



LA RETE REGIONALE E IL PDTA PER IL CARCINOMA COLO-RETTALE IN EMILIA-ROMAGNA

PREMESSA

Epidemiologia del carcinoma del colon-retto in Emilia-Romagna

In Emilia-Romagna si registrano ogni anno circa 3.300 nuove diagnosi di carcinoma coloretale di cui 1741 nuovi casi/anno tra gli uomini e 1585 nuovi casi/anno tra le donne (media 2017-2020, fonte: Registro tumori regionale¹) che rappresentano rispettivamente l'11,0% (uomini) e il 10,7% (donne) del totale dei tumori maligni (media 2017-2020, fonte: Registro tumori regionale).

L'incidenza di questi tumori è da tempo in costante diminuzione (in Emilia-Romagna la tendenza dei tassi di incidenza annuali mostra una variazione media annua percentuale pari a -4 per gli uomini e pari a -3 per le donne), con una sopravvivenza tra le più alte in Italia e in Europa (in Emilia-Romagna, la sopravvivenza netta standardizzata per età a 5 anni per il periodo di diagnosi 2014-2017 è, per gli uomini, pari al 66% e, per le donne, pari al 69%).

Il 90-95% dei carcinomi coloretali dipendono da rischi legati agli stili di vita, mentre in circa il 5-10% dei casi, le lesioni insorgono nel contesto di una predisposizione ereditaria, in cui un difetto genetico rappresenta la causa principale della malattia. Queste forme ereditarie sono principalmente riconducibili a due condizioni: la Sindrome di Lynch (SL, 3-5% di tutti i carcinomi del colon-retto) e la Poliposi adenomatosa familiare (1% di tutti i carcinomi colo-rettali).

La Sindrome di Lynch (SL) è causata da varianti patogenetiche (VP-C5) o probabilmente patogenetiche (VPP-C4), presenti costituzionalmente in eterozigosi, dei geni responsabili del riparo dei difetti di appaiamento del DNA (MMR), ovvero MLH1, MSH2, MSH6, PMS2. MLH1 è responsabile di circa il 50% dei casi di SL. MSH2, responsabile del 40% dei casi di SL, è più frequentemente associato a tumori extra-colici e alla sindrome di Muir-Torre. MSH6 è responsabile del 7-10% dei casi, PMS2 di meno del 5% delle SL. Più raramente, la SL riconosce altre alterazioni. Le sindromi poliposiche ereditarie del colon-retto, più rare rispetto alla SL (nessuna è >1% di tutti i CCