

PDTA CANCRO DEL COLON-RETTO

Sommario

1	Premessa	2
2	Scopo e campo di applicazione	2
3	Terminologia e acronimi	2
4	Criteri di ingresso	3
5	Criteri di uscita	3
6	Ricognizione dell'esistente.....	3
6.1.	INPUT.....	3
6.2.	PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING DEI TUMORI DEL COLON RETTO.....	4
6.3.	PROTOCOLLO REGIONALE PER LA GESTIONE DEI CASI A RISCHIO EREDO- FAMILIARE.....	4
6.4.	GASTROENTEROLOGIA	5
6.5.	AMBULATORIO QUALITÀ DI VITA	6
6.6.	STADIAZIONE	6
6.6.1.	Stadiazione del Carcinoma del Colon	6
6.6.2.	Stadiazione del Carcinoma del Retto	6
6.7.	CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO.....	7
6.8.	ANATOMIA PATOLOGICA	7
6.9.	PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA ONCOLOGICA: APPLICAZIONI DELLA RICERCA FARMACOGENETICA ALLA TERAPIA DEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL COLON-RETTO AL CRO	15
6.10.	CHIRURGIA	16
6.11.	RADIO-CHEMIOTERAPIA.....	18
6.12.	TERAPIA MEDICA.....	22
6.13.	CONTINUITÀ ASSISTENZIALE, CURE SIMULTANEE E CURE PALLIATIVE	29
6.14.	FOLLOW-UP	30
7	Mappa degli episodi	31
8	revisione del PDTA e indicatori	37
9	Destinatari, distribuzione ed accessibilità	37
10	Documenti di riferimento	37
11	Specifiche attuale revisione	43

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

1 Premessa

Il carcinoma del colon-retto rappresenta la seconda causa più frequente di morte per tumore nei due sessi. In Italia si stimano circa 48.000 nuove diagnosi di tumori del colon-retto, 21.700 decessi e sono 513.500 le persone che vivono dopo una diagnosi di questo tumore.

Nella Regione Friuli Venezia Giulia nel periodo 2015-2019 sono state effettuate 4843 nuove diagnosi di tumore del colon-retto (circa 970 all'anno), in media 88 casi ogni 100.000 uomini e 72 ogni 100.000 donne all'anno (tassi grezzi, 76 e 51 se standardizzati per età). Questo tipo di tumori è il secondo per frequenza sia negli uomini che nelle donne. Come nel resto dell'Italia Centro Settentrionale, l'incidenza del tumore del colon-retto in Friuli Venezia Giulia è in riduzione, più marcata per gli uomini (-5,4% l'anno dal 2010 al 2019) rispetto alle donne (-2,8% l'anno).

Per i pazienti con tumori del colon-retto, come per altri tumori oggetto di screening di popolazione, è emerso un notevole miglioramento di sopravvivenza il 1995 e il 2020. La sopravvivenza netta (escluse cause diverse dal tumore) a 5 dalla diagnosi è passata da 53% a 65% per le donne e da 56% a 70% per gli uomini.

Complessivamente al 1° gennaio 2022 si stima vivessero in Friuli Venezia Giulia 5.351 uomini e 4.907 donne con una diagnosi pregressa di tumori del colon-retto, circa la metà diagnosticata da oltre 10 anni e non presentano più un eccesso di rischio di morte per la malattia, rispetto alla popolazione che non si è ammalata.

I tumori del colon-retto si riconducono a stili di vita e familiarità. Fattori di rischio sono rappresentati da eccessivo consumo di carni rosse e di insaccati, farine e zuccheri raffinati, sovrappeso e ridotta attività fisica, fumo ed eccesso di alcool. Fattori di protezione sono rappresentati dal consumo di frutta e verdure, carboidrati non raffinati, vitamina D e calcio e dalla somministrazione di antinfiammatori non steroidei per lungo tempo. Ulteriori condizioni di rischio sono costituite dalla malattia di Crohn e dalla rettocolite ulcerosa. Suscettibilità ereditarie (2-5%) riconducibili a sindromi in cui sono state identificate mutazioni genetiche sono la poliposi adenomatosa familiare (FAP) e la sindrome di Lynch

2 Scopo e campo di applicazione

La complessità dei processi diagnostico- terapeutici nella gestione dei carcinomi del colon-retto richiede un approccio di tipo multidisciplinare. Il PDTA rappresenta lo strumento per la standardizzazione e la verifica dell'integrazione dei vari processi.

La S.O.C. di Gastroenterologia del CRO di Aviano ha contribuito alla programmazione dello screening regionale con un rappresentante aziendale, contribuisce alla formazione degli endoscopisti del programma come Centro di secondo livello.

Inoltre la S.O.C. di Gastroenterologia Oncologica è stata individuata come Centro di riferimento regionale per i casi eredo-familiari di cui si riporta il protocollo

3 Terminologia e acronimi

Acronimo	Definizione
LG	Linee Guida
MMG:	Medico Medicina Generale
NCCN:	National Comprehensive Cancer Network
PDTA:	Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale:
SOC	Struttura Operativa Complessa
SSD:	Struttura Semplice Dipartimentale
SSR	Servizio Sanitario Regionale

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

4 Criteri di ingresso

Tutti i casi di pazienti con precancerosi e cancro colo-rettale afferenti al CRO.

5 Criteri di uscita

Impossibilità al follow-up, grave morbidità, decesso.

6 Ricognizione dell'esistente

L'organizzazione del PDTA del colon-retto presso il Centro di Riferimento Oncologico CRO-IRCCS di Aviano prevede che la persona con diagnosi di tumore del colon-retto venga posta al centro del lavoro multidisciplinare da parte dei diversi specialisti. Durante l'intero percorso diagnostico- terapeutico e nella successiva fase di follow-up la persona assistita viene presa in carico dal GAMO Tumori dell'Apparato Digerente che mantiene un costante flusso di informazioni con il Medico di Medicina Generale (MMG). In questa ottica viene anche offerta al MMG la possibilità di partecipare al meeting multidisciplinare. Massima attenzione viene posta agli aspetti di "umanizzazione" dell'intero percorso mediante monitoraggio della qualità di vita ed assistenza psicologica. Particolare cura viene rivolta alla razionalizzazione temporale e logistica di visite ed esami di stadiazione, ristadiazione post-trattamento e preoperatori. A tal fine è disponibile una figura professionale con funzione di "facilitatore" dei vari processi. Sul versante diagnostico l'integrazione di moderne metodiche di "imaging" consente di effettuare una stadiazione particolarmente accurata con la possibilità di eseguire trattamenti sempre più personalizzati. Un comprovato vantaggio per la persona che si rivolge ad un IRCCS Istituto Nazionale Tumori è rappresentato dall'opportunità di partecipare a studi clinici nei quali si ha accesso a nuovi tipi di trattamento, con nuovi farmaci e modalità avanzate di radioterapia, potenzialmente più efficaci a quelli standard tradizionali. Inoltre, l'analisi delle caratteristiche biologiche del tumore e genetiche del paziente consente di effettuare terapie particolarmente mirate. A questo fine è attiva presso il CRO una bio-banca certificata nella quale vengono conservati campioni di tessuti biologici dei pazienti che possono venire utilizzati anche per analisi successive finalizzate all'identificazione di nuovi bersagli molecolari per terapie innovative.

Per quanto riguarda gli aspetti chirurgici, ove indicato, viene utilizzato un approccio "mini- invasivo" mediante tecnica chirurgica laparoscopica e TEM. Vengono sempre comunque applicati protocolli tipo "fast track" con particolare attenzione al controllo del dolore post- operatorio mediante stretta collaborazione tra personale chirurgico ed anestesiologicalo, anche mediante l'utilizzo di nuovi dispositivi.

Nei carcinomi del retto localmente avanzati, l'approccio multidisciplinare integrato permette, in casi selezionati, di raggiungere l'obiettivo della preservazione d'organo e nel contempo la sicurezza dal punto di vista oncologico. Nei casi particolarmente avanzati o recidivati l'integrazione con la radioterapia intraoperatoria (IORT) offre un ulteriore vantaggio di controllo della malattia. Nella malattia metastatica l'approccio con trattamento chemioterapico neoadiuvante consente di perseguire, in casi favorevoli, la radicalità chirurgica oncologica con alti tassi di guarigione.

Infine, presso il CRO è in funzione un "ambulatorio stomizzati" in grado di fornire supporto medico, infermieristico ed educativo ai soggetti portatori di stomia.

6.1. INPUT

Screening

Medico Medicina Generale

Medico di altra Struttura Ospedaliera

Consulto Occasionale

CENTRO UNICO DI PRENOTAZIONE (CUP)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.2. PROGRAMMA REGIONALE DI SCREENING DEI TUMORI DEL COLON RETTO

Nell'ambito del programma regionale di screening sono adottate le Linee guida europee (European guidelines for quality assurance in colorectal cancer screening and diagnosis).

Il test di approfondimento previsto per i soggetti con SOF positivo è la colonscopia, che deve essere effettuata entro 30 giorni dalla comunicazione dell'esito del SOF da parte della segreteria di screening. Durante l'esame è raccomandato l'uso di sedazione cosciente. In caso di colonscopia incompleta (mancato raggiungimento del cieco), va eseguita una TC colon e in casi particolari una video capsula del colon

L'eventuale identificazione di polipi durante la colonscopia ne prevede generalmente la contestuale asportazione. In una minoranza dei casi (particolari caratteristiche delle lesioni o del paziente), l'asportazione può essere effettuata in una seconda colonscopia anche in regime di ricovero o mediante intervento chirurgico.

Dopo l'asportazione di polipi adenomatosi o di neoplasie maligne, è prevista una sorveglianza endoscopica che dipende dalle caratteristiche delle formazioni asportate, secondo le linee guida europee.

6.3. PROTOCOLLO REGIONALE PER LA GESTIONE DEI CASI A RISCHIO EREDO-FAMILIARE

I soggetti a rischio genetico, sviluppando normalmente i tumori in un'età più precoce, venivano esclusi dal programma di screening. La regione FVG, con il Piano Regionale della Prevenzione 2010-2012, ha completato l'offerta di screening e diagnosi precoce per il CCR con la definizione del protocollo regionale per la gestione dei casi a rischio eredo- familiare (Allegato 1).

A tale scopo è stato individuato come centro di riferimento il CRO di Aviano, già centro di riferimento interregionale per le malattie rare, come Sindrome di Gardner, Sindrome di Peutz-Jeghers, Poliposi familiare (DGR 1480 del 2007).

Questo protocollo è rivolto ai soggetti con rischio aumentato di sviluppare un CCR per fattori eredo-familiari. La componente genetica deve essere sospettata ogni qualvolta si osservi aggregazione di più casi di tumore all'interno di un nucleo familiare ad insorgenza in età giovanile o con sviluppo di tumori multipli primitivi in uno stesso individuo.

La prima valutazione del rischio individuale può essere effettuata nel corso di una colonscopia, di una visita specialistica o dal medico di medicina generale.

In base alla valutazione del rischio individuale, la persona può essere invitata ad aderire al programma di screening regionale oppure ad aderire ad un percorso specifico. I soggetti ad alto rischio vanno inviati ad un colloquio con un gastroenterologo con competenza di consulenza genetica per le neoplasie coliche, presso il CRO di Aviano.

Tabella descrittiva dei percorsi per le varie classi di rischio eredo familiare.

Classe di rischio	Descrizione	Percorso raccomandato
A. Individui con rischio medio di CCR	es. 1 parente di primo grado con CCR diagnosticato dopo i 55 anni	Programma di screening di popolazione
B. Individui con rischio moderatamente aumentato di CCR	es. 1 parente di primo grado con CCR diagnosticato prima dei 55 anni; 2 parenti di primo grado dello stesso ramo della famiglia con CCR diagnosticato a qualsiasi età	Invio a centro di endoscopia per monitoraggio con colonscopia ogni 5 anni dall'età di 40 anni, o da una età 10 anni precedente l'età più precoce in cui il CCR è stato diagnosticato nella famiglia
C. Individui con rischio molto alto di CCR Pazienti affetti da sindromi	Individui con: storia familiare di sindromi genetiche di neoplasie	Segnalazione al centro di riferimento regionale

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

genetiche di neoplasie colo-rettali	colo- rettali, CCR sincroni, CCR associato a poliposi multipla (>10), storia personale o familiare di altri tumori (endometrio, stomaco, vie biliari e vie urinarie), adenomi multipli (>10)	
-------------------------------------	--	--

6.4. GASTROENTEROLOGIA

Il paziente accede alla SOC di Gastroenterologia Oncologica per la presenza di sintomi quali il sanguinamento e/o dolore addominale o per criteri di priorità o per screening regionale o per gruppi ad alto rischio e vi esegue la colonscopia.

Criteri di priorità visita gastroenterologica ed endoscopia digestiva regionali correlati con il cancro colo-rettale

VISITA GASTROENTEROLOGICA

B (breve) Entro 10 giorni

- Sintomatologia gastroenterica con segni e sintomi di allarme (calo ponderale, anemia a rapida insorgenza, riscontro di massa addominale all'esame obiettivo confermata con tecniche di imaging).

D (differita) Entro 30 giorni

- Sintomi gastrointestinali di recente insorgenza non risolti dopo terapia domiciliare senza segni/sintomi di allarme (ad es. stipsi, diarrea non ematica, dolore addominale,...).
- Anemia sideropenica ad elevato indice di sospetto per origine dal tratto digerente.
- Diarrea cronica (almeno 3 scariche liquide al giorno per più di 4 settimane) non ematica senza segni di scompenso (IRC3, etc).

P (programmata) Entro 180 giorni

Le altre condizioni/patologie gastroenterologiche non contemplate nell'elenco precedente.

ENDOSCOPIA DIGESTIVA

B (breve) Entro 10 giorni

- Sanguinamento che non rientra nell'urgenza: rapida anemizzazione non associabile ad altre cause, anemia sideropenica da perdita del tratto digestivo, rettorragia non grave, diarrea muco-sanguinolenta non infettiva (E-C).
- Presenza di sintomi di allarme: vomito significativo e persistente, disfagia, odinofagia, calo ponderale rilevante (>10% negli ultimi 4-6 mesi), massa addominale (E-C).
- Riscontro Rx di neoplasie (E-C).

Si tratta di condizioni in cui è necessario un arco di tempo breve per la diagnosi e/o terapia al fine di controllare in maniera significativa il dolore, la disfunzione o la disabilità.

D (differita) Entro 60 giorni

- Diarrea cronica (più di 4 settimane), stipsi recente (C).
- Diagnosi radiografica di poliposi (E-C).

Casi in cui la tempestiva diagnosi non condiziona la prognosi a breve termine ma è comunque richiesta per il persistere dei sintomi, della disfunzione o della disabilità.

P (programmata) Entro 180 giorni

- Condizioni in cui l'esame può essere programmato in un maggior arco di tempo in quanto l'attesa non influenza l'esito (E-C).

*; C = indicazioni alla colonscopia

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.5. AMBULATORIO QUALITÀ DI VITA

All'interno del team multidisciplinare è inclusa la figura dello psicologo, sia per un attento monitoraggio della qualità di vita del paziente, sia per un'adeguata valutazione ed assistenza psicologica.

La valutazione della Qualità di Vita (QdV) connessa alla malattia permette di indagare molti aspetti dal punto di vista del paziente. La Qualità di Vita connessa alla salute viene considerata, trasversalmente alle differenti patologie, un outcome per la verifica dell'efficacia dell'intervento terapeutico.

In questa prospettiva, vi è abitudine crescente ad includere il monitoraggio della QdV nella valutazione dell'efficacia dei nuovi trattamenti come parte integrante del percorso assistenziale, a dimostrazione che essa sta diventando un aspetto essenziale della gestione del percorso terapeutico del paziente.

Il CRO, da alcuni anni, è promotore di studi nazionali ed europei che valutano l'impatto di differenti trattamenti Radio-Chemioterapici e Chirurgici nella QdV di pazienti affetti da tumore colon-retto.

Potrà essere prevista la partecipazione dello psicologo a supporto delle attività inerenti l'ambulatorio stomizzati.

6.6. STADIAZIONE

6.6.1. Stadiazione del Carcinoma del Colon

- Colonscopia totale, se non eseguita in precedenza, con biopsie per l'esame istologico, immunoistochimico e di biologia molecolare
- Profilo biochimico
- Antigene carcinoembrionario (CEA), per monitorare, se elevato l'efficacia del trattamento e/o della escissione chirurgica
- TC del torace e dell'addome-pelvi con MDC
- RMN e/o Ecografia del fegato, in caso di dubbie metastasi epatiche alla TC
- Profilo Molecolare anche con determinazione di Polimorfismi correlati al metabolismo del 5-Fluorouracile (DYPD) e Irinotecano (UGTA), predittivi di risposta e tossicità
- Caratterizzazione diagnostica anatomopatologica e, ove possibile e indicata, molecolare della neoplasia con la determinazione di marcatori predittivi e prognostici (K- RAS, N-RAS, B-RAF, PIK13, TS, MSI, PD-L1)

6.6.2. Stadiazione del Carcinoma del Retto

Qualsiasi tumore con un margine distale a 12 centimetri o meno dal margine anale è classificato come rettale - questa distanza è valutata usando rettosigmoidoscopia rigida o RMN.

- Ecoendoscopia (EUS) è considerata la più accurata modalità di immagine per valutare la profondità del tumore
- RM addome inferiore: indagine di prima scelta in caso di tumori T3 e T4, nella valutazione della profondità di infiltrazione del mesoretto (sottoclassificazione del T3) nella definizione dei linfonodi mesorettali ed extramesorettali pelvici e nella valutazione dell'infiltrazione della fascia mesorettales (MRF) e del canale anale. Possiede una buona accuratezza nella definizione della distanza del polo inferiore del tumore dalla linea pettinea e nella definizione della localizzazione extra o intraperitoneale della lesione primitiva rettale
- TC torace addome completo con mdc. E' l'esame di scelta nella ricerca di eventuali metastasi a distanza (M del TNM) E' poco accurata nella definizione di T ed N mesorettales e pelvico pertanto è un' indagine di seconda scelta, da utilizzare in caso di controindicazioni alla RMN.
- PET TC non rappresenta un esame raccomandato nella stadiazione delle neoplasie del retto extraperitoneale ma può essere utilizzata quale approfondimento nella ricerca di metastasi a distanza. L'utilizzo nella valutazione basale di malattia e nella definizione della risposta al trattamento neoadiuvante è ancora investigazionale.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.7. CARCINOMA DEL RETTO LOCALMENTE AVANZATO

I tumori che attraverso lo strato muscolare invadono il grasso perirettale (T3) o attraversano la fascia peri-rettale (T4) e quelli che presentano linfonodi regionali positivi alle indagini di imaging (TC; RMN; Ecoendoscopia, PET), (N+), in assenza di metastasi a distanza (M0), sono definiti "localmente avanzati". Sia il T che l'N sono fattori prognostici indipendenti di sopravvivenza a 5 aa.

- Esplorazione rettale per definire i rapporti della neoplasia con gli sfinteri, la sua mobilità/fissità ed estensione circonfferenziale
- Rettosigmoidoscopia con rettoscopio rigido per definire la sede (retto alto, medio, basso), l'estensione longitudinale e le caratteristiche della neoplasia (vegetante, infiltrante, stenosante ecc) e/o
- RM addome inferiore senza/con mdc per valutare il retto, l'estensione longitudinale e l'estensione extramurale della neoplasia (MERCURY Classification), il mesoretto con la distanza, o l'eventuale coinvolgimento (<1mm), della neoplasia dalla fascia mesoretale (MRF), i rapporti con l'apparato sfinteriale e con le strutture contigue, e i linfonodi loco-regionali (mesoretali/pelvici)
- Ecoendoscopia rettale per valutare la profondità dell'invasione tumorale ed il coinvolgimento linfonodale
 - TC torace addome con mdc per valutare eventuali metastasi a distanza
 - RMN e/o Ecografia del fegato, in caso di dubbie metastasi epatiche alla TC
 - TC-FDG-PET total body facoltativa/investigazionale per la determinazione del volume metabolico della neoplasia primitiva pre/post trattamento preoperatorio; può essere utilizzata nella pianificazione radioterapica preoperatoria e nella valutazione precoce di risposta al trattamento (nell'ambito di studi clinici).
 - Profilo Molecolare con determinazione di Polimorfismi correlati al metabolismo del 5- Fluorouracile (DYPD) e Radioterapia (ERCC1), predittivi di risposta e tossicità
 - Caratterizzazione diagnostica anatomopatologica e, ove possibile e indicata, molecolare della neoplasia con la determinazione di marcatori predittivi e prognostici (K- RAS, N-RAS, B-RAF, PIK13, TS, MSI, PD-L1)

6.8. ANATOMIA PATOLOGICA

L'esame anatomopatologico fornisce in modo standardizzato e sintetico informazioni riguardanti caratteristiche morfologiche diagnostiche (eventualmente anche biologiche e genetiche) della neoplasia, alle quali si riconosce importanza come indicatori prognostici.

Il referto standard comprende tre parti distinte:

- Descrizione macroscopica
- Diagnosi istopatologia
- Immunoistochimica e biologia molecolare

Gli elementi più importanti per definire la prognosi sono rappresentati da: dimensioni della neoplasia, tipo istologico, grado istologico, condizioni dei linfonodi. Vengono riportati però anche diversi altri caratteri, che possono influire sulla prognosi.

Modalità di invio del pezzo chirurgico al laboratorio

- Il materiale va inviato immerso in fissativo, subito dopo essere stato posto, in sala operatoria, in contenitori adeguati o quando possibile e preferibilmente a fresco (non immerso in fissativo) eventualmente avvolto in garze o teli inumiditi con soluzione fisiologica per evitare l'essiccamento;
- Nel pezzo non deve essere effettuato alcun di taglio ("di curiosità" per effettuare prelievi o per qualunque altro motivo);
- A seconda del tipo di intervento vanno posizionati dei reperi (fili, clips metalliche) per facilitare l'orientamento del pezzo stesso;
- In tutti i casi il pezzo operatorio deve essere accompagnato da:
 - a) scheda di richiesta interamente compilata
 - b) scheda operatoria come da protocollo.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Deve essere indicata con precisione la sede della neoplasia, tenendo conto di quanto espresso in nota (considerazioni anatomiche).

Nella scheda di richiesta è importante la segnalazione di tutte quelle notizie che possono aiutare l'interpretazione del caso:

- notizie anamnestiche, in particolare eventuale familiarità per neoplasia o per condizioni a rischio (poliposi familiare, polipi amartomatosi), precedenti interventi per adenoma o carcinoma del grosso intestino, malattie infiammatorie croniche, eventuali esami precedenti (biopsici, citologici, intraoperatori)
- reperti clinici o strumentali
- diagnosi clinica

Descrizione macroscopica

La descrizione prende in esame una serie di caratteri che riguardano il pezzo chirurgico nel suo insieme, la neoplasia, il tratto di intestino non neoplastico, i tessuti periviscerali e i linfonodi.

Pezzo operatorio (requisiti richiesti):

- specificare quando possibile il tipo di resezione effettuata;
- identificare il segmento di colon resecato ed eventuali altri segmenti intestinali (ultima ansa ileale, appendice e canale anale) od organi (utero, vescica, etc), indicando se escissi in blocco o separatamente (numero dei pezzi e organi compresi);
- specificare le modalità di invio: a fresco, fissato, chiuso, aperto; descrizione di eventuali reperi posti dal chirurgo;
- misurare il segmento di colon resecato;
- aspetto della superficie esterna, in particolare della sierosa;
- segnalare la presenza di dilatazione del tratto a monte, ostruzione, o perforazione del segmento intestinale

Aprire il segmento inviato sezionandolo lungo il versante opposto alla neoplasia, che viene identificata palpatoriamente. Durante il taglio bisogna evitare quanto possibile di danneggiare la lesione. Prima dell'apertura può essere utile la marcatura dei margini di resezione con inchiostro di china. In particolare si raccomanda questa procedura per la valutazione del margine radiale dei tumori rettali e delle parti di colon non rivestite da peritoneo; utile la marcatura della sierosa in corrispondenza della neoplasia

Caratteri della neoplasia (requisiti richiesti):

- sede: è in genere indicata nella richiesta. Il patologo deve comunque specificare la distanza da punti di reperi anatomici quali la valvola ileo-ciecale e la linea dentata. Per i tumori rettali è opportuno anche specificare, quando possibile, la localizzazione del tumore rispetto alla riflessione peritoneale;
- configurazione: vegetante (polipoide o sessile), ulcerata, a placca, ad anello o manicotto (stenosante), tipo linite plastica
- dimensione: diametro maggiore (misurato sul versante luminale dell'intestino), profondità di infiltrazione. Valutare il livello di infiltrazione della parete, ed i rapporti con la sierosa e con altri organi e strutture asportate.
- distanza dai margini di resezione: prossimale, distale, radiale, mesenteriale, possibilmente marcati con china.

È sufficiente indicare la distanza dal margine di resezione prossimale o distale più vicino. Per i tumori del retto deve essere sempre indicata la distanza dal margine di resezione radiale (circonferenziale). Per i segmenti colici non completamente rivestiti da sierosa (ad esempio cieco e colon ascendente) deve essere valutata ed eventualmente misurata la distanza dal margine di resezione non peritonealizzato. Per i segmenti colici completamente rivestiti da sierosa deve essere valutata la distanza dal margine di resezione mesenteriale. La sierosa viscerale non costituisce un margine chirurgico.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- la perforazione del tumore nella cavità peritoneale è fattore prognostico e deve pertanto essere riportata. Questi casi sono classificati come pT4 nel sistema stadiazione TNM. Se la perforazione non si è verificata nella sede del tumore, deve essere classificata come assente
- completezza del mesoretto.

Diversi studi dimostrano che l'escissione totale del mesoretto migliora sia la sopravvivenza che la possibilità di recidiva locale. La valutazione macroscopica della completezza del mesoretto nel pezzo operatorio, valutata in completa, parzialmente completa o incompleta, è utile nel predire la recidiva locale e le metastasi a distanza.

Incompleta

- Scarsa quantità di mesoretto
- Difetti nel mesoretto vicino alla muscolare propria
- Dopo sezioni trasversali, il margine circonfenziale appare molto irregolare

Quasi completa

- Moderata quantità di mesoretto
- Irregolarità della superficie del mesoretto con difetti più grandi di 5 mm, ma nessuno si estende alla muscolare propria
- Non ci sono aree di visibilità della muscolare propria eccetto che per il sito di inserzione del muscolo elevatore dell'ano

Completa

- Intatta quantità di mesoretto con superficie liscia
- Solo piccole irregolarità della superficie del mesoretto
- Non difetti di superficie più grandi di 5 mm in profondità
- Non incisioni attraverso il margine distale del pezzo operatorio
- Dopo sezioni trasversali il margine circonfenziale appare liscio

Nota: neoplasie multiple devono essere descritte singolarmente.

Colon non carcinomatoso

Descrivere altri processi patologici presenti (anche colite, diverticoli). In particolare deve essere indagata la presenza di polipi e di questi devono essere riportati il numero, le dimensioni, la sede.

Linfonodi regionali:

Descrivere il numero, le dimensioni e l'aspetto dei linfonodi periviscerali identificati dal pezzo operatorio.

Altri organi asportati:

Verificare la presenza di metastasi epatiche o di altri tipi di patologia. Nel caso di metastasi epatiche, devono essere riportati il numero, le dimensioni, e la distanza dal margine di resezione delle lesioni.

Campionamento

La scelta dei campioni da sottoporre all'esame istologico deve comprendere:

- a) *neoplasia* : almeno tre sezioni comprendenti
- parti di più profonda infiltrazione
 - zona di congiunzione con la mucosa non neoplastica
 - zona di neoplasia con sierosa sovrastante.

Quando presenti, effettuare prelievi mirati per verificare la infiltrazione di organi o strutture asportate in blocco con la neoplasia.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

b) margini

E' obbligatorio campionare i margini prossimale e distale se distano < 3 cm dalla neoplasia (con prelievo longitudinale se la neoplasia è vicina al margine, tangenziale se più distante). Negli altri casi possono essere considerati come liberi.

Nota: se però all'esame istologico il tumore presenta una crescita diffusamente infiltrante o una massiva invasione linfatica o venosa o un istotipo indifferenziato, a cellule ad anello con castone o a piccole cellule, si rende necessaria una successiva verifica dei margini di resezione anche se posti a > 3 cm dalla neoplasia.

Margine radiale: nel retto è necessario effettuare sempre almeno un prelievo che comprenda la zona in cui il tumore arriva più vicino al margine di resezione radiale (circonferenziale); negli altri distretti viene campionato solo quando l'infiltrazione tumorale si estende sino in prossimità del margine di resezione.

c) tutti i linfonodi

Tutti i linfonodi macroscopicamente negativi o dubbi devono essere totalmente inclusi. I linfonodi macroscopicamente positivi possono essere parzialmente campionati per la conferma microscopica di metastasi.

d) altre lesioni presenti (polipi, diverticoli, ulcere, mucosa con flogosi, ecc.)

e) mucosa apparentemente sana, se non è stato effettuato un prelievo del margine sano a distanza

f) eventuali campioni già esaminati intraoperatoriamente

2) Margini

Vengono valutati i margini distale, prossimale, e radiale.

Raramente i margini sono coinvolti dalla neoplasia se non nei casi di neoplasia poco differenziata o con aspetto di infiltrazione di tipo diffuso, con distanza <2 cm. Viene misurata al microscopio la distanza minima rispetto alla neoplasia.

Le sezioni possono essere ottenute sia con sezioni longitudinali che perpendicolari al margine

La distanza del bordo tumorale dal margine chirurgico di resezione è importante nella resezione anteriore di retto e una clearance di 2 cm (1 cm per tumori T1 e T2) è considerata adeguata.

Il margine radiale è costituito dal margine periferico dei tessuti molli corrispondente alla parte del grosso intestino non rivestito dalla sierosa peritoneale (come il cieco, colon ascendente, colon discendente e naturalmente retto), margine che si crea con la dissezione all'atto dell'intervento chirurgico. Per i segmenti di colon completamente rivestiti da sierosa (come il colon trasverso) l'unico margine radiale è il margine di resezione del mesocolon.

La valutazione della distanza minima del tessuto tumorale dal margine radiale è importante soprattutto nei carcinomi del retto, in relazione al rischio di recidiva locale, e deve essere riportato anche in caso di effettuazione di terapia neoadiuvante.

Valutazione della risposta al trattamento nel carcinoma del retto

Grado di regressione tumorale (modificato da Ryan et al.) e TRG sec Mandard adattato

Descrizione

Grado di regressione tumorale

Non evidenza di cellule neoplastiche 0 (Completa risposta)

Singole cellule o piccoli gruppi di cellule neoplastiche 1 (Moderata risposta) Neoplasia residua immersa nella fibrosi 2 (Minima risposta)

Minima o nessuna regressione tumorale; Estesa neoplasia residua 3 (Scarsa risposta)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

TRG Mandard

TRG1 no residuo tumorale

TRG2 rari tubuli adenocarcinomatosi

TRG3 residuo tumorale fino al 50 % dell'area condivisa con la fibrosi (fibrosi prevalente)

TRG4 residuo tumorale oltre il 50 % dell'area condivisa con la fibrosi (residuo prevalente)

TRG5 no regressione tumorale

Nota: utile inserire nel referto l'effettiva percentuale del residuo tumorale

Per la stadiazione patologica dopo terapia neoadiuvante devono essere prese in considerazione solo le cellule tumorali, mentre la fibrosi, la necrosi, le emorragie, l'infiammazione e laghi di muco acellulari devono essere ignorati. Il pezzo operatorio deve essere attentamente esaminato e campionato estesamente (seriazione) in particolare per dimostrare una completa regressione tumorale. Nel sistema TNM viene utilizzato il prefisso "y" ed i tumori con regressione completa vengono classificati come ypT0.

Metastasi a distanza

Riportare la presenza e la sede di metastasi a distanza evidenziate istologicamente. Localizzazioni metastatiche possono essere osservate in campioni inviati separatamente dal chirurgo (ad esempio resezioni o biopsie epatiche) o nel pezzo operatorio comprendente il tumore (ad esempio metastasi omentali o peritoneali).

NOTA:

Se il patologo non è a conoscenza delle notizie cliniche su M, non deve essere usato MX. Non è in uso nella classificazione TNM. Mentre è consentito usare cM0 = metastasi non evidenti clinicamente, pMX non esiste, pM0 non esiste se non all'autopsia. pM1 = metastasi a distanza provate microscopicamente (biopsia con ago sottile). Se cM1 (fegato) è biopsiato e risulta negativo all'esame istologico diventa cM0, non pM0.

Si usa solo:

M1a = metastasi ad un organo

M1b = metastasi > ad un organo o al peritoneo

Stadiazione Patologica

Classificazione TNM-UICC 8° edizione:

TX Il tumore primitivo non può essere definito

T0 Non segni del tumore primitivo

Tis Carcinoma in situ: intraepiteliale o invasione della lamina propria

T1 Tumore che invade la sottomucosa

T2 Tumore che invade la muscolare propria

T3 Tumore con invasione attraverso la muscolare propria nella sottosierosa o nei tessuti pericolici o perirettali non ricoperti dal peritoneo

T4 Tumore che invade direttamente altri organi o strutture e/o perfora il peritoneo viscerale:

T4a- Tumore che perfora il peritoneo viscerale

T4b- Tumore che invade direttamente altri organi e strutture

N

X I linfonodi regionali non possono essere definiti

N0 Assenza di metastasi nei linfonodi regionali

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

N1 Presenza di metastasi in 1-3 linfonodi regionali:

N1a- metastasi a 1 linfonodo

N1b- metastasi a 2-3 linfonodi

N1c- depositi tumorali satelliti nella sottosierosa o nei tessuti non peritonealizzati pericolici e perirettali senza evidenza di metastasi linfonodali regionali

N2 Presenza di metastasi in 4 o più linfonodi regionali

N2a- metastasi in 4-6 linfonodi

N2b- metastasi in 7 o più linfonodi

M X La presenza di metastasi a distanza non può essere definita

M

0 Assenza di metastasi a distanza

M 1 Presenza di metastasi a distanza

M1a- metastasi confinate ad un organo (fegato, polmone, ovaio, linfonodi extraregionali) escluso peritoneo

M1b- metastasi in più di un organo

M1c metastasi peritoneali con o senza localizzazioni in altri organi

Note

cTNM: classificazione clinica pTNM: classificazione patologica

Prefisso "y": classificazione TN dopo trattamento neoadiuvante

I tumori T3-T4 e/o N1-2 sono definiti localmente avanzati

Per quanto riguarda il T, la prognosi è fortemente condizionata sia dalla presenza o meno di invasione del grasso peri-rettale (T3), che dall'entità di questa infiltrazione. Viene proposta una sub-classificazione del tumore T3 a seconda della profondità dell'infiltrazione del grasso perirettale alla RMN (MERCURY Classification):

RM T3a infiltrazione oltre la muscolare propria	<1 mm
RM T3b infiltrazione oltre la muscolare propria	1- 5 mm
RM T3c infiltrazione oltre la muscolare propria	6-15 mm
RM T3d infiltrazione oltre la muscolare propria	>15 mm

Grazie ai progressi delle procedure di imaging, in particolare della RM, abbiamo a disposizione altri fattori di rischio di recidiva locale e a distanza. In particolare la distanza del tumore dalla MRF, la sua eventuale infiltrazione, la presenza di invasione vascolare extramurale (EMVI), la distanza del tumore dal complesso sfinterico, insieme allo stadio TNM e alla sottoclassificazione del T3 sopra riportata permettono la definizione di "classi di rischio" sulla base delle quali è possibile proporre una stratificazione dei pazienti "per rischio clinico" ed una conseguente diversificazione delle proposte terapeutiche sulla base di tale stratificazione

Protocollo di diagnosi istopatologia dei polipi del grosso intestino

ISTOTIPO: polipo adenomatoso, polipo iperplastico, polipo serrato, polipi misti, polipo infiammatorio, polipo amartomatoso.

POLIPO ADENOMATOSO:

ADENOMI POLIPOIDI

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Pedunculato Sessile

ADENOMI NON POLIPOIDI Piatto (spessore di crescita < 2,5 mm) Depresso (spessore di crescita inferiore alla mucosa normale Adiacente)

MACROSCOPIA: Dimensioni (diametro maggiore e, se significativi, altri due diametri) Lunghezza e diametro del peduncolo. Se pervenuto in frammenti:

numero dei frammenti ed asse maggiore del frammento o dei frammenti maggiori, le dimensioni (in millimetri) vanno misurate anche al microscopio e se le due misure differiscono di molto, nella diagnosi deve essere riportata la misura micro ARCHITETTURA: Adenoma tubulare: >80% architettura tubulare Adenoma villosa: > 80% architettura villosa Adenoma tubulo-villoso: entrambe le componenti < 80%

NOTE TECNICHE

Il margine va identificato (se possibile) e chinato. La marcatura con inchiostro di china nel caso di polipi con breve peduncolo o privi di peduncolo dovrebbe essere effettuata dall'endoscopista a fresco poiché la retrazione per la fissazione potrebbe comportare la difficile identificazione della base di impianto all'esame macroscopico. I polipi devono essere interamente inclusi con

- prelievo paracentrale, comprendente il piano medio-sagittale del polipo e il peduncolo
- prelievi paralleli a quello paracentrale, ogni 2 mm

Se il polipo è di grandi dimensioni e/o sospetti, non mettere in ogni inclusione più di un frammento, per poter effettuare sezioni seriate di un'area sospetta senza "consumare" gli altri frammenti

CLASSIFICAZIONE DEGLI ADENOMI IN BASE ALLA DISPLASIA (architetturale e citologica) (classificazione di Vienna modificata):

adenoma con displasia di basso grado = lieve/moderata

adenoma con displasia di alto grado: comprende displasia grave / carcinoma in situ / carcinoma infiltrante la lamina propria e la muscularis mucosae, senza superamento della stessa

adenoma cancerizzato (vedi sotto)

Nota:

- nei polipi frammentati il giudizio diagnostico dovrà essere limitato ad elementi descrittivi dei campioni in esame
- nelle lesioni ad alto grado è opportuno specificare lo stato del margine di resezione, ove possibile

Adenoma cancerizzato/polipo maligno (carcinoma del colon, pT1)

Definizione: invasione della sottomucosa attraverso la muscularis mucosae Potenziale metastatico nei linfonodi variabile (7-35%)

- Grading: G1 – G2 (basso grado) G3 - G4 (alto grado)
- G4 (carcinoma indifferenziato): una componente anche minima va segnalata
- Il carcinoma "signet ring" va classificato come adenocarcinoma scarsamente differenziato; la eventuale componente mucinosa % va segnalata
- Invasione vascolare: assente / focale / presente / massiva / dubbia / sospetta Linfatica: cellule neoplastiche entro un canale o spazio rivestito da endotelio Venosa: parete vascolare circondata da muscolo liscio
- Budding tumorale: cellule tumorali isolate o in gruppi < 5 cellule nello stroma di avanzamento del tumore, selezionando l'area a maggior budding

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- basso grado: 0-9 focolai di budding a 250 x alto grado: ≥ 10 focolai a 250x
- Interessamento del margine: margine positivo quando si identificano cellule tumorali a meno di 1 mm dal margine di resezione o entro la banda di diatermocoagulazione o entro un campo ad alto ingrandimento da essa.

In caso di mucosectomia/ESD o di TEM deve essere riportato anche lo stato del margine periferico di resezione, indicando se libero, interessato da infiltrazione adenocarcinomatosa o dalla presenza di tessuto adenomatoso.

La presenza di alto grado o di almeno uno dei parametri 2-4 caratterizza l'adenoma ad alto rischio di progressione neoplastica.

MICROSTADIAZIONE (quando possibile):

- misurazione microscopica (in μ) della massima profondità ed ampiezza di invasione del carcinoma
- rapporto % carcinoma / tessuto adenomatoso
- livello di infiltrazione del peduncolo (4 livelli sec. Haggitt: infiltrazione limitata alla testa / al colletto / al peduncolo / oltre il peduncolo, ma sopra la muscolare propria).
- livello di infiltrazione dei polipi sessili (3 livelli sec. Kikuchi: III superficiale / III medio / III profondo)

Nota: una lesione poliposa costituita interamente da tessuto adenocarcinomatoso con invasione della sottomucosa in assenza di residui adenomatosi viene indicata con il termine di "(adeno)carcinoma polipoido"

Patologia colorettales associata

carcinoma/i sincroni (compilare una scheda per ciascuno)

adenomi: numero e dimensioni

poliposi adenomatosa familiare altri polipi (specificare il tipo)

Rettocolite ulcerosa o morbo di Crohn

altro: specificare

Stadio Patologico

TNM (1997): pT pN pM

Altro sistema di stadiazione

Determinazione di fattori prognostico-predittivi, quale parte integrante del referto anatomopatologico

Determinazioni immunoistochimiche di utilità diagnostica MMR, BRAF/NRAS, MLH1, PD-L1

Le prestazioni sono eseguite per la parte di estrazione del DNA dalla SOC di Anatomia Patologica e per l'analisi mutazionale dalla SOC OS2.

I risultati verranno integrati, non appena disponibili, nel referto di Anatomia Patologica.

Sistema di telepatologia per second opinion

Per casi di particolare difficoltà nell'interpretazione diagnostica è previsto l'utilizzo di un sistema di telepatologia basato sulla digitalizzazione del vetrino istologico e sull'up-load su server dedicato del vetrino digitale. In tal modo i consulenti chiamati ad esprimere la loro opinione possono caricare dal server il vetrino nella propria work station come client e visionare il preparato secondo una metodica che simula il microscopio, a differenti ingrandimenti e "navigando" all'interno del preparato per trovare le aree sensibili da un punto di vista diagnostico. Il sistema, operativo presso la SOC di Anatomia Patologica del CRO, consente in questo modo di contattare esperti in tutto il mondo che abbiano un semplice browser di visualizzazione per richiedere un parere diagnostico.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.9. PERSONALIZZAZIONE DELLA TERAPIA ONCOLOGICA: APPLICAZIONI DELLA RICERCA FARMACOGENETICA ALLA TERAPIA DEI PAZIENTI CON CARCINOMA DEL COLON-RETTO AL CRO

L'outcome dei pazienti affetti da patologie tumorali coloretali (CRC) ha beneficiato negli ultimi anni dell'introduzione di strategie terapeutiche innovative. Tuttavia si riscontra a tutt'oggi un'elevata variabilità interindividuale in termini di tossicità e risposta ai trattamenti somministrati. Di fatto chemioterapici classici quali fluoro pirimidine e irinotecano rappresentano a tutt'oggi il fulcro della terapia del cancro colon-rettale in tutti i setting di trattamento. Casi di tossicità severa e/o mortali si possono presentare indipendentemente dal tipo di regime di associazione, dal setting di somministrazione e dal tipo di patologia tumorale. Ciò risulta particolarmente critico per i pazienti sottoposti a trattamenti neo-adiuvanti e adiuvanti che sono potenzialmente guariti o guaribili. Il poter limitare attraverso un'analisi preventiva l'occorrenza di tali tossicità avrebbe, oltre ad un impatto sanitario ed etico, anche un impatto economico.

La tossicità alle fluoropirimidine è stata associata in numerosi studi retrospettivi alla carenza enzimatica di DPYD, enzima implicato nella detossificazione delle fluoropirimidine. In particolare, il ruolo predittivo dei polimorfismi *DPYD**2A (IVS14+1G>A- rs3918290), *DPYD**13 (rs55886062); e *DPYD*-2846A>T (rs67376798) e *DPYD* Hap-B3, (aplotipo composto dai polimorfismi c.483+18 G>A - rs56276561, c.680+139 G>A - rs6668296, c.959-51 T>C - rs115349832 e c.1236 G>A, E412E; rs56038477 e dal polimorfismo causativo della deficienza enzimatica c.1129-5923 C>G; rs75017182) è stato ampiamente dimostrato dalla letteratura prodotta dal gruppo del CRO di Aviano e da altri (Toffoli G et al 2015, Int J Cancer, Dalle Fratte C et al, J. Mol. Clin. Med. 2018, Henricks L et al., Lancet Oncol 2019). Lo screening pre-trattamento dei polimorfismi di *DPYD* sopracitati ha dimostrato essere un approccio efficace nel prevenire tossicità gravi associate all'uso di fluoropirimidine ed è attualmente raccomandato dagli organi regolatori europei ed italiani.

Inoltre come dimostrato dai nostri risultati pregressi (Toffoli G, JCO, 2006; Cecchin E, JCO 2009; Toffoli G, JCO, 2010) e da recenti dati di letteratura (Hulshof E et al., Eu J Cancer 2022) i polimorfismi *UGT1A1**28, *UGT1A1**6 e *UGT1A1**27 rappresentano un fattore di rischio per lo sviluppo di tossicità severa ad irinotecano, indipendentemente dal regime e dal setting di trattamento. Anche per queste varianti esistono al momento indicazioni ad un test pre-trattamento da parte di EMA ed AIFA.

Presso il CRO di Aviano, il paziente affetto da carcinoma del colon-retto con qualunque stadio di malattia, candidato a chemioterapia o a chemioradioterapia, effettua la prima visita in oncologia medica o radioterapia. Se la terapia a cui è candidato prevede l'assunzione di fluoropirimidine o irinotecano gli verrà proposto di essere inserito in un iter diagnostico farmacogenetico e gli verrà quindi effettuato un prelievo di sangue periferico ad hoc. In questa fase verranno analizzati i polimorfismi *DPYD**2A (rs3918290); *DPYD**13 (rs55886062); *DPYD*-c.2846A>T (rs67376798), *DPYD*- c.1236G>A, *UGT1A1**28 (rs8175347), *UGT1A1**6 e *UGT1A1**27. Nel caso di pazienti che, in assenza delle 4 varianti di *DPYD* presentino comunque tossicità severa alle fluoropirimidine verrà proposta l'analisi del polimorfismo *DPYD**6 in accordo con le attuali linee guida SIF-AIOM.

Nel caso di presenza di uno o più fattori di rischio per lo sviluppo di tossicità severa a fluoropirimidine e/o irinotecano, i dosaggi di farmaco verranno aggiustati sulla base delle indicazioni fornite dalle linee guida internazionali CPIC e DPWG. Nel caso di pazienti che, in assenza delle 4 varianti di *DPYD* presentino comunque tossicità severa alle fluoropirimidine verrà proposta l'analisi del polimorfismo *DPYD**6 in accordo con le attuali linee guida SIF-AIOM.

Metologia:

Pazienti

Sono eleggibili i pazienti candidati ad un trattamento a base di fluoro pirimidine e/o irinotecano.

Stoccaggio dei campioni

Vengono prelevate due provette di sangue intero con anti-coagulante EDTA da cui attraverso centrifugazione vengono separati un'aliquota di plasma e unaa di buffy coat che verranno preservate per le analisi di polimorfismi germinali coinvolti nello sviluppo di tossicità indotte da fluoropirimidine.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Genotipizzazione

L'estrazione del DNA verrà effettuata tramite strumentazione Qiagen EZ1 robotizzata. L'analisi dei polimorfismi di *DPYD* (rs3918290; rs55886062; rs67376798; rs56038477; *DPYD**6) e di *UGT1A1* (*UGT1A1**28, *UGT1A1**6, e *UGT1A1**27) verrà effettuata con discriminazione allelica basata sull'uso di sonde fluorescenti su strumentazione ABI7500, con analisi dei frammenti su strumentazione ABI3130 (Life technologies) oppure con pyrosequenziamento su strumentazione Pyrosequencing (PSQ48 Qiagen). Le analisi verranno condotte in Good Laboratory Practice secondo procedure standardizzate e con l'utilizzo degli opportuni controlli positivi e negativi con procedure accreditate ISO 15189 e verificate con proficiency testing annuali (www.emqn.org).

Refertazione

La procedura di refertazione certificata attraverso DNlab su server INSIEL regionale è già attiva nella SOC di Farmacologia per le analisi farmacogenetiche citate.

6.10. CHIRURGIA

Adenocarcinoma del colon

Resezione colica per via addominale mediante chirurgia laparotomica o mini- invasiva laparoscopica

La chirurgia per adenocarcinoma del colon consiste nell'asportazione del tratto di intestino comprendente la neoplasia ed il ventaglio mesenterico corrispondente contenente le strutture vascolari e linfatiche (resezione colica). Il tratto di colon che viene asportato è determinato dalla localizzazione del tumore rispetto alle strutture vascolari. L'approccio chirurgico di scelta è quello mini-invasivo laparoscopico che fornisce uguali risultati in termini di radicalità oncologica e migliore recupero post-operatorio e conseguente degenza ospedaliera più breve.

Nei casi di Poliposi Multipla Familiare (FAP) vi è l'indicazione ad eseguire una colectomia totale. Nei soggetti sani portatori di mutazione del gene per la FAP, a causa dell'elevato rischio di sviluppare un adenocarcinoma viene eseguita la colectomia totale profilattica. Nei casi di carcinoma del colon ereditario non su poliposi (HNPCC) l'opzione della colectomia totale rispetto alla semplice resezione colica viene valutata su base personalizzata.

Adenocarcinoma del retto

Escissione locale mediante chirurgia trans-ale tradizionale e Trans-anal Endoscopic Microsurgery (TEM)

L'escissione locale a tutto spessore viene eseguita per via trans-ale ed è riservata agli adenocarcinomi del retto pT1 con le seguenti caratteristiche:

- meno di tre centimetri di diametro
- bene o moderatamente differenziati
- senza evidenza di invasione linfo-vascolare o perineurale
- limitati a meno del 30% della circonferenza rettale
- con un margine di escissione libero di almeno 3 mm
- localizzati entro 8 centimetri dal margine anale

L'escissione locale a tutto spessore viene eseguita mediante chirurgia trans-ale tradizionale o mediante tecnica di microchirurgia trans-ale (TEM:Trans-anal Endoscopic Microsurgery). Si tratta di una tecnica chirurgica mini-invasiva che utilizza speciali strumenti per microchirurgia introdotti per via trans-ale. Il campo operatorio viene visualizzato su monitor ad alta risoluzione mediante apposita telecamera. Questa tecnica necessita di conoscenze, capacità tecniche ed attrezzature specifiche disponibili solo presso un numero limitato di centri in

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Italia. Mediante tecnica TEM è possibile asportare neoplasie iniziali del retto in maniera radicale evitando il ricorso ad interventi per via laparotomia.

Resezione del retto per via addominale o addomino-perineale mediante chirurgia tradizionale e mini-invasiva laparoscopica

Nei soggetti con carcinoma del retto per i quali non vi è indicazione all'escissione trans- anale si procede ad intervento chirurgico di resezione del retto per via addominale o addomino-perineale.

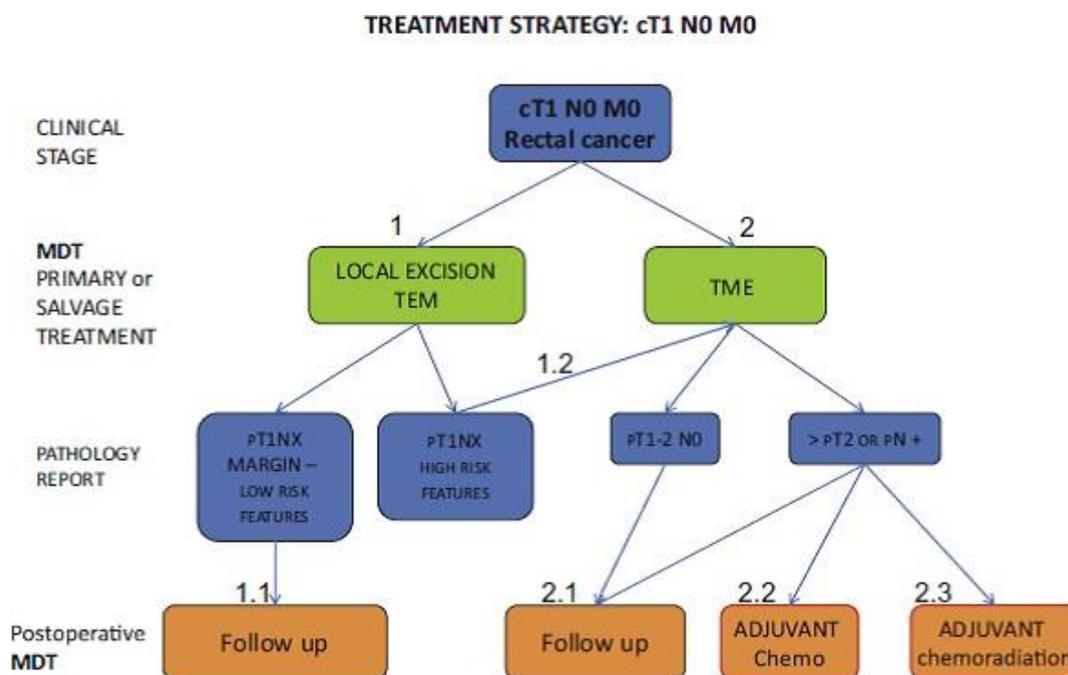
In questi soggetti il principio cardine della radicalità chirurgica è rappresentato dalla "escissione totale del mesoretto". Mediante questo approccio viene asportato in blocco il mesoretto comprendendo le strutture vascolari e linfatiche, il tessuto adiposo e la fascia mesoretale. Con questa tecnica vengono identificati e rispettati i plessi ed i nervi ipogastrici al fine di evitare deficit funzionali a carico dell'apparato urogenitale. Nei tumori localizzati al retto prossimale la resezione si estende fino a 5 cm al di sotto del margine inferiore della neoplasia, mentre nei tumori localizzati al retto medio ed inferiore questa si estende fino a livello dei muscoli elevatori dell'ano.

Il transito intestinale è ripristinato mediante un'anastomosi colo-rettale. In caso di localizzazione medio-bassa risulta utile il confezionamento di un reservoir (J pouch, colo plastica o anastomosi latero-terminale). Nelle lesioni del retto basso, dove possibile, viene eseguita una colo-ano anastomosi. Nei tumori che infiltrano lo sfintere anale o i muscoli elevatori e nei casi in cui non sarebbe possibile ottenere un margine di resezione negativo senza una compromissione della funzione sfinteriale si ricorre all'intervento di amputazione addominoperineale con escissione totale del mesoretto e confezionamento di una colostomia definitiva la cui sede viene valutata in collaborazione con l'enterostomista al fine di garantire la migliore funzionalità.

Per quanto riguarda l'utilizzo della tecnica laparoscopica per la resezione del retto, i dati di studi clinici randomizzati e di meta-analisi fino ad ora disponibili, indicano che non vi sono differenze rispetto alla radicalità chirurgica e alla mortalità e morbilità post-operatorie. Questi studi dimostrano che, anche nella chirurgia del retto, l'approccio laparoscopico garantisce una migliore e più rapida ripresa post-operatoria. Tuttavia, allo stato attuale, in attesa dei risultati a lungo termine degli studi in corso, l'approccio laparoscopico nella chirurgia del retto è da preferirsi nell'ambito di studi clinici o in situazioni cliniche particolari.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



6.11. RADIO-CHEMIOTERAPIA

Radio-Chemioterapia Preoperatoria e Total Neoadjuvant Therapy

La Radio-Chemioterapia preoperatoria è indicata nei pazienti con carcinoma del retto medio e distale (polo inferiore a ≤ 12 cm dal margine anale) localmente avanzato, operabile, con stadio di malattia cT3-T4, N0 e/o N+. L'obiettivo è la riduzione del rischio di ricaduta locale, e la retrostadiazione della neoplasia con la possibilità di favorire l'esecuzione di un intervento chirurgico conservativo con preservazione dello sfintere e, in casi selezionati, in caso di remissione maggiore o completa clinica con preservazione del retto (Escissione Locale Trans-Anale – strategie di watch and wait). L'obiettivo della conservazione d'organo apre la possibilità di proporre un programma di Radio-chemioterapia preoperatoria anche nei casi di malattia precoce (cT2 N0) con localizzazione distale del tumore che determinerebbe la necessità di chirurgia demolitiva con stomia definitiva. Nei pazienti con malattia localmente avanzata, non operabile, stadio T4, l'obiettivo principale del trattamento rimane la possibile reseccabilità e il controllo locale di malattia (Standard Terapeutico corrente).

Studi clinici randomizzati hanno dimostrato la superiorità della Radio-Chemioterapia rispetto alla sola Radioterapia preoperatoria, seguite o meno da Chemioterapia adiuvante, sia in termini di retrostadiazione che di controllo locale di malattia, anche se a costo di una maggiore tossicità (Standard Terapeutico corrente).

Tuttavia, nessun studio ha dimostrato un impatto significativo sulla sopravvivenza.

L'associazione con la Chemioterapia (Fluoropirimidine +/- Oxaliplatino o CPT11, e/o Biologici) potenzia l'attività della RT, aumentando il tasso di risposta completa sul tumore primitivo.

Rispetto alla RT postoperatoria, la RT preoperatoria

- 1) riduce il rischio di tossicità gastrointestinale (minor rischio di incarceramento di anse intestinali per aderenze post-chirurgiche)
- 2) riduce ulteriormente il rischio di ricaduta locale di malattia (migliora il controllo locale di malattia)
- 3) migliora le possibilità di eseguire una chirurgia conservativa, con preservazione dello sfintere e, in casi selezionati, di preservazione del retto.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

La possibilità (sempre meno frequente) di sovra o sottostadiazione insieme alla mancanza di indicatori precoci di risposta alla terapia determina una seppur bassa possibilità di overtreatment per i tumori in fase non avanzata o non sensibili al trattamento .

La Chirurgia radicale rimane lo standard terapeutico negli stadi iniziali di malattia, T1- T2N0. Tuttavia, la Radio-Chemioterapia può essere considerata anche nei pazienti con stadio T2N0 con localizzazioni distali, candidati ad una resezione addomino-perineale, con l'obiettivo di convertire l'intervento ad una chirurgia conservativa. Mancano, tuttavia, dei livelli di evidenza maggiori per sostenere questa opzione nella pratica clinica corrente. Al di fuori di studi clinici, quindi, questa opzione terapeutica può essere eseguita solo su base individualizzata, con informazione e consenso del paziente.

Il miglioramento nella definizione dello stadio locoregionale di malattia (T e N), la sottoclassificazione del T3 e l'identificazione dei fattori di rischio quali EMVI e infiltrazione della MRF sta portando ad una evoluzione della stratificazione del rischio clinico dei pazienti con malattia localmente avanzata e questo si sta traducendo negli ultimi anni in una personalizzazione dei programmi terapeutici. In particolare, per i pazienti con malattia ad alto rischio T3c-d N1-2 o con infiltrazione della MRF e/o presenza di EMVI, le linee guida nazionali ed internazionali prevedono programmi di Total Neoadjuvant Therapy nei quali il programma di radioterapia o di radio-chemioterapia viene preceduto e/o seguito da un programma di chemioterapia, entrambi ad intento preoperatorio. Studi randomizzati hanno dimostrato il vantaggio di tali programmi rispetto al trattamento preoperatorio radio+/-chemioterapico seguito dalla chemioterapia adiuvante in termini di risposta al trattamento e anche di sopravvivenza libera da malattia oltre che evidenziare un miglioramento della compliance.

La migliore sequenza chemioterapia – radio(chemio)terapia, il migliore programma di radioterapia e il migliore schema di chemioterapia sono ancora oggetto di studio

La Radioterapia Preoperatoria può essere impiegata con due modalità di trattamento:

Radio-chemioterapia long-course con frazionamento convenzionale con una dose di 45-50.4Gy in 25-28 frazioni per 5.5 settimane, associata a Chemioterapia con 5-FU in infusione continua concomitante (225mg/m²/die) o Capecitabina orale (1650 mg/m²/die) per tutta la durata del trattamento, seguita Chirurgia TME in 8°-10° settimana. Studi clinici seppur non randomizzati hanno mostrato un possibile vantaggio nell'escalation di dose di radioterapia sulla sede di malattia rettale e linfonodale in termini di risposta al trattamento. Una radioterapia alla dose di 45 Gy con sovradosaggio fino a 54-55 Gy sulla sede di malattia può pertanto essere preso in considerazione. Per quanto riguarda il tempo che intercorre tra il termine della radio-chemioterapia e la chirurgia, esistono studi che dimostrano che nei pazienti che tendono a rispondere al trattamento, un allungamento di tale intervallo potrebbe migliorare i tassi di risposta completa e aumentare le possibilità di conservazione d'organo. Una chirurgia a 11-12 settimane può pertanto essere presa in considerazione.

Radioterapia short-course con ipofrazionamento con una dose di 25Gy in 5 frazioni per 5 giorni, seguita da Chirurgia TME immediata (3-10gg). Questo tipo di trattamento preoperatorio ha mostrato tassi di controllo locale simili alla Radio-chemioterapia con riduzione della tossicità legata alla chemioterapia . Tuttavia, il trattamento non comporta retrostadiazione di malattia e i vantaggi ad essa correlati.

La Radioterapia short-course seguita da Chirurgia TME ritardata a 6-8 settimane appare correlata ad una possibilità di retrostadiazione; questo approccio può essere considerato un'alternativa alla chirurgia immediata nei casi in cui si voglia ottenere una retrostadiazione di malattia

La scelta tra radio-chemioterapia long-course e radioterapia short course come pure la scelta della migliore sequenza tra chemioterapia e radio+/- chemioterapia nei programmi di Total neoadjuvant Therapy è ancora oggetto di studio

La RadioChemioterapia preoperatoria dovrebbe iniziare entro 4-6 settimane dal completamento della stadiazione, inclusa la visita medica radioterapica

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Radio-Chemioterapia Postoperatoria

La Radio-Chemioterapia postoperatoria dovrebbe essere considerata per pazienti con fattori di rischio di ricaduta locale di malattia dopo chirurgia e che non abbiano ricevuto Radio-Chemioterapia preoperatoria:

- Stadio II e III (pT4N0-2, pT3N0/2, pT2N1-2)
- CRM+
- Invasione vascolare extramurale
- Non adeguata radicalità chirurgica (R1-2)

Nei pazienti con carcinoma del retto prossimale, pT3N0, CRM-, senza infiltrazione linfo-vascolare, sottoposti a Chirurgia TME in elezione (non in situazioni di emergenza) e con numero di linfonodi asportati >12, la RadioChemioterapia può essere omessa.

Chemioterapia Adjuvante

La Chemioterapia adjuvante a base di Fluorofolati +/- Oxaliplatino o CPT11 è indicata negli stadi II e III in associazione alla RadioChemioterapia in tutti i pazienti non sottoposti a trattamento neoadjuvante.

La Chemioterapia adjuvante dopo RadioChemioterapia preoperatoria non ha un ruolo ancora definito, ma i dati di recenti metanalisi con Chemioterapia a base di Fluorofolati confermano la sua utilità.

Il trattamento chemioterapico dovrebbe essere somministrato per 6 mesi; pertanto se un paziente è già stato sottoposto a RadioChemioterapia, sussiste l'indicazione alla sola Chemioterapia per 4 mesi.

Per quanto riguarda il timing della combinazione Chemio-ChemioRadioterapica postoperatoria, l'ottimale sequenza non è definita; La sequenza di 2 cicli di Chemioterapia (Fluorofolato +/-Oxaliplatino) seguiti da RadioChemioterapia (5FU o Capecitabina) e successivi 2 cicli di Chemioterapia rimane il più condiviso.

Il trattamento Chemio-Chemioradioterapico postoperatorio dovrebbe iniziare entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico.

RadioChemioterapia postoperatoria dopo Escissione Locale

Può essere indicata negli stadi pT1Nx, pT2Nx ad alto rischio di recidiva (sm3, G3, diametro>3cm, infiltrazione vascolare/linfatica, marginalità, escissione frammentata) in caso di rifiuto del paziente ad eseguire una Chirurgia radicale TME o in presenza di controindicazioni cliniche all'intervento chirurgico.

Radioterapia Postoperatoria prevede una dose di 45Gy in 25 frazioni seguita da un sovradosaggio di 5.4-9 Gy in 3-5 frazioni per 5.5-6 settimane o con sovradosaggio simultaneo fino a 54-55 Gy complessivi, associata a Chemioterapia con 5-FU in infusione continua concomitante (225mg/m2/die) o Capecitabina orale (1650 mg/m2/die).

TECNICA DI TRATTAMENTO

La pianificazione e l'esecuzione del trattamento prevede una sequenza di fasi operative complesse, che devono essere condotte con rigorosi controlli di qualità e che prevedono:

- Preparazione del paziente con Vescica Piena (idratazione per os con 500cc di acqua, 30' prima della simulazione/trattamento) e retto vuoto con evacuazione se possibile
- Set-up del paziente con sistemi di immobilizzazione dedicati
- TC di pianificazione con acquisizione di immagini necessarie per la definizione dei Volumi di Trattamento
- Contornazione dei Volumi di Interesse: Clinical Target Volume (CTV; neoplasia con margini adeguati, mesoretto, linfonodili iliaci interni, otturatori e presacrali) e Organi a Rischio (OAR; vescica, intestino, organi genitali e teste femorali)
- Esecuzione del Piano di Trattamento per Radioterapia a Intensità Modulata di Dose (IMRT-VMAT) se possibile o in alternativa 3D conformazionale con definizione dei Volumi di trattamento (PTV) e della dose agli OAR con elaborazione degli Istogrammi Organo Dose (DVH)

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Trattamento con Acceleratore Lineare, con fasci di energia >6MV e possibilmente con Irradiazione Guidata dall'Immagine (IGRT) o, in alternativa, controlli portali tradizionali (Portal Imaging) almeno settimanali.

Radioterapia Intraoperatoria

La Radioterapia Intraoperatoria (IORT) è una modalità non convenzionale di trattamento, che consente una irradiazione selettiva, limitata al letto tumorale opportunamente esposto durante l'intervento chirurgico, dopo resezione della neoplasia e dislocazione delle strutture sane non pertinenti. Nella maggior parte delle esperienze cliniche, e nel Carcinoma del Retto in particolare, la IORT viene impiegata in combinazione multimodale con ChemioRadioterapia preoperatoria e Chirurgia, come intensificazione radioterapica nelle neoplasie localmente avanzate non resecabili o con alto rischio di marginalità chirurgica, stadio cT3, MRF+, NO-2; cT4; La dose di irradiazione varia da 10 a 20Gy in relazione al tipo di resezione (R0,R1,R2).

Trattamento della Recidiva Pelvica

Stadiazione "F" delle Recidive Pelviche

F0: non contatto con la parete pelvica (Recidiva anastomotica pura o perineale)

F1: contatto con la parete pelvica, non esteso a più di un quadrante F2: contatto con la parete pelvica, non esteso a più di due quadranti F3: contatto con la parete pelvica, esteso a più di due quadranti

F4: infiltrazione delle strutture ossee o intestinali

I pazienti con recidiva pelvica di malattia, non pretrattati con radioterapia oppure già precedentemente trattati con RT+/- CT, devono essere considerati per un trattamento Radioterapico, anche di Re-Treatment, che può avere un intento:

- Preoperatorio ad intento curativo, se potenzialmente operabili o di controllo locale prolungato (Stadio F0-F3)
- Palliativo, in caso di infiltrazione delle strutture ossee (Stadio F4)

Nei trattamenti con intento curativo o di controllo prolungato di malattia è raccomandata l'integrazione ChemioRadioterapica; 3D-CRT o IMRT 45-54Gy (36-42Gy se re-treatment) associata a Capectabina o 5FU infusione continua, e nei casi operabili, intervento Chirurgico (anche multi viscerale) e Radioterapia Intraoperatoria (10- 18Gy) a 6-8 settimane dal trattamento.

Trattamento del Carcinoma del Retto con Metastasi Sincrone

Il 20-25% dei pazienti presenta metastasi epatiche al momento della diagnosi. Le opzioni terapeutiche disponibili variano in relazione alla estensione della malattia metastatica, sintomaticità ed estensione della malattia primitiva, condizioni del paziente

- In caso di metastasi epatiche resecabili e tumore primitivo asintomatico, deve essere considerata la chirurgia del tumore primitivo con radioterapia preoperatoria (opzione short-course) e delle metastasi.
- Se metastasi epatiche non resecabili o multiple/sedi difficili, e primitivo sintomatico, può essere considerata la chirurgia del primitivo dopo chemioradioterapia preoperatoria (opzione long-course) o stomia derivativa/protesi
- Se metastasi epatiche non resecabili o multiple/sedi difficili, e primitivo asintomatico, può essere considerata la chemioterapia terapia neo-adiuvante e/o "di conversione" seguita eventualmente da chirurgia sul tumore primitivo dopo radioterapia (opzione short course) e chirurgia delle metastasi.
- Se metastasi epatiche e polmonari, non utile chirurgia immediata del primitivo e delle metastasi

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

6.12. TERAPIA MEDICA

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

Una volta accertata la diagnosi istologica e stabilito lo stadio di malattia, avviene la programmazione terapeutica personalizzata per ogni singolo paziente nell'ambito della discussione multidisciplinare. Accanto ai trattamenti definite da linee guida internazionali, per ciascun paziente viene valutata la possibilità di partecipare a studi clinici sperimentali (multicentrici, nazionali o internazionali), attivi presso il CRO, atti a confermare l'efficacia di nuovi farmaci biologici o chemioterapici o di nuove combinazioni di agenti terapeutici. Tali studi, approvati dal Comitato Etico, vengono proposti a tutti i pazienti arruolabili sulla base delle caratteristiche cliniche e biologiche della malattia e dello stadio di malattia.

Malattia in stadio precoce (stadio I-III)

La scelta di un eventuale trattamento adiuvante si basa su stadio di malattia, eventuali fattori di rischio presenti all'esame istologico, caratteristiche del paziente (età, comorbidità) e rapporto rischio/beneficio della terapia stessa, considerando le potenziali tossicità associate. Il trattamento deve essere iniziato preferibilmente entro le 6-8 settimane (e non oltre le 12 settimane) dalla chirurgia in quanto un ritardo nell'avvio è risultato associato a minor beneficio in sopravvivenza globale [1]. I farmaci utilizzati comprendono le fluoropirimidine in monoterapia (capecitabina o 5-fluorouracile) o in associazione ad oxaliplatino (CAPOX o FOLFOX). È mandatoria la valutazione dei polimorfismi del gene DPYD prima dell'avvio del trattamento, in quanto implicato nel metabolismo delle fluoropirimidine. La durata del trattamento varia da 3 a 6 mesi, in base allo stadio di malattia.

Stadio I (T1-2 N0 M0): non indicata terapia adiuvante

Stadio II (T3-4 N0 M0): considerare i fattori di rischio presenti all'esame istologico e lo stato di mismatch repair/instabilità dei microsattelliti (MMR/MSI-H) al fine di identificare i pazienti a cui proporre un trattamento adiuvante.

Il beneficio assoluto in termini di riduzione del rischio di morte risulta del 3-5% [2-4].

In particolare, i fattori di rischio si suddividono in:

- Maggiori: meno di 12 linfonodi asportati e/o pT4 (incluso esordio con perforazione)
- Minori: alto grado (G3-4), esordio con ostruzione, invasione vascolare, linfatica e/o perineurale (ruolo più incerto per i livelli di CEA pre-operatorio > 5ng/ml)

La presenza di dMMR/MSI-H (presente nel 10-15% dei casi di tumore del colon localizzato) si associa a migliore prognosi ed a un minor beneficio dal trattamento chemioterapico, in particolare dalle sole fluoropirimidine [5].

In presenza di:

- un fattore di rischio maggiore o multipli fattori di rischio minori (almeno 2): considerare un trattamento di combinazione con fluoropirimidina ed oxaliplatino per 3-6 mesi
- un solo fattore di rischio minore: valutare lo stato di MMR, se non presente deficit è possibile considerare un trattamento con sola fluoropirimidina per 6 mesi
- nessun fattore di rischio: esclusivo follow-up

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Stadio III (T1-4 N1-2 M0): se non controindicazioni, considerare sempre un trattamento adiuvante con oxaliplatino e fluoropirimidine per 3-6 mesi.

Il beneficio assoluto in termini di riduzione del rischio di morte risulta del 10-15% con le sole fluoropirimidine a cui si aggiunge un ulteriore 4-5% con l'associazione con oxaliplatino [6].

Nei pazienti con età >70 anni risulta più incerto il ruolo di oxaliplatino, nei quali tale farmaco andrebbe riservato a pazienti fit [7].

Si raccomanda attento monitoraggio della neurotossicità per valutare l'eventuale riduzione di dose e/o omissione di oxaliplatino.

Durata del trattamento adiuvante nello stadio III: In base ai dati della pooled analysis IDEA, la durata ed il tipo di trattamento adiuvante vengono decisi in base ai parametri T ed N [8,9]. In particolare:

- T1-3 e/o N1: 3 mesi di CAPOX o 6 mesi di FOLFOX
- T4 e/o N2: 6 mesi di CAPOX o FOLFOX

Malattia in stadio avanzato (stadio IV)

Circa il 20% dei pazienti con diagnosi di carcinoma del colon presenta malattia metastatica all'esordio. In aggiunta, il 35% dei pazienti precedentemente trattati con intento curativo svilupperà malattia avanzata. L'organo più frequentemente sede di metastasi (sincrone o metacrone) è il fegato.

La scelta del miglior iter terapeutico in questo scenario non può prescindere da un'accurata valutazione multidisciplinare che tenga conto di:

- condizioni generali del paziente (età, performance status, comorbidità, terapie concomitanti etc.)
- caratteristiche della malattia (lateralità del primitivo, profilo molecolare, carico di malattia, metastasi sincrone/metacrone e loro sedi)
- giudizio di resecabilità delle sedi metastatiche

Possiamo quindi individuare, nell'ambito della malattia avanzata, tre sottogruppi di pazienti:

- pazienti con malattia facilmente resecabile
- pazienti con malattia potenzialmente resecabile
- pazienti con malattia non resecabile

1. Malattia avanzata facilmente resecabile.

Nella definizione di resecabilità rientrano sia criteri tecnici (quali sede/numero/dimensione delle metastasi, funzionalità d'organo residua), sia parametri prognostici (quali esordio metacrono/sincrono, livelli del CEA, stato linfonodale del tumore primitivo). In pazienti con malattia avanzata giudicata resecabile deve essere presa in considerazione una chemioterapia perioperatoria secondo schema FOLFOX o CAPOX con fase pre-operatoria di 2-3 mesi e successivo completamento post-operatorio per una durata totale di 6 mesi [10]. Particolare attenzione al timing di rivalutazione deve essere riservata nei casi di metastasi epatiche di dimensioni inferiori a 10-15 mm, che potrebbero risultare non più individuabili durante l'intervento chirurgico in caso di risposta maggiore.

In casi selezionati (ad esempio in caso di unica sede epatica metacrona) può essere valutato l'intervento chirurgico upfront [11]. In tali pazienti è dibattuto l'impiego di una chemioterapia post-operatoria (a base di fluoropirimidina e oxaliplatino o con fluoropirimidina single agent in pazienti unfit, della durata massima di 6 mesi).

Le maggiori evidenze in merito ad una strategia perioperatoria riguardano pazienti con malattia epatica [12]. Dati più limitati sono disponibili per la malattia polmonare [13], peritoneale [14] e resezione di singole metastasi in altra sede [13].

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

2. Malattia avanzata potenzialmente reseccabile.

L'obiettivo di una terapia sistemica in questo sottogruppo è quello di ottenere uno shrinkage della malattia tale da raggiungere una reseccabilità inizialmente non possibile (conversion therapy). Il trattamento di scelta, pertanto, risulta essere una poli-chemioterapia con doppietta o tripietta in associazione a farmaco biologico.

In particolare, possibili regimi chemioterapici sono:

- FOLFOXIRI +/- bevacizumab in pazienti fit con neoplasia del colon destro o mutazione di RAS/BRAF
- FOLFOX (o FOLFIRI) +/- bevacizumab nei pazienti con mutazioni di RAS/BRAF unfit per tripietta
- FOLFOX (o FOLFIRI) +/- anti-EGFR nei pazienti RAS/BRAF wild type con neoplasia del colon sinistro

Durante il trattamento, la rivalutazione con imaging dovrebbe essere effettuata ogni 2-3 mesi e l'intervento chirurgico dovrebbe essere effettuato non appena la malattia risulti tecnicamente reseccabile in modo radicale, avendo cura tuttavia di programmarlo a 3-4 settimane dall'ultima somministrazione di chemioterapia +/- anti-EGFR o ad almeno 5 settimane dall'ultima somministrazione di bevacizumab [11].

Nei pazienti con uno stato dMMR si consiglia ove possibile l'arruolamento in studi clinici dedicati.

3. Malattia avanzata non reseccabile.

La terapia sistemica rappresenta l'approccio terapeutico standard. Il trattamento chirurgico viene riservato solo a casi selezionati, a scopo palliativo (pazienti sintomatici per sanguinamento, occlusione etc.).

La scelta del regime terapeutico di prima linea non può prescindere dalla valutazione del profilo molecolare del tumore; in particolare risulta essenziale la determinazione di:

- K-RAS, N-RAS
- BRAF
- MMR

È raccomandabile, inoltre, la valutazione di HER2.

Altri determinanti di scelta sono: età, comorbidità, ECOG PS, lateralità del primitivo (colon destro vs colon sinistro), carico di malattia, precedente trattamento adiuvante (schema chemioterapico impiegato, DFS, eventuale neurotossicità residua).

Il trattamento standard di prima linea nei pazienti con tumori non dMMR/MSI-H è rappresentato da una combinazione di fluoropirimidina e oxaliplatino o irinotecan, in combinazione con un farmaco biologico.

Entrambi i regimi chemioterapici (FOLFOX e FOLFIRI) hanno dimostrato un beneficio in sopravvivenza e risultano tra loro equivalenti [11]. L'impiego della capecitabina in alternativa al regime infusionale con 5-FU nell'associazione con oxaliplatino è risultato equivalente [15]. L'associazione tra capecitabina e irinotecan, invece, risulta gravata da un profilo di tossicità più sfavorevole e non è pertanto raccomandata se non in specifiche situazioni [16].

La tripietta chemioterapica (schema FOLFOXIRI) può essere considerata in presenza di alto carico di malattia, lateralità destra o mutazione di RAS e/o BRAF, purché pazienti di età compresa tra i 18 e i 75 anni (fino a 70 anni con un PS <2; con età 71-75 anni con un PS 0) e in buone condizioni generali.

Per quanto concerne la scelta del farmaco biologico da associare al trattamento chemioterapico di prima linea, si sono dimostrati efficaci sia gli anticorpi monoclonali diretti contro EGFR (cetuximab e panitumumab)[17][18,19] [20] sia quello diretto contro VEGF (bevacizumab) [21].

La superiorità di una combinazione rispetto all'altra non è stata definitivamente dimostrata; tuttavia, da dati derivanti da diversi studi di confronto e metanalisi [22-24], è possibile formulare le seguenti indicazioni:

- In assenza di controindicazioni, bevacizumab può essere impiegato in associazione alla chemioterapia di I linea a base di fluoropirimidine indipendentemente dallo stato mutazionale di RAS.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- I farmaci anti-EGFR devono invece essere utilizzati in associazione a doppietta di chemioterapia esclusivamente nei pazienti RAS e BRAF wt
- Nella popolazione RAS e BRAF wt la lateralità del tumore primitivo si è dimostrato un fattore predittivo di efficacia dei trattamenti anti-EGFR

In sintesi:

- Nei pazienti con neoplasia del **colon destro** il trattamento da preferire è una chemioterapia a due o tre farmaci associata a bevacizumab [25]
- Nei pazienti con neoplasia del **colon sinistro**:
 - In **assenza di mutazioni di RAS o BRAF**, l'associazione da preferire è una chemioterapia a due farmaci con anti-EGFR (panitumumab o cetuximab)
 - In **presenza di mutazioni a carico di RAS o BRAF**, il trattamento da preferire è una chemioterapia a due o tre farmaci associata a bevacizumab [25]

Inoltre, nella scelta terapeutica si deve tenere presente che:

- L'associazione CAPOX e anti-EGFR ha dimostrato un aumento delle tossicità gastrointestinali in assenza di un vantaggio di sopravvivenza, motivo per cui non risulta indicata [26].
- L'associazione di FOLFOXIRI e anti-EGFR non è supportata da evidenze [27].
- Non vi sono attualmente chiare evidenze che consentano di scegliere tra i due anticorpi anti-EGFR.
- Alcuni studi hanno descritto un ridotto tasso di risposta ed una ridotta sopravvivenza in pazienti con amplificazione di ERBB2 trattati con farmaci anti-EGFR [28].

Nei pazienti anziani o fragili, per cui non si ritenesse proponibile una poli-chemioterapia, può essere considerata una fluoropirimidina in monoterapia, preferibilmente associata a bevacizumab[29].

Nei pazienti con neoplasia del colon sinistro e assenza di mutazioni di RAS e BRAF, alla monochemioterapia con 5-fluorouracile può essere associato l'anti-EGFR panitumumab [30]; un trattamento con panitumumab single agent invece è supportato da minor evidenza.

Nei pazienti dMMR/MSI-H (circa il 5%), l'opzione terapeutica di prima scelta è rappresentata dall'immunoterapia (monoterapia con pembrolizumab) [31].

3.1 Mantenimento

Nei pazienti con malattia a lenta evolutività o in generale dopo 4-6 mesi di trattamento, può essere attuata una strategia di cura che preveda una de-intensificazione del trattamento (terapia di mantenimento), al fine di ridurre i costi e la tossicità delle combinazioni di chemioterapici e, se possibile, migliorare la qualità della vita [32].

Tale strategia si è dimostrata superiore in termini di sopravvivenza rispetto all'interruzione temporanea del trattamento (strategia "stop and go"), la quale dovrebbe quindi essere limitata a casi selezionati dopo adeguata discussione con il paziente [33].

Dopo un trattamento di prima linea con poli-chemioterapia e bevacizumab può essere presa in considerazione una terapia di mantenimento con bevacizumab e fluoropirimidina. Una terapia con solo bevacizumab non è indicata [34,35]. Scarsi dati sono invece disponibili circa il ruolo del mantenimento oppure della terapia intermittente dopo una terapia di induzione con chemioterapia ed anticorpi anti-EGFR [36,37]. Tuttavia, un trattamento di mantenimento con fluoropirimidina e anti-EGFR può essere considerato rispetto al mantenimento con sola fluoropirimidina o solo anti-EGFR.

3.2 Seconda linea

Dopo progressione alla prima linea, una seconda linea di terapia sistemica può essere considerata in pazienti fit. Nella scelta del trattamento di seconda linea devono essere presi in considerazione parametri clinici (età, comorbidità, profilo di tossicità residue dalla precedente linea di terapia ricevuta) e parametri biologici e

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

molecolari (carico di malattia, stato mutazionale di KRAS/NRAS/BRAF, stato dMMR/MSI-H). Il trattamento di seconda linea, analogamente alla prima linea, può giovare dell'associazione tra un backbone chemioterapico ed una terapia target.

Immunoterapia: Nei pazienti d-MMR/MSI-H, precedentemente trattati con una chemioterapia a base di fluoropirimidine e che non abbiano ricevuto un trattamento immunoterapico in prima linea, andrebbe considerata la somministrazione di pembrolizumab o nivolumab-ipilimumab [38,39].

Anti-BRAF: I pazienti con tumori del colon metastatico e mutazione BRAF V600E, progrediti ad almeno una linea di terapia sistemica non contenente anti-EGFR, possono essere trattati con un trattamento di combinazione che prevede l'associazione di encorafenib (anti-BRAF) e cetuximab [40].

Chemioterapia: il trattamento da proporre al paziente dopo progressione alla prima linea dovrebbe essere influenzato dai farmaci precedentemente ricevuti e dalle tossicità attese. In chi ha ricevuto oxaliplatino come terapia di prima linea, una seconda linea di trattamento a base di irinotecan dovrebbe essere presa in considerazione, qualora possibile; viceversa, per chi ha ricevuto irinotecan in prima linea [41]. Se la progressione si verifica durante il mantenimento, il beneficio clinico dal trattamento di prima linea è stato sufficientemente lungo (>6 mesi) e la tolleranza al trattamento buona, si può considerare la re-induzione con lo stesso regime chemioterapico.

Anti-EGFR: I pazienti con carcinoma del colon metastatico KRAS/NRAS/BRAF wt che non abbiano ricevuto in I linea un trattamento con anti-EGFR, possono riceverlo in associazione ad una chemioterapia a base di irinotecan [42-45].

Anti-VEGF: Indipendentemente dallo stato mutazionale di RAS e dallo schema di trattamento ricevuto in I linea, l'aggiunta di un farmaco anti-VEGF alla chemioterapia di II linea può essere presa in considerazione, in assenza di controindicazioni [46,47]. Nei pazienti precedentemente trattati con bevacizumab si può mantenere l'associazione con la chemioterapia in seconda linea, purché la durata del beneficio clinico ottenuto dalla precedente somministrazione sia stato sufficientemente lungo (PFS >9 mesi) [48]. Un'altra opzione terapeutica è rappresentata dall'associazione di aflibercept e FOLFIRI nei pazienti pretrattati con una combinazione a base di oxaliplatino ± terapia target [49].

Nei pazienti RAS-wt trattati upfront con bevacizumab sia il trattamento con antiangiogenici sia il trattamento con anti-EGFR associati a chemioterapia rappresenta una possibile opzione terapeutica, sebbene il beneficio di agenti anti-EGFR sia maggiore nei tumori del colon sinistro mentre quello derivante dai farmaci anti-angiogenici sia maggiore nei tumori del colon destro [50].

Laddove possibile, va sempre preso in considerazione ed incoraggiato l'arruolamento dei pazienti in ambito di studi clinici.

Nell'ottica di garantire eventuali necessità cliniche assistenziali future, è raccomandabile l'attivazione precoce del servizio di cure simultanee e palliative.

3.3. Linee successive

Il setting di malattia in progressione ai trattamenti convenzionalmente utilizzati in I e II linea (oxaliplatino, irinotecan, 5-fluorouracile/capecitabina ± farmaci antiangiogenici (bevacizumab, aflibercept) e/o anti-EGFR (panitumumab, cetuximab)) è attualmente al centro di discussione in termini di nuove possibilità terapeutiche e numerosi studi clinici sono tuttora in corso. È dunque un argomento di discussione piuttosto complesso, sebbene le scelte terapeutiche siano spesso supportate da dati di letteratura meno robusti rispetto a quelli disponibili per la I e II linea.

Una linea ulteriore di trattamento in pazienti in progressione alla II linea va preferita alla sola terapia di supporto in presenza di un performance status adeguato.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

Sottopopolazioni particolari

Nei pazienti con un'alterazione molecolare driver (es. dMMR/MSI-H, mutazione V600E di BRAF) che non abbiano ricevuto un trattamento specifico nelle linee di trattamento precedenti, la terapia mirata va sempre preferita. Sono dunque raccomandate rispettivamente una terapia con immune-checkpoint inhibitors (nivolumab in associazione a ipilimumab oppure pembrolizumab) nei pazienti dMMR/MSI-H che non abbiano ricevuto un trattamento con immunoterapia, e un trattamento con encorafenib in associazione a cetuximab nei pazienti con mutazione V600E di BRAF e che non abbiano ricevuto una precedente terapia con farmaci anti-BRAF e anti-EGFR [38-40].

In circa l'1% dei pazienti può essere individuata una mutazione a carico dei geni NTRK per cui sono attualmente disponibili farmaci target, eventualmente utilizzabili già in linee antecedenti alla terza. Nei tumori del colon-retto, tali alterazioni sono più frequenti in casi dMMR/MSI-H e in assenza di altre alterazioni molecolari target (e in tali pazienti andrebbero quindi ricercate) [51]. Recentemente sono stati approvati due farmaci orali inibitori di TRK, larotrectinib ed entrectinib, in grado di indurre risposte durature e clinicamente significative in pazienti con tumori solidi NTRK-riarrangiati [52,53].

Raramente è inoltre possibile individuare un'alterazione genetica di ERBB2 (amplificazione nel 2.8% dei casi, mutazioni nell'1.5%, entrambe nello 0.4%) [51]. La valutazione dello stato di HER2 è in particolare consigliata in pazienti con stato wild type dei geni RAS e con tumore a lateralità sinistra. Attualmente non sono disponibili farmaci HER2-targeted impiegabili nella pratica clinica; tuttavia, diversi studi hanno evidenziato un beneficio in termini di tasso di risposta e PFS dall'utilizzo di terapia target, in monoterapia o con combinazioni di farmaci, anche in pazienti ampiamente pretrattati [54-56]. L'arruolamento in studio clinico in questi casi va preso in considerazione.

In pazienti con particolari comorbidità o controindicazioni ai trattamenti utilizzati in I e II linea (es. controindicazioni cardiologiche a fluoropirimidine e antiangiogenici, controindicazioni nefrologiche o neurologiche a oxaliplatino), è possibile l'utilizzo in un setting più precoce di farmaci abitualmente riservati alle linee successive e che verranno trattati nei successivi paragrafi. Oltre ad alcuni dei farmaci di seguito elencati, nei pazienti con comorbidità cardiologiche o che abbiano sperimentato tossicità cardiologica da fluoropirimidine, un'ulteriore opzione terapeutica è rappresentata dall'utilizzo di raltitrexed.

Farmaci anti-EGFR e strategie di rechallenge

L'utilizzo di farmaci anti-EGFR (cetuximab, panitumumab) in monoterapia va considerato in pazienti con stato mutazionale RAS wild type e in progressione a trattamenti chemioterapici ± farmaci antiangiogenici che non abbiano ancora ricevuto farmaci di tale classe farmacologica [57,58]; il panitumumab può inoltre essere proposto in questo setting in pazienti che abbiano sperimentato una reazione infusionale a cetuximab [59]. Il cetuximab può essere impiegato anche in associazione a irinotecan.

Strategie di rechallenge possono essere valutate per i farmaci anti-EGFR (in monoterapia o in associazione a irinotecan) in pazienti che abbiano sperimentato una buona risposta al farmaco target utilizzato in precedenza, con un adeguato tempo libero da terapia anti-EGFR (almeno 4 mesi) e con uno stato mutazionale dei geni RAS che si mantenga wild type [60-62]. La verifica dello stato all-RAS wild type può essere effettuata nella pratica clinica tramite analisi di biopsia liquida sul DNA tumorale circolante (ctDNA).

