐ depressione
- ☐ paure
- ☐ nervosismo
- ☐ tristezza
- ☐ preoccupazione
- ☐ perdita di interessi nelle usuali attività

**ASPETTI SPIRITUALI**

- ☐ problemi inerenti la propria fede o gli aspetti spirituali (ad es. il senso dell'esistenza)

**PROBLEMI FISICI**

- ☐ problemi di sonno
- ☐ dolore
- ☐ problemi a lavarsi/vestirsi
- ☐ nausea
- ☐ senso di fatica e stanchezza
- ☐ problemi a muoversi
- ☐ problemi respiratori
- ☐ ulcere alla bocca
- ☐ problemi ad alimentarsi
- ☐ difficoltà a digerire
- ☐ stipsi
- ☐ disturbi della minzione
- ☐ febbre
- ☐ secchezza della cute, prurito
- ☐ naso chiuso, senso di secchezza
- ☐ formicolio alle mani o ai piedi
- ☐ senso di gonfiore
- ☐ problemi sessuali
- ☐ diarrea
- ☐ problemi di memoria o di concentrazione
- ☐ problemi su come ci si vede o come si appare

*APPENDICE 3 (13)*

# Scheda Psico-oncologica Multidimensionale

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Unità Operativa** | | **Nominativo** | |
| **Data di nascita** | | **Luogo di Nascita** | |
| **Residenza** | | **Stato civile** | |
| **Professione** | | **Scolarità** | |
| **Tipo di ricovero** | ☐ **Ricoverato dal** | ☐ **DS/DH dal** | ☐ **Piastra prericovero il** |
| **Diagnosi oncologica** | | **Epoca prima diagnosi** | |

## Fase di malattia

- ☐ Libero da malattia
- ☐ Tumore primario locale
- ☐ Localmente avanzato
- ☐ Recidiva locale
- ☐ Metastatico
- ☐ Terminale
- ☒ In attesa di esame istologico
- ☐ In stadiazione/ristadiazione

## Fase di trattamento

- ☐ In attesa di diagnosi
- ☐ In attesa di trattamento
- ☐ Terapia attiva
- ☐ Off-therapy
- ☐ Cure palliative
- ☐ Follow up

## Trattamenti effettuati

- ☐ Chemioterapia
- ☐ Radioterapia
- ☐ Chirurgia (specificare)
- ☐ Terapia biologica
- ☐ Ormonoterapia
- ☐ Immunoterapia
- ☐ Altro _____

| **AREA BIOLOGICA**<br>**Indicatori di Complessità** | *Presenza/Assenza* | *Impatto sulla vita (Score)* |
|---|---|---|
| **A. Invalidante mutamento corporeo o deficit secondari alla malattia oncologica** | | *0. Nessun impatto* |
| **B. Significative tossicità delle terapie oncologiche** | | *1. Impatto con effetto funzionale lieve* |
| **C. Effetti collaterali tardivi o a lungo termine**<br>***Specificare*** | | *2. Impatto con effetto funzionale moderato* |
| **D. Recidiva di malattia** | | *3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti* |
| **E. Progressione di malattia** | * | |
| **F. Dolore e sintomi non controllati**<br>***Specificare:*** | | |
| **G. Fatigue** | | |
| **H. Necessità di nutrizione artificiale** | | |
| **I. Scadimento delle condizioni cliniche generali** | | |
| **L. Gravi comorbilità**<br>***Specificare:*** | | |

# Assessment psicooncologico

☑ **Presenza/Assenza indicatore**

| **AREA PSICOLOGICA**<br>**Indicatori di Complessità** | *Presenza/ Assenza* | *Impatto sulla vita (Score)* |
|---|---|---|
| **A. Disturbo psicopatologico preesistente alla patologia oncologica** (diagnosi pregresse, trattamenti farmacologici e/o psicoterapeutici pregressi, persona in carico al CSM, etc…)<br>***Specificare:*** | | ☐ *0. Nessun impatto* |
| **B. Deficit cognitivi** | | ☐ *1. Impatto con effetto funzionale lieve* |
| **C. Alterazioni dell'emotività e del comportamento durante la malattia** (riferiti dal paziente o dai familiari)<br>***Specificare:*** | * | ☐ *2. Impatto con effetto funzionale moderato* |
| **D. Sintomi psicologici reattivi** (stati di ansia, depressione, reazioni di adattamento, sintomi post-traumatici, etc…) | | ☐ *3. Impatto con effetti permanenti e/o invalidanti* |
| **E. Meccanismi di difesa disfunzionali** (p.e. negazione eccessiva o protratta)<br>***Specificare:*** | | |
| **F. Problemi di coppia/familiari** | | |
| **G. Disturbi della sessualità** | | |
| **H. Lutto procreativo conseguente alla patologia** | | |
| **I. Assunzione di terapia psicofarmacologica** (in atto)<br>***Specificare:*** | | |
| **L. Anamnesi psicopatologica familiare positiva**<br>***Specificare:*** | | |
| **M. Esperienze di malattia oncologica intrafamiliare**<br>***Se si specificare:*** | | |
| **N. Eventi di vita critici/avversi** (lutti, traumi, separazioni, malattie, etc..)<br>***Specificare:*** | | |
| **O. Richiesta di aiuto del paziente o dei familiari** | | |

| **AREA ASSISTENZIALE**<br>**Indicatori di Complessità** | *Presenza/ Assenza* | *Criticità (Score)* |
|---|---|---|
| **A. Scarsa adherence terapeutica** | ☐ | *0. Nessuna criticità* |
| **B. Sostegno familiare non adeguato** | ☐ | *1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione* |
| **C. Consapevolezza di malattia inadeguata** | ☐ | *2. Evidente criticità: bisogno di intervento* |
| **D. Informazioni medico-assistenziali non adeguate** | ☐ | *3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato* |
| **E. Difficoltà di relazione con l'equipe curante** | | |

| AREA SOCIO-FAMILIARE<br>Indicatori di Complessità | *Presenza/ Assenza* | *Vulnerabilità (Score)* |
|---|---|---|
| **A. Persona in carico al Servizio Sociale** | ☐ | *0. Nessuna vulnerabilità* |
| **B. Famiglia multiproblematica** | ☐ | *1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione* |
| **C. Caregiver assente** | ☐ | *2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento* |
| **D. Disabili (psichici/fisici) in famiglia**<br>***Specificare:*** | ☐ | *3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato* |
| **E. Stato di gravidanza/puerperio**<br>***Specificare:*** | | |
| **F. Presenza di figli o fratelli minori**<br>***Specificare:*** | | |
| **G. Interruzione del lavoro in relazione alla patologia**<br>***Specificare (temporanea o permanente):*** | | |
| **H. Situazione economica critica** | | |
| **I. Situazione abitativa/logistica critica** | | |
| **L. Cittadino straniero** | | |

## Valutazione della Complessità di Area

| *Area biologica* | | *Area Psicologica* | | *Area Assistenziale* | | *Area Sociale* | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| *Score* ☐ | *0. Nessun impatto* | *Score* ☐ | *0. Nessun impatto* | *Score* ☐ | *0. Nessuna criticità* | *Score* ☐ | *0. Nessuna vulnerabilità* |
| ☐ | *1. Impatto con effetto funzionale lieve* | ☐ | *1. Impatto con effetto funzionale lieve* | ☐ | *1. Lieve criticità: monitoraggio, prevenzione* | ☐ | *1. Lieve vulnerabilità: monitoraggio, prevenzione* |
| ☐ | *2. Impatto con effetto funzionale moderato* | ☐ | *2. Impatto con effetto funzionale moderato* | ☐ | *2. Evidente criticità: bisogno di intervento* | ☐ | *2. Evidente vulnerabilità: bisogno di intervento* |
| ☐ | *3. Impatto con effetti permanenti e invalidanti* | ☐ | *3. Impatto con effetti permanenti e invalidanti* | ☐ | *3. Grave criticità: bisogno di intervento immediato* | ☐ | *3. Grave vulnerabilità: bisogno di intervento immediato* |

**Legenda:** 0 assenza di disturbo; 1 disturbo situazionale non interferente con la vita quotidiana; 2 disturbo moderato interferente con la quotidianità; 3. Disturbo non controllato

## Valutazione della Complessità Psicooncologica Globale

☐ 1 ***Punteggio 1 nelle quattro aree biologica, psicologica, sociale o assistenziale***

☐ 2 ***Punteggio ≥ 2 nell'area psicologica o in almeno due delle aree biologica, sociale o assistenziale***

**Colloquio clinico-psicologico**

| | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | | | |
| | | | | |

| Qualità della Vita | *Score (Range Score 0-100)* | *Termometro Distress* | *Score* |
|---|---|---|---|
| EORTC QLQ-C30 | *Global Health Status-QoL* | | |

**Descrizione Clinica**

## Livello di intervento Psico-oncologico Indicato

| | | |
|---|---|---|
| **Primo livello (assistenza psico-oncologica di base)** | Si ☐ | No ☐ |
| **Assistenza alla comunicazione e supporto alla relazione medico-paziente** | | |
| **Interventi psico-educazionali (individuali o di gruppo)** | | |
| **Secondo livello** | | |
| **Sostegno psicologico e counseling individuale** | Si ☐ | No ☐ |
| **Sostegno psicologico e counseling alla coppia** | Si ☐ | No ☐ |
| **Sostegno psicologico e counseling familiare** | Si ☐ | No ☐ |
| **Sostegno psicologico di gruppo** | Si ☐ | No ☐ |
| **Psicoterapia breve focale (individuale, di coppia e di gruppo)** | Si ☐ | No ☐ |
| | Si ☐ | No ☐ |
| **Invio per terapia psico-farmacologica** | Si ☐ | No ☐ |
| **Attivazione dei Servizi Psichiatrici Territoriali** | Si ☐ | No ☐ |
| **Attivazione dei Servizi Sociali Territoriali** | Si ☐ | No ☐ |
| **Altro** | Si ☐ | No ☐ |
| | *specificare*_____ | |

**Firma**

## BIBLIOGRAFIA


1. Conferenza permanente Stato Regioni. Atti n. 59 del 17/04/2019 "Revisione delle linee guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rete Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti con l'attività territoriale".
2. Recepimento dell'Intesa tra il Governo, le Regioni e le Province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante". Revisione delle Linee Guida organizzative e delle raccomandazioni per la Rate Oncologica che integra l'attività ospedaliera per acuti e post-acuti can l'attività territoriale" e costituzione del Coordinamento Regionale della Rete Oncologica della Regione Siciliana".
3. Mandel J. et al. "Colorectal cancer mortality: effectiveness of biennial screening for fecal occult blood". Journal of the National Cancer Institute,1999;91(5):434-7.
4. Newcomb P. et al,"Screening sigmoidoscopy and colorectal cancer mortality". Journal of the National Cancer Institute, 1992; 84: 1572-5.
5. Selby J.et al."A case-control study of screening sigmoidoscopy and mortaliy from colo-rectal cancer". New England Journal of Medicine,1992;326:653-7.
6. Linee Guida sul tumore del colon della Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ed. 2019.
7. Linee Guida sul tumore del retto della Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM) ed. 2019.
8. Kopetz S. et al. Improved survival in metastatic colorectal cancer Is associated with adoption of hepatic resection and improved chemotherapy J.Clin.Onc. 2009;27:3677-3683.
9. Stefania Gori, Giuseppe Aprile, Saverio Cinieri, Giuseppe Altavilla, Roberto Bordonaro, Marzia Del Re, Emilio Clementi, Giuseppe Toffoli " Raccomandazioni per analisi farmacogenetiche (Documento congiunto AIOM-SIF) 2020".
10. Yaqin Z. et al. Intensive follow-up strategies after radical surgery for nonmetastatic colorectal cancer: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials PLoS One 14 (7) 1-14.
11. Raccomandazioni del Ministero della Salute per la gestione dei pazienti oncologici e onco- ematologici in corso di emergenza da COVID-19.
12. Società Italiana di Psico-Oncologia (SIPO).
13. A. Fabi et al. Cancer-related fatigue: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis and treatment Ann Oncol 2020; 31(0): 0-0.
14. National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Guidelines version 2.Distress Management 2018.
15. Grassi L.et al. Screening for Distress in Cancer Patients – A multi center, nation wide study in Italy American Cancer Society 2013;119:1714-21.
16. Holland J. C. et al Distress management J Natl ComprCancNetw2010;8:448-485.
17. M. Biondi A. et al. Psiconcologia Raffaello Cortina Editore 2013.
18. M. Bury Chronic illness as biographical disruption in Sociology of Health & Illness 1982; (Vol. 4) Issue 2.
19. Sabate E. WHO Adherence Meeting Report. Geneva, World Health Organization, 2001.
20. G. Graffigna et al. Engagement: un nuovo modello di partecipazione in sanità -Pensiero scientifico Editore 2018.