In pazienti che abbiano sperimentato una buona risposta al trattamento di I linea (in termini di PFS e ORR), una valida strategia in III linea è rappresentata anche dal rechallenge con riproposizione del backbone chemioterapico a due farmaci utilizzato in precedenza.

I dati di letteratura relativi a strategie di rechallenge derivano prevalentemente da studi retrospettivi o di fase II con un numero limitato di pazienti; pertanto, l'utilizzo di tali strategie va sempre valutato caso per caso.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

caso e discusso con il paziente. Sono tuttora in corso numerosi trial clinici, anche mirati a valutare il momento ideale per inserire un rechallenge nella sequenza terapeutica.

Trifluridina/tipiracil e regorafenib

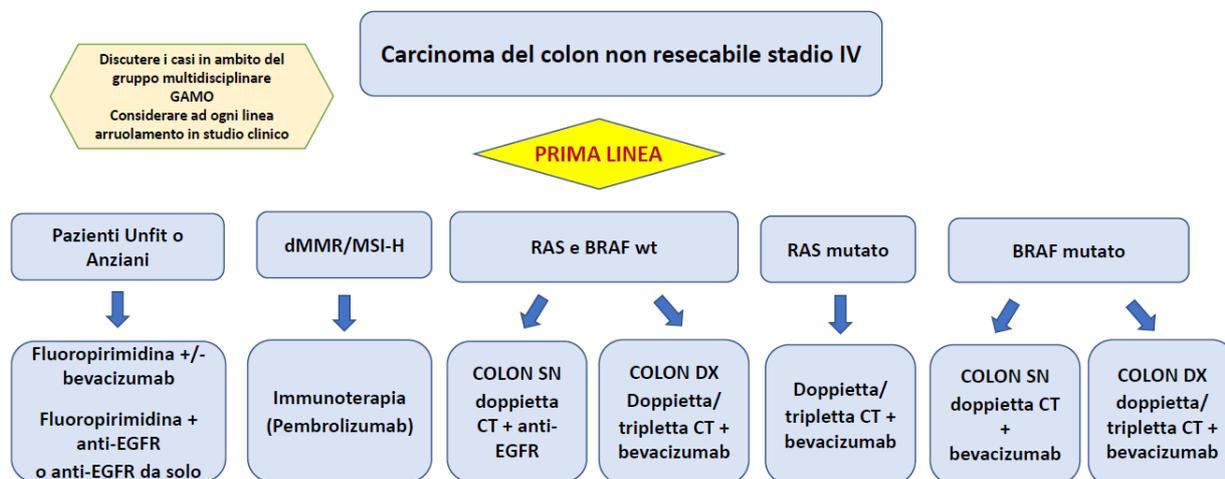
In pazienti con malattia progredita ai farmaci trattati in precedenza o con controindicazioni agli stessi è possibile proporre un trattamento con trifluridina/tipiracil o regorafenib [63,64]. Entrambe queste opzioni terapeutiche forniscono un beneficio clinico limitato (in termini di PFS più che di ORR) ed essenzialmente comparabile, sebbene non esistano studi prospettici di confronto diretto [65]. La scelta tra i due farmaci dovrebbe quindi basarsi sulle comorbidità del paziente e sul diverso profilo di tossicità.

Studi clinici e nuove opzioni terapeutiche

Come già discusso nei paragrafi precedenti, in pazienti con un performance status adeguato è importante considerare sempre l'arruolamento in trial clinico, in particolare in presenza di un'alterazione molecolare driver nota o nel caso lo studio preveda l'utilizzo di pannelli estesi per la valutazione molecolare, oppure nel caso vi sia la possibilità di proporre un trattamento con immune checkpoint inhibitors in pazienti non dMMR/MSI-H.

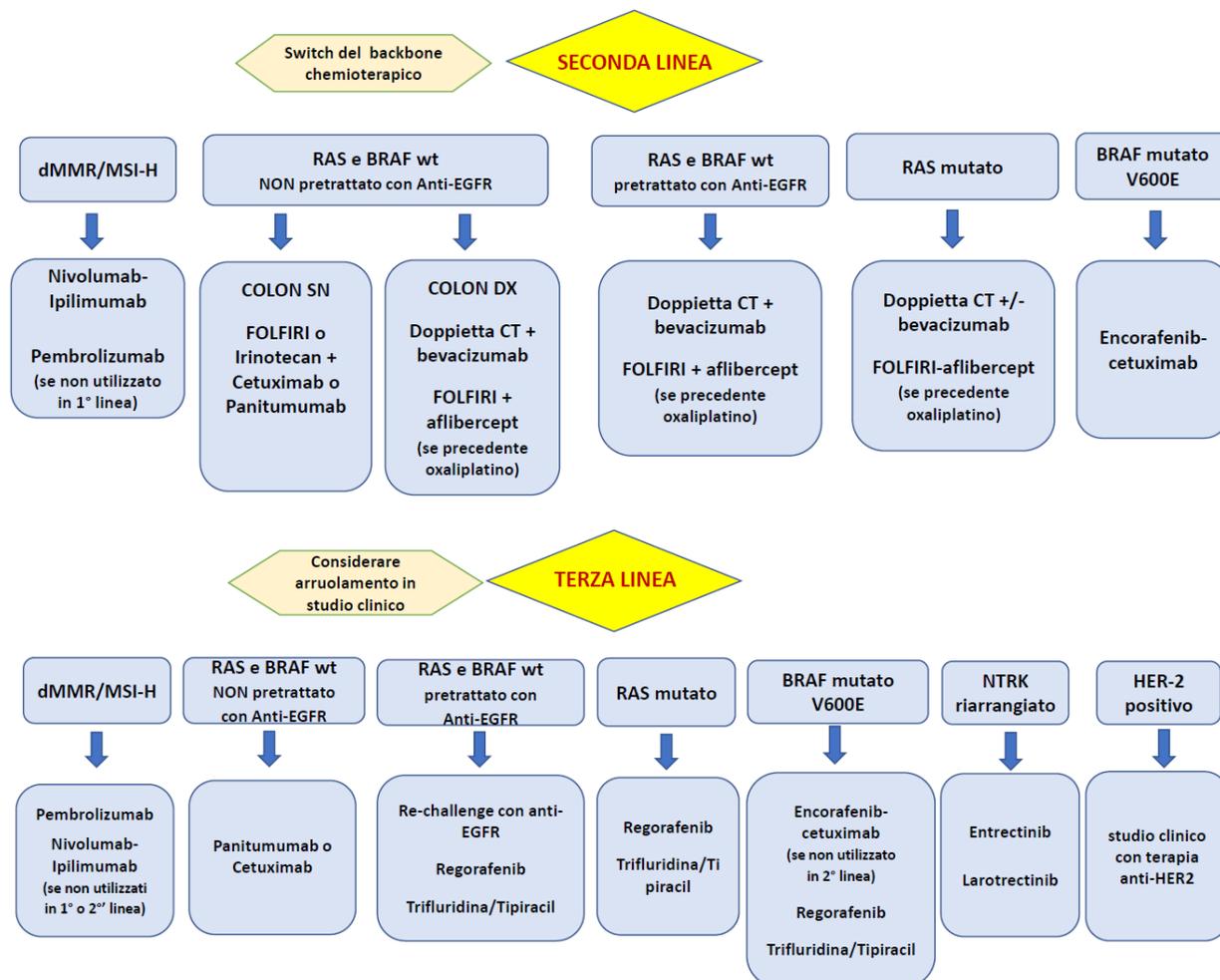
In considerazione dei numerosi trial clinici in corso o con risultati già presentati, è verosimile che nel prossimo futuro nuove opzioni terapeutiche si rendano disponibili nella pratica clinica nel setting di trattamento successivo alla II linea (es. combinazione di TAS-102 e bevacizumab, fruquintinib, trastuzumab deruxtecan, etc) [66,67].

3.4 Algoritmi



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



6.13. CONTINUITÀ ASSISTENZIALE, CURE SIMULTANEE E CURE PALLIATIVE

La continuità assistenziale del paziente deve essere garantita attraverso l'informazione del MMG di ogni fase decisionale del PDTA da parte del MDT.

Nelle fase avanzata e critica di malattia può essere prevista una integrazione precoce delle cure palliative concomitanti alle terapie antitumorali, al fine di garantire al paziente e alla sua famiglia la migliore qualità di vita (Cure Simultanee, documento AIOM, 2013).

Le Cure Simultanee vengono attuate quando la malattia è inguaribile, ma non ancora in fase terminale e le terapie antitumorali sono finalizzate al controllo della malattia.

La continuità dell'assistenza e delle cure dall'ospedale a domicilio, con presa in carico del paziente, devono essere garantite dalla rete di Cure Palliative, dal MMG e dall'ADI, in collaborazione con il MDT di riferimento.

Per i pazienti con carcinoma del colon-retto in fase avanzata-terminale di malattia, è raccomandata l'attivazione di un programma di Cure Palliative Esclusivo con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

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

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

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un Indice di Karnofsky < 50.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi.

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

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

6.14. FOLLOW-UP

Evidenze cliniche recenti dimostrano un beneficio significativo di un follow-up intensivo in termini di sopravvivenza nei soggetti sottoposti ad intervento chirurgico per carcinoma del colon-retto. Lo schema del follow-up viene modulato in funzione dell'entità del rischio di recidiva legato allo stadio della malattia ed al tempo trascorso dall'intervento chirurgico:

Controllo clinico e dosaggio del CEA:

- ogni 3 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi per i 2 anni successivi.

Colonscopia:

- nei soggetti senza uno studio preoperatorio completo del colon: entro 6-12 mesi dall'intervento chirurgico.
- nei soggetti con "colon indenne" alla colonscopia pre-operatoria: dopo 12 mesi dall'intervento chirurgico, in seguito dopo 3 anni in assenza di adenomi e quindi ogni 5 anni, valutando eventuali comorbidità e l'età.

Sigmoidoscopia:

- nei carcinomi del retto oltre alla colonscopia: ogni 6 mesi per i primi 2 anni dopo l'intervento chirurgico e poi ad intervalli periodici più distanziati.

TAC torace e addome con contrasto:

- ogni 6-12 mesi per i primi 3-5 anni in funzione dell'entità del rischio. Dopo il terzo anno dall'intervento chirurgico può essere consigliabile un'ecografia dell'addome ed un Rx del torace da eseguire una volta l'anno fino al quinto anno.
- nei soggetti sottoposti a metastasectomia ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.

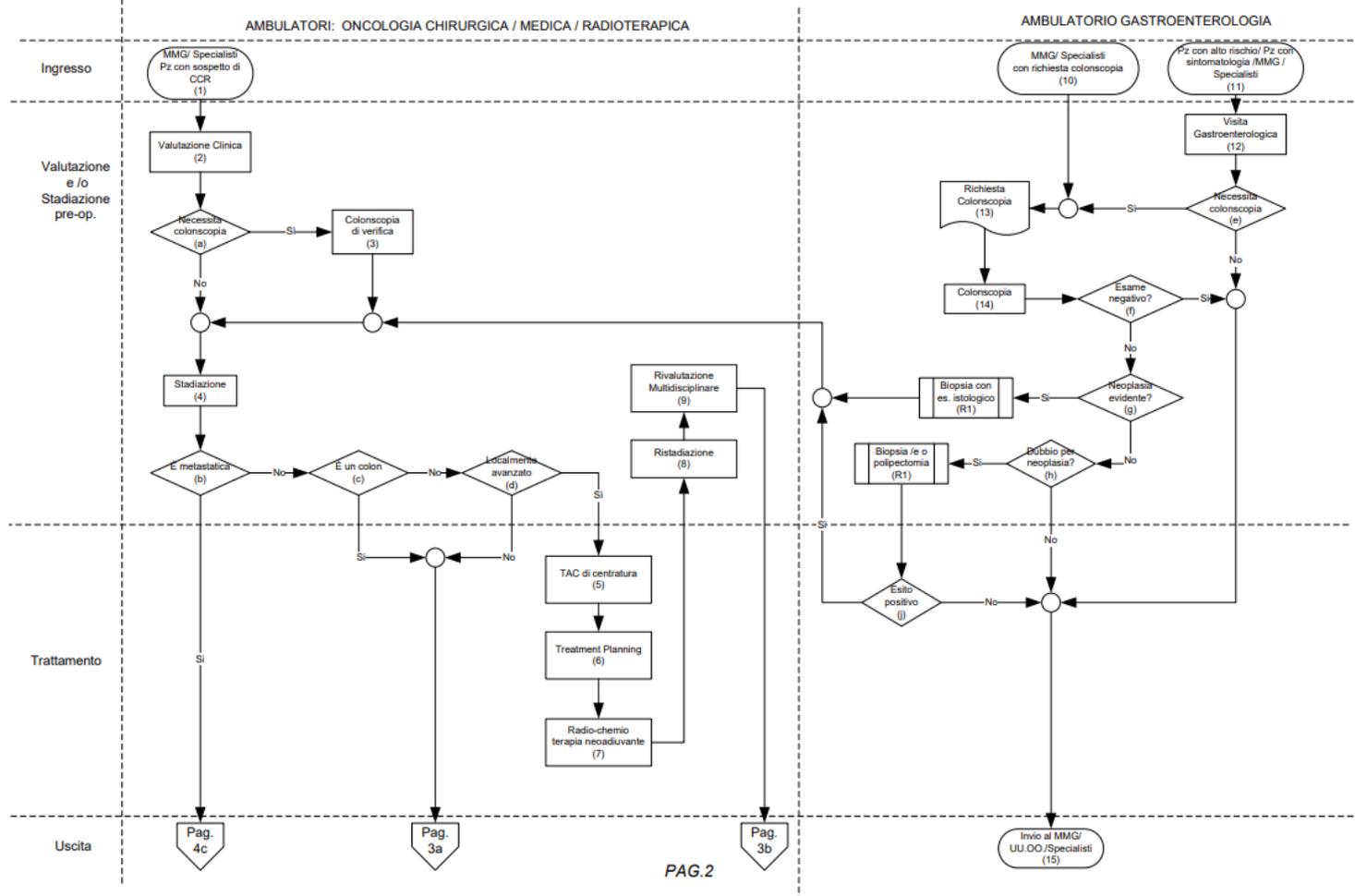
TAC o RMN Pelvica:

- ogni 6-12 mesi nei primi 2 anni dall'intervento chirurgico e ogni 12 mesi nei 3 anni successivi nei soggetti operati per carcinoma del retto.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

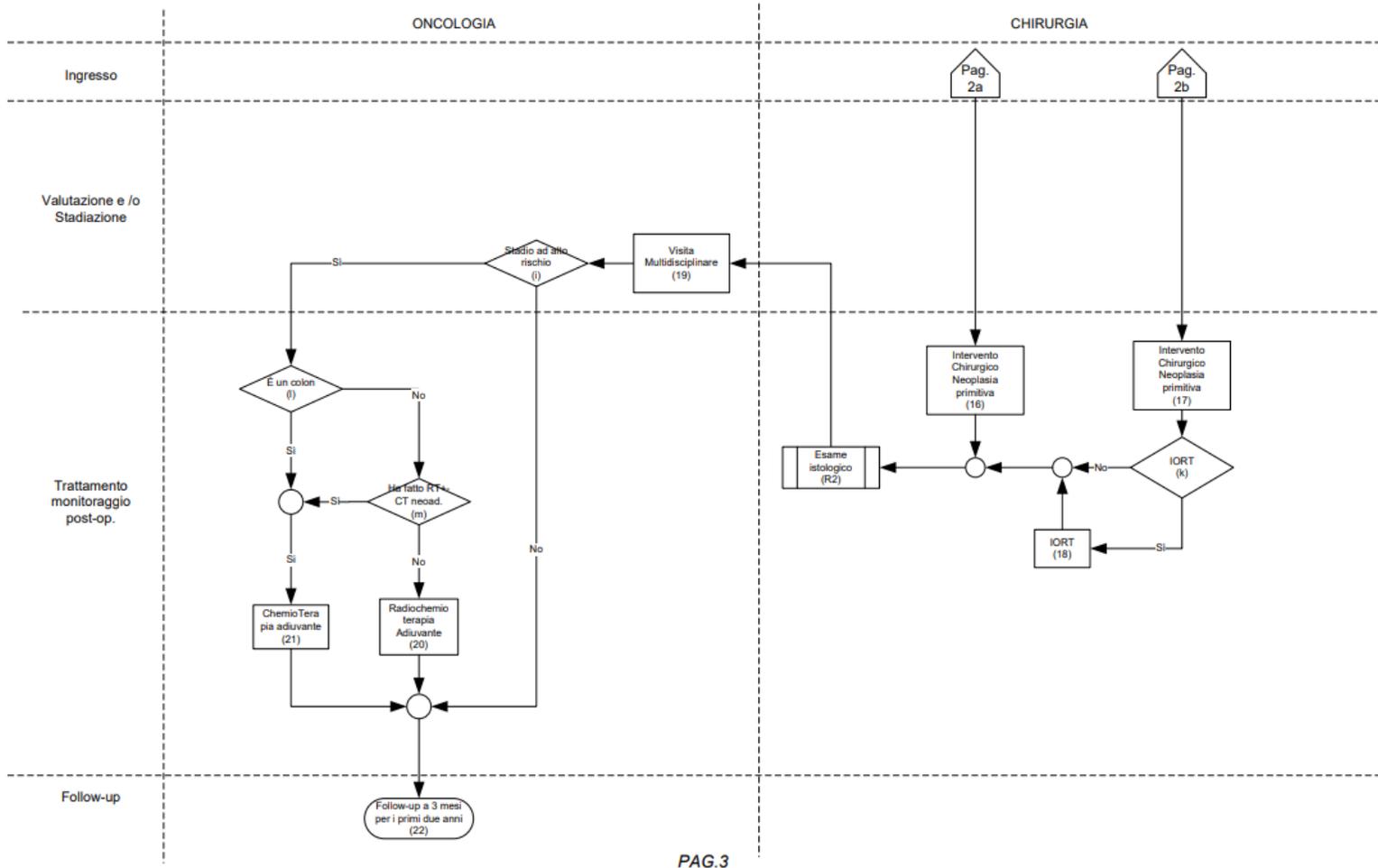
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

7 Mappa degli episodi



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



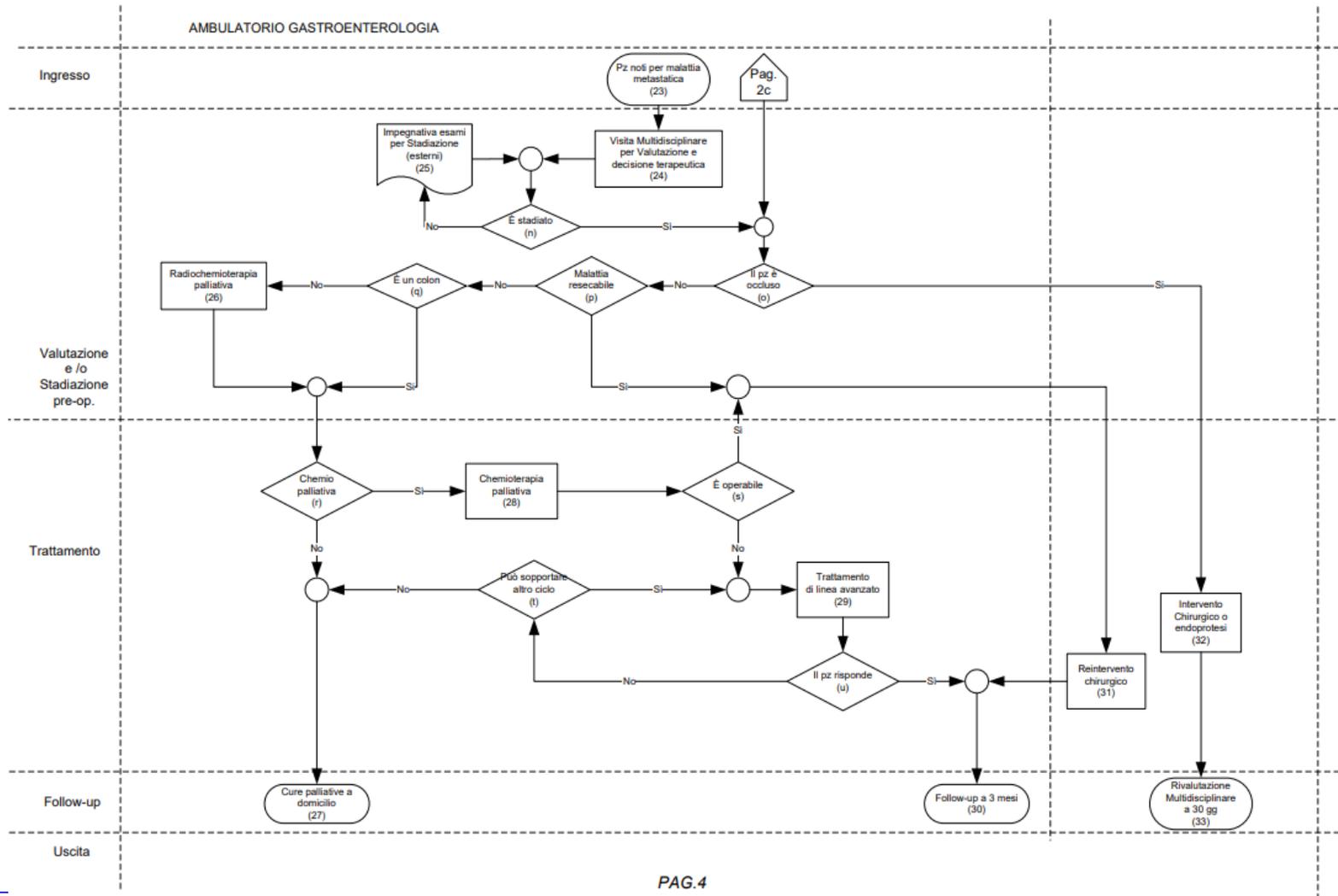
PAG.3

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

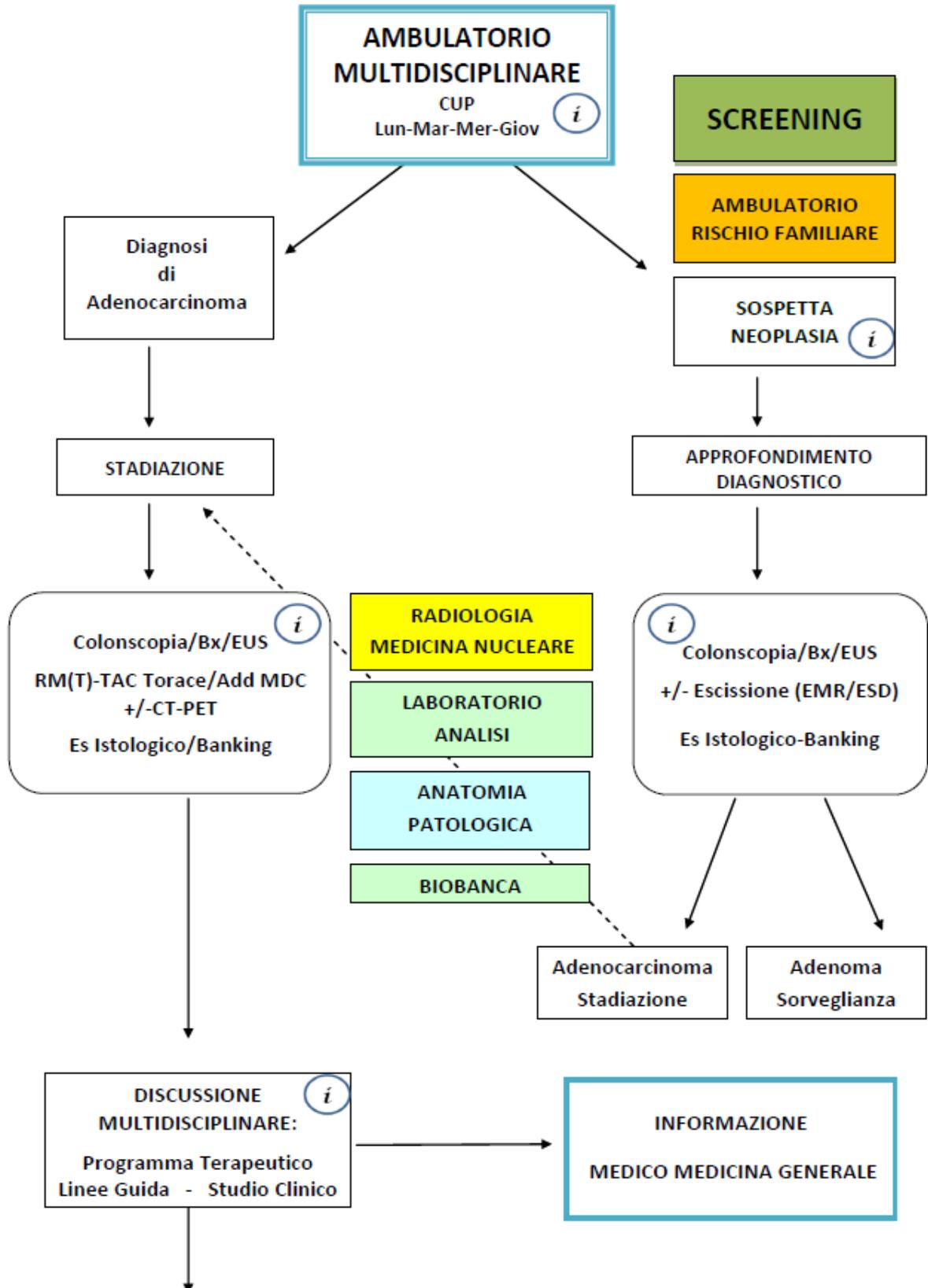
La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

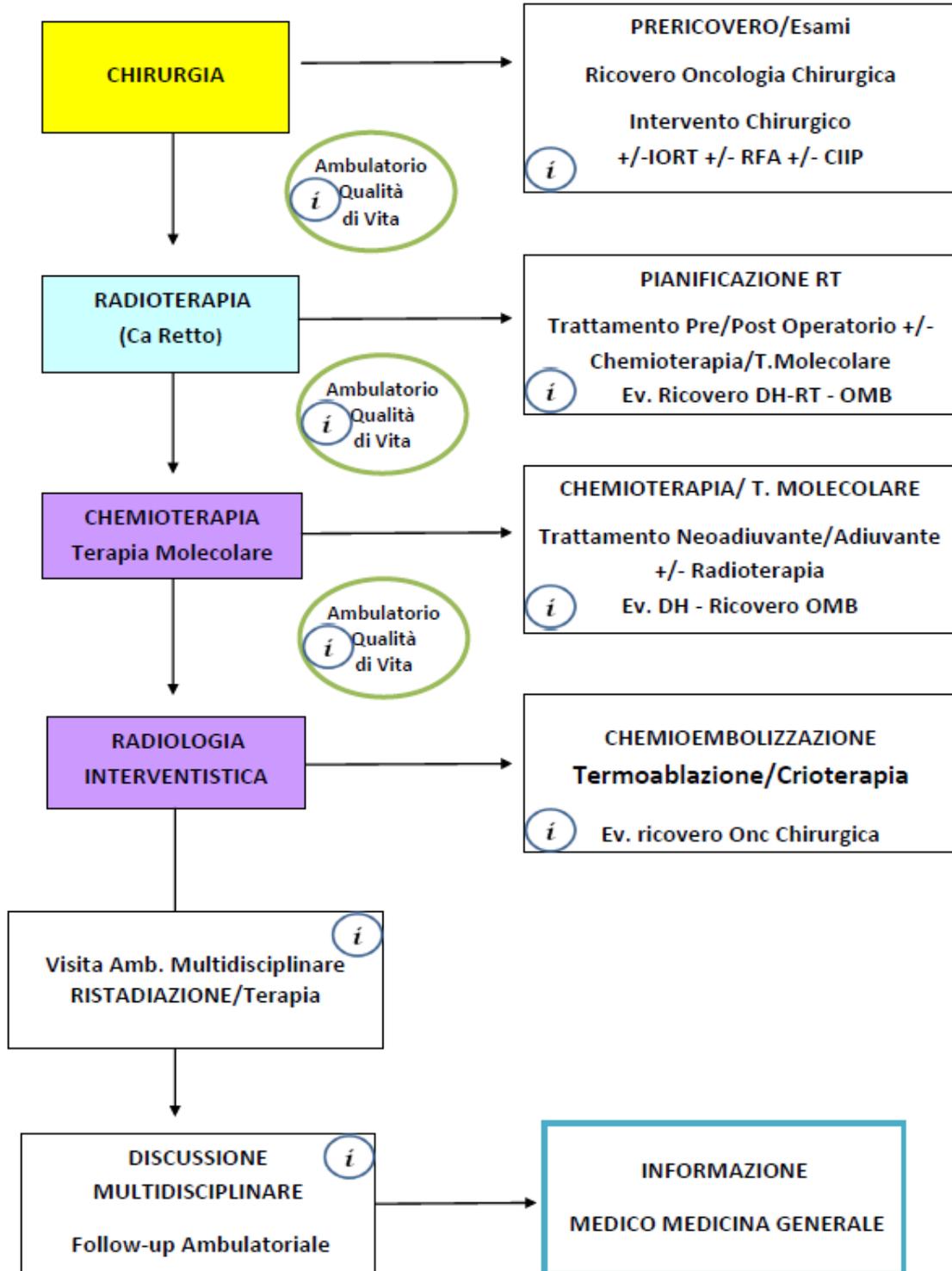
Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione



La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione





8 revisione del PDTA e indicatori

Il presente documento è soggetto a revisione biennale o, quando necessario, coerentemente con l'evoluzione delle linee-guida in ambito nazionale e internazionale.

Annualmente vengono misurati, analizzati e discussi gli indicatori di processo ed esito definiti:

N°	NOME INDICATORE	FASE PDTA	FONTE INFORMATIVA DATI	Risultato atteso SOGLIA	REFERENTE	RAZIONALE
1	% di colonscopie con intubazione del cieco	Screening	U.O. Gastroenterologia	>85%	U.O. Gastroenterologia	Completezza della procedura
2	% di colonscopie con perforazione ed emorragia	Screening	U.O. Gastroenterologia	<1%	U.O. Gastroenterologia	Sicurezza della procedura
3	% di referti di ca colon che riportano n° di linfonodi ≥ 12	Stadiazione e Ristadiazione	G2	>90%	U.O. Anat. Patologica	Adeguatezza della linfoadectomia/stadiazione
4	% pazienti arruolati in studi clinici/traslazionali	Meeting MDT	Verbale meeting MDT** Clinical Trial Office	>30%	Case Manager Clinical Office	Attività di ricerca clinica-traslazionale del MDT
5	% di interventi eseguiti in laparoscopia per ca colon	Chirurgia	SDO	>70%	U.O. Chirurgia	Migliore compliance e decorso post operatorio
6	% di interventi eseguiti in laparoscopia per ca retto	Chirurgia	SDO	>50%	U.O. Chirurgia	Migliore compliance e decorso post operatorio
7	% re-interventi per complicanze in pazienti con ca coloretale	Chirurgia	SDO	< 10%	U.O. Chirurgia	Qualità dell'intervento chirurgico
8	% di pazienti M+ con stato mutazionale di RAS MSI PD-L1	Diagnosi Terapia Medica	G2	> 90%	U.O. Anatomia Patologica UO Oncologia Medica B	Appropriatezza della diagnosi molecolare

9 Destinatari, distribuzione ed accessibilità

Destinatari del PDTA sono tutti gli operatori coinvolti, a vario titolo, nella cura del paziente con patologia neoplastica coloretale.

Il PDTA è gestito e archiviato in Qualibus.

10 Documenti di riferimento

- Linee Guida nazionali (AIOM, AIRO) e internazionali (NCCN, ESMO, EURECCA 2013) utilizzate dal gruppo di lavoro nella stesura del presente documento;

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- Documenti regionali (Registro Tumori);
- Altri “tools” utili (Studi Clinici in corso approvati dal Comitato Etico-CRO)

Bibliografia Radioterapia

Erlandsson J, et al. Optimal fractionation of preoperative radiotherapy and timing to surgery for rectal cancer (Stockholm III): a multicentre, randomised, non-blinded, phase 3, noninferiority trial. *Lancet Oncol* 2017; 18: 336–346

Valentini V, et al The INTERACT Trial: Long-term results of a randomised trial on preoperative capecitabine-based radiochemotherapy intensified by concomitant boost or oxaliplatin, for cT2 (distal)-cT3 rectal cancer. *Radiother Oncol*. 2019;134:110-118.

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

Bahadoer RR, et al. Short-course radiotherapy followed by chemotherapy before total mesorectal excision (TME) versus preoperative chemoradiotherapy, TME, and optional adjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer (RAPIDO): a randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021;22(1):29-42.

Fokas E, et al Chemoradiotherapy Plus Induction or Consolidation Chemotherapy as Total Neoadjuvant Therapy for Patients With Locally Advanced Rectal Cancer: Long-term Results of the CAO/ARO/AIO-12 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol*. 2022;8(1):e215445.

Gerard J-P, et al Neoadjuvant chemoradiotherapy with radiation dose escalation with contact x-ray brachytherapy boost or external beam radiotherapy boost for organ preservation in early cT2–cT3 rectal adenocarcinoma (OPERA): a phase 3, randomised controlled trial.

Bibliografia Oncologia Medica

- [1] Des Guetz G, Nicolas P, Perret G-Y, Morere J-F, Uzzan B. Does delaying adjuvant chemotherapy after curative surgery for colorectal cancer impair survival? A meta-analysis. *Eur J Cancer* 2010;46:1049–55. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2010.01.020>.
- [2] André T, Boni C, Navarro M, Tabernero J, Hickish T, Topham C, et al. Improved Overall Survival With Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin As Adjuvant Treatment in Stage II or III Colon Cancer in the MOSAIC Trial. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:3109–16. <https://doi.org/10.1200/JCO.2008.20.6771>.
- [3] Kuebler JP, Wieand HS, O’Connell MJ, Smith RE, Colangelo LH, Yothers G, et al. Oxaliplatin Combined With Weekly Bolus Fluorouracil and Leucovorin As Surgical Adjuvant Chemotherapy for Stage II and III Colon Cancer: Results From NSABP C-07. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:2198–204. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.2974>.
- [4] QUASAR Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy versus observation in patients with colorectal cancer: a randomised study. *The Lancet* 2007;370:2020–9. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61866-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61866-2).
- [5] Webber EM, Kauffman TL, O’Connor E, Goddard KA. Systematic review of the predictive effect of MSI status in colorectal cancer patients undergoing 5FU-based chemotherapy. *BMC Cancer* 2015;15:156. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1093-4>.
- [6] Haller DG, Tabernero J, Maroun J, de Braud F, Price T, Van Cutsem E, et al. Capecitabine Plus Oxaliplatin Compared With Fluorouracil and Folinic Acid As Adjuvant Therapy for Stage III Colon Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2011;29:1465–71. <https://doi.org/10.1200/JCO.2010.33.6297>.
- [7] McCleary NJ, Meyerhardt JA, Green E, Yothers G, de Gramont A, Van Cutsem E, et al. Impact of Age on the Efficacy of Newer Adjuvant Therapies in Patients With Stage II/III Colon Cancer: Findings From the ACCENT Database. *Journal of Clinical Oncology* 2013;31:2600–6. <https://doi.org/10.1200/JCO.2013.49.6638>.
- [8] Grothey A, Sobrero AF, Shields AF, Yoshino T, Paul J, Taieb J, et al. Duration of Adjuvant Chemotherapy for Stage III Colon Cancer. *New England Journal of Medicine* 2018;378:1177–88. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1713709>.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- [9] André T, Meyerhardt J, Iveson T, Sobrero A, Yoshino T, Souglakos I, et al. Effect of duration of adjuvant chemotherapy for patients with stage III colon cancer (IDEA collaboration): final results from a prospective, pooled analysis of six randomised, phase 3 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:1620–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(20\)30527-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(20)30527-1).
- [10] Nordlinger B, Sorbye H, Glimelius B, Poston GJ, Schlag PM, Rougier P, et al. Perioperative FOLFOX4 chemotherapy and surgery versus surgery alone for resectable liver metastases from colorectal cancer (EORTC 40983): Long-term results of a randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1208–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70447-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70447-9).
- [11] Cervantes A, Adam R, Roselló S, Arnold D, Normanno N, Taieb J, et al. Metastatic colorectal cancer: ESMO Clinical Practice Guideline for diagnosis, treatment and follow-up ☆. *Annals of Oncology* 2023;34:10–32. <https://doi.org/10.1016/j.annonc.2022.10.003>.
- [12] Adam R, de Gramont A, Figueras J, Kokudo N, Kunstlinger F, Loyer E, et al. Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: A multidisciplinary international consensus. *Cancer Treat Rev* 2015;41:729–41. <https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2015.06.006>.
- [13] Osterlund P, Salminen T, Soveri LM, Kallio R, Kellokumpu I, Lamminmäki A, et al. Repeated centralized multidisciplinary team assessment of resectability, clinical behavior, and outcomes in 1086 Finnish metastatic colorectal cancer patients (RAXO): A nationwide prospective intervention study. *The Lancet Regional Health - Europe* 2021;3. <https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100049>.
- [14] Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2152–65. <https://doi.org/10.1245/s10434-009-0487-4>.
- [15] Cassidy J, Clarke S, Díaz-Rubio E, Scheithauer W, Figer A, Wong R, et al. Randomized phase III study of capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil/folinic acid plus oxaliplatin as first-line therapy for metastatic colorectal cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2008;26:2006–12. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.14.9898>.
- [16] Fuchs CS, Marshall J, Mitchell E, Wierzbicki R, Ganju V, Jeffery M, et al. Randomized, controlled trial of irinotecan plus infusional, bolus, or oral fluoropyrimidines in first-line treatment of metastatic colorectal cancer: Results from the BICC-C study. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:4779–86. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.11.3357>.
- [17] Bokemeyer C, Köhne CH, Ciardiello F, Lenz HJ, Heinemann V, Klinkhardt U, et al. FOLFOX4 plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2015;51:1243–52. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.04.007>.
- [18] Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: Randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* 2014;25:1346–55. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu141>.
- [19] Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, Letocha H, Greil R, Thaler J, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-Fuorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2012;138:65–72. <https://doi.org/10.1007/s00432-011-1061-6>.
- [20] Van Cutsem E, Köhne C-H, Hitre E, Zaluski J, Chang Chien C-R, Makhson A, et al. Cetuximab and Chemotherapy as Initial Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009;360:1408–17. <https://doi.org/10.1056/nejmoa0805019>.
- [21] Van Cutsem E, Rivera F, Berry S, Kretschmar A, Michael M, Dibartolomeo M, et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: The BEAT study. *Annals of Oncology* 2009;20:1842–7. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdp233>.
- [22] Lenz HJ, Ou FS, Venook AP, Hochster HS, Niedzwiecki D, Goldberg RM, et al. Impact of consensus molecular subtype on survival in patients with metastatic colorectal cancer: Results from CALGB/SWOG 80405 (Alliance). *Journal of Clinical Oncology* 2019;37:1876–85. <https://doi.org/10.1200/JCO.18.02258>.

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- [23] Tejpar S, Stintzing S, Ciardiello F, Tabernero J, Van Cutsem E, Beier F, et al. Prognostic and predictive relevance of primary tumor location in patients with ras wild-type metastatic colorectal cancer retrospective analyses of the CRYSTAL and FIRE-3 trials. *JAMA Oncol* 2017;3:194–201. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.3797>.
- [24] Yoshino T, Watanabe J, Shitara K, Yasui H, Otori H, Shiozawa M, et al. Panitumumab (PAN) plus mFOLFOX6 versus bevacizumab (BEV) plus mFOLFOX6 as first-line treatment in patients with RAS wild-type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): Results from the phase 3 PARADIGM trial. *Journal of Clinical Oncology* 2022;40:LBA1–LBA1. https://doi.org/10.1200/jco.2022.40.17_suppl.lba1.
- [25] Cremolini C, Loupakis F, Antoniotti C, Lupi C, Sensi E, Lonardi S, et al. FOLFOXIRI plus bevacizumab versus FOLFIRI plus bevacizumab as first-line treatment of patients with metastatic colorectal cancer: Updated overall survival and molecular subgroup analyses of the open-label, phase 3 TRIBE study. *Lancet Oncol* 2015;16:1306–15. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(15\)00122-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(15)00122-9).
- [26] Maughan TS, Adams RA, Smith CG, Meade AM, Seymour MT, Wilson RH, et al. Addition of cetuximab to oxaliplatin-based first-line combination chemotherapy for treatment of advanced colorectal cancer: Results of the randomised phase 3 MRC COIN trial. *The Lancet* 2011;377:2103–14. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60613-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60613-2).
- [27] Borelli B, Moretto R, Lonardi S, Bonetti A, Antoniotti C, Pietrantonio F, et al. TRIPLETE: A randomised phase III study of modified FOLFOXIRI plus panitumumab versus mFOLFOX6 plus panitumumab as initial therapy for patients with unresectable RAS and BRAF wild-type metastatic colorectal cancer. *ESMO Open* 2018;3:1–8. <https://doi.org/10.1136/esmoopen-2018-000403>.
- [28] Sartore-Bianchi A, Amatu A, Porcu L, Ghezzi S, Lonardi S, Leone F, et al. HER2 Positivity Predicts Unresponsiveness to EGFR-Targeted Treatment in Metastatic Colorectal Cancer. *Oncologist* 2019;24:1395–402. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2018-0785>.
- [29] Cunningham D, Lang I, Marcuello E, Lorusso V, Ocvirk J, Shin DB, et al. Bevacizumab plus capecitabine versus capecitabine alone in elderly patients with previously untreated metastatic colorectal cancer (AVEX): An open-label, randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2013;14:1077–85. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(13\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(13)70154-2).
- [30] Battaglin F, Schirripa M, Buggin F, Pietrantonio F, Morano F, Boscolo G, et al. The PANDA study : a randomized phase II study of first-line FOLFOX plus panitumumab versus 5FU plus panitumumab in RAS and BRAF wild-type elderly metastatic colorectal cancer patients 2018:1–11. <https://doi.org/10.1186/s12885-018-4001-x>.
- [31] André T, Shiu K-K, Kim TW, Jensen BV, Jensen LH, Punt C, et al. Pembrolizumab in Microsatellite-Instability–High Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2020;383:2207–18. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2017699>.
- [32] Chibaudel B, Maindrault-Goebel F, Lledo G, Mineur L, André T, Bennamoun M, et al. Can chemotherapy be discontinued in unresectable metastatic colorectal cancer? The GERCOR OPTIMO2 study. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27:5727–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.23.4344>.
- [33] Simkens LHJ, Van Tinteren H, May A, Ten Tije AJ, Creemers GJM, Loosveld OJL, et al. Maintenance treatment with capecitabine and bevacizumab in metastatic colorectal cancer (CAIRO3): A phase 3 randomised controlled trial of the Dutch Colorectal Cancer Group. *The Lancet* 2015;385:1843–52. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62004-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62004-3).
- [34] Koeberle D, Betticher DC, von Moos R, Dietrich D, Brauchli P, Baertschi D, et al. Bevacizumab continuation versus no continuation after first-line chemotherapy plus bevacizumab in patients with metastatic colorectal cancer: A randomized phase III non-inferiority trial (SAKK 41/06). *Annals of Oncology* 2015;26:709–14. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdv011>.
- [35] Aparicio T, Ghiringhelli F, Boige V, Le Malicot K, Taieb J, Bouche O, et al. Bevacizumab maintenance versus no maintenance during chemotherapy-free intervals in metastatic colorectal cancer: A randomized phase III trial (PRODIGE 9). *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:674–81. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.2931>.
- [36] Munemoto Y, Nakamura M, Takahashi M, Kotaka M, Kuroda H, Kato T, et al. SAPPHERE: a randomised phase II study of planned discontinuation or continuous treatment of oxaliplatin after six cycles of modified FOLFOX6 plus

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- panitumumab in patients with colorectal cancer. *Eur J Cancer* 2019;119:158–67. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2019.07.006>.
- [37] Wasan H, Meade AM, Adams R, Wilson R, Pugh C, Fisher D, et al. Intermittent chemotherapy plus either intermittent or continuous cetuximab for first-line treatment of patients with KRAS wild-type advanced colorectal cancer (COIN-B): A randomised phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2014;15:631–9. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70106-8](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70106-8).
- [38] Overman MJ, Lonardi S, Wong KYM, Lenz H-J, Gelsomino F, Aglietta M, et al. Durable Clinical Benefit With Nivolumab Plus Ipilimumab in DNA Mismatch Repair–Deficient/Microsatellite Instability–High Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2018;36:773–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.76.9901>.
- [39] Le DT, Kim TW, Van Cutsem E, Geva R, Jäger D, Hara H, et al. Phase II Open-Label Study of Pembrolizumab in Treatment-Refractory, Microsatellite Instability–High/Mismatch Repair–Deficient Metastatic Colorectal Cancer: KEYNOTE-164. *Journal of Clinical Oncology* 2020;38:11–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.19.02107>.
- [40] Tabernero J, Grothey A, Van Cutsem E, Yaeger R, Wasan H, Yoshino T, et al. Encorafenib Plus Cetuximab as a New Standard of Care for Previously Treated *BRAF* V600E–Mutant Metastatic Colorectal Cancer: Updated Survival Results and Subgroup Analyses from the BEACON Study. *Journal of Clinical Oncology* 2021;39:273–84. <https://doi.org/10.1200/JCO.20.02088>.
- [41] Van Cutsem E, Cervantes A, Adam R, Sobrero A, Van Krieken JH, Aderka D, et al. ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. *Ann Oncol* 2016;27:1386–422. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdw235>.
- [42] Pietrantonio F, Morano F, Corallo S, Miceli R, Lonardi S, Raimondi A, et al. Maintenance Therapy With Panitumumab Alone vs Panitumumab Plus Fluorouracil-Leucovorin in Patients With RAS Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer: A Phase 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:1268–75. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.1467>.
- [43] Cunningham D, Humblet Y, Siena S, Khayat D, Bleiberg H, Santoro A, et al. Cetuximab monotherapy and cetuximab plus irinotecan in irinotecan-refractory metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med* 2004;351:337–45. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa033025>.
- [44] Peeters M, Oliner KS, Price TJ, Cervantes A, Sobrero AF, Ducreux M, et al. Analysis of KRAS/NRAS Mutations in a Phase III Study of Panitumumab with FOLFIRI Compared with FOLFIRI Alone as Second-line Treatment for Metastatic Colorectal Cancer. *Clin Cancer Res* 2015;21:5469–79. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0526>.
- [45] Sobrero AF, Maurel J, Fehrenbacher L, Scheithauer W, Abubakr YA, Lutz MP, et al. EPIC: phase III trial of cetuximab plus irinotecan after fluoropyrimidine and oxaliplatin failure in patients with metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008;26:2311–9. <https://doi.org/10.1200/JCO.2007.13.1193>.
- [46] Mocellin S, Baretta Z, Roqué i Figuls M, Solà I, Martin-Richard M, Hallum S, et al. Second-line systemic therapy for metastatic colorectal cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2017;2017. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD006875.pub3>.
- [47] Petracci E, Scarpi E, Passardi A, Biggeri A, Milandri C, Vecchia S, et al. Effectiveness of bevacizumab in first- and second-line treatment for metastatic colorectal cancer: ITACa randomized trial. *Ther Adv Med Oncol* 2020;12:175883592093742. <https://doi.org/10.1177/1758835920937427>.
- [48] Giantonio BJ, Catalano PJ, Meropol NJ, O'Dwyer PJ, Mitchell EP, Alberts SR, et al. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200. *J Clin Oncol* 2007;25:1539–44. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.09.6305>.
- [49] Van Cutsem E, Tabernero J, Lakomy R, Prenen H, Prausová J, Macarulla T, et al. Addition of Aflibercept to Fluorouracil, Leucovorin, and Irinotecan Improves Survival in a Phase III Randomized Trial in Patients With Metastatic Colorectal Cancer Previously Treated With an Oxaliplatin-Based Regimen. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:3499–506. <https://doi.org/10.1200/JCO.2012.42.8201>.
- [50] Arnold D, Lueza B, Douillard J-Y, Peeters M, Lenz H-J, Venook A, et al. Prognostic and predictive value of primary tumour side in patients with RAS wild-type metastatic colorectal cancer treated with chemotherapy and EGFR

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- directed antibodies in six randomized trials. *Ann Oncol* 2017;28:1713–29. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx175>.
- [51] ADDENDUM Linee guida TUMORI DEL COLON n.d. https://snlg.iss.it/wp-content/uploads/2023/02/Addendum-LG_146_AIOM_Colon_ed2022.pdf (accessed April 1, 2023).
- [52] Doebele RC, Drilon A, Paz-Ares L, Siena S, Shaw AT, Farago AF, et al. Entrectinib in patients with advanced or metastatic NTRK fusion-positive solid tumours: integrated analysis of three phase 1–2 trials. *Lancet Oncol* 2020;21:271–82. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(19\)30691-6](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(19)30691-6).
- [53] Drilon A, Laetsch TW, Kummar S, DuBois SG, Lassen UN, Demetri GD, et al. Efficacy of Larotrectinib in *TRK* Fusion-Positive Cancers in Adults and Children. *New England Journal of Medicine* 2018;378:731–9. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1714448>.
- [54] Sartore-Bianchi A, Trusolino L, Martino C, Bencardino K, Lonardi S, Bergamo F, et al. Dual-targeted therapy with trastuzumab and lapatinib in treatment-refractory, *KRAS* codon 12/13 wild-type, *HER2*-positive metastatic colorectal cancer (HERACLES): a proof-of-concept, multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2016;17:738–46. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(16\)00150-9](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(16)00150-9).
- [55] Meric-Bernstam F, Hurwitz H, Raghav KPS, McWilliams RR, Fakih M, VanderWalde A, et al. Pertuzumab plus trastuzumab for *HER2*-amplified metastatic colorectal cancer (MyPathway): an updated report from a multicentre, open-label, phase 2a, multiple basket study. *Lancet Oncol* 2019;20:518–30. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30904-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30904-5).
- [56] Siena S, Di Bartolomeo M, Raghav K, Masuishi T, Loupakis F, Kawakami H, et al. Trastuzumab deruxtecan (DS-8201) in patients with *HER2*-expressing metastatic colorectal cancer (DESTINY-CRC01): a multicentre, open-label, phase 2 trial. *Lancet Oncol* 2021;22:779–89. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(21\)00086-3](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(21)00086-3).
- [57] Karapetis CS, Khambata-Ford S, Jonker DJ, O’Callaghan CJ, Tu D, Tebbutt NC, et al. *K-ras* Mutations and Benefit from Cetuximab in Advanced Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2008;359:1757–65. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804385>.
- [58] Price TJ, Peeters M, Kim TW, Li J, Cascinu S, Ruff P, et al. Panitumumab versus cetuximab in patients with chemotherapy-refractory wild-type *KRAS* exon 2 metastatic colorectal cancer (ASPECCT): a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority phase 3 study. *Lancet Oncol* 2014;15:569–79. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(14\)70118-4](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(14)70118-4).
- [59] Van Cutsem E, Peeters M, Siena S, Humblet Y, Hendlisz A, Neyns B, et al. Open-Label Phase III Trial of Panitumumab Plus Best Supportive Care Compared With Best Supportive Care Alone in Patients With Chemotherapy-Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *Journal of Clinical Oncology* 2007;25:1658–64. <https://doi.org/10.1200/JCO.2006.08.1620>.
- [60] Cremolini C, Rossini D, Dell’Aquila E, Lonardi S, Conca E, Del Re M, et al. Rechallenge for Patients with *RAS* and *BRAF* Wild-Type Metastatic Colorectal Cancer with Acquired Resistance to First-line Cetuximab and Irinotecan: A Phase 2 Single-Arm Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:343–50. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2018.5080>.
- [61] Martinelli E, Martini G, Famiglietti V, Troiani T, Napolitano S, Pietrantonio F, et al. Cetuximab rechallenge plus avelumab in pretreated patients with *RAS* Wild-type Metastatic Colorectal Cancer: The Phase 2 Single-Arm Clinical CAVE Trial. *JAMA Oncol* 2021. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.2915>.
- [62] Sartore-Bianchi A, Pietrantonio F, Lonardi S, Mussolin B, Rua F, Crisafulli G, et al. Circulating tumor DNA to guide rechallenge with panitumumab in metastatic colorectal cancer: the phase 2 CHRONOS trial. *Nat Med* 2022;28:1612–8. <https://doi.org/10.1038/s41591-022-01886-0>.
- [63] Mayer RJ, Van Cutsem E, Falcone A, Yoshino T, Garcia-Carbonero R, Mizunuma N, et al. Randomized Trial of TAS-102 for Refractory Metastatic Colorectal Cancer. *New England Journal of Medicine* 2015;372:1909–19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1414325>.
- [64] Grothey A, Cutsem E Van, Sobrero A, Siena S, Falcone A, Ychou M, et al. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet* 2013;381:303–12. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61900-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61900-X).

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione

- [65] Nevala-Plagemann C, Sama S, Ying J, Shen J, Haaland B, Florou V, et al. A Real-World Comparison of Regorafenib and Trifluridine/Tipiracil in Refractory Metastatic Colorectal Cancer in the United States. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2023;21:257–64. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2022.7082>.
- [66] Taberner J, Prager GW, Fakhri M, Ciardiello F, Van Cutsem E, Elez E, et al. Trifluridine/tipiracil plus bevacizumab for third-line treatment of refractory metastatic colorectal cancer: The phase 3 randomized SUNLIGHT study. *Journal of Clinical Oncology* 2023;41:4–4. https://doi.org/10.1200/JCO.2023.41.4_suppl.4.
- [67] FRESCO-2: A global phase III multiregional clinical trial (MRCT) evaluating the efficacy and safety of fruquintinib in patients with refractory metastatic colorectal cancer. *Annals of Oncology* (2022) 33 (Suppl_7): S808-S869 101016/Annonc/Annonc1089 n.d.

11 Specifiche attuale revisione

N° revisione	1
Data revisione	10/03/2023
Redazione	GAMO Apparato digerente
Verifica	CANNIZZARO RENATO, CANNIZZARO RENATO
Approvazione	TRUA NELSO
Note di revisione	Prima formalizzazione

La copia cartacea di questo documento è da considerarsi copia non controllata.

Documento di proprietà del CRO. Non può essere usato, riprodotto o reso noto a terzi senza autorizzazione della Direzione