**ELENCO ACRONIMI**

| | |
|---|---|
| AIOM | Associazione Italiana Oncologia Medica |
| Amb | Ambulatorio |
| AO | Azienda Ospedaliera |
| AOU | Azienda Ospedaliera Universitaria |
| AP | Anatomopatologo |
| AS | Anestesista |
| BM | Biologo Molecolare |
| BRAF | v-raf murine sarcoma viral oncogene homolog B1 |
| CC | Carcinoma del Colon |
| CCR | Carcinoma del Colon Retto |
| CEA | Antigene Carcinoembrionario |
| CH | Chirurgo |
| CS | Centro Specialistico |
| CR | Carcinoma del Retto |
| cfDNA | cell free DNA |
| ctDNA | circulatingtumorDNA |
| DASOE | Dipartimento per le Attività Sanitarie e Osservatorio Epidemiologico |
| ddPCR | droplet digital PCR |
| DH | Day Hospital |
| DMO | Disease Management Optimization |
| DO | Degenza Ordinaria |
| DS | Day Service |
| DPD | Diidro-Pirimidina-Deidrogenasi |
| ECO | Ecografia |
| EED | Esperto in Endoscopia Digestiva |
| EN | Endoscopista |
| EO | Esame obiettivo |
| FDG | Fluorodesossiglucosio |
| FOLFOX6 | 5-Fluorouracile/Leucovorin e Oxaliplatino 6 |
| GE | Gastroenterologo |
| GG | Giorni |
| GOM | Gruppo Oncologico Multidisciplinare |
| H | Ore |
| HER2 | Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 |

| | |
|---|---|
| ISMETT | Istituto Mediterraneo per i Trapianti e Terapie ad Alta Specializzazione |
| KPI | Key Performance Indicators |
| KRAS | Kirsten Rat Sarcoma KRAS |
| LG | Linee Guida |
| MDC | Mezzi di Contrasto |
| MMG | Medico di Medicina Generale |
| MSI | Instabilità dei Microsatelliti |
| MN | Medico Nucleare |
| MMR | Mismatch Repair |
| NAS | Non altrimenti specificato |
| NGS | Next Generation Sequencing |
| NRAS | Neuroblastoma Rat Sarcoma |
| OM | Oncologo Medico |
| OR | Oncologo Radioterapista |
| PA | Palliativista |
| PC | Patologo Clinico |
| PET-TC | Tomografia ad Emissione di Positroni associata a Tomografia Computerizzata |
| PDTA | Piano Diagnostico Terapeutico Assistenziale |
| Prenot. | Prenotazione |
| PS | Pronto Soccorso |
| PT | Personale Tecnico |
| RA | Regime Ambulatoriale |
| RD | Radiologo |
| RMN | Risonanza Magnetica Nucleare |
| RO | Regime di Ricovero Ordinario |
| Respon. | Responsabile |
| RSOF | Ricerca del Sangue Occulto |
| RSS | Rettosigmoidoscopia |
| RT-PCR | Real Time-PCR |
| Rx | Radiografia |
| SDO | Scheda di Dimissione Ospedaliera |
| SP | Specialista |
| SSR | Sistema Sanitario Regionale |
| TAT | Turnaround Time |
| TL | Tecnico di Laboratorio |
| TSRM | Tecnico Sanitario di Radiologia Medica |
| TC | Tomografia Computerizzata |

| | |
|---|---|
| TNT | Total Neo-adjuvant Therapy |
| UGT | UDP-glicuronosiltransferasi |
| UO | Unità Operativa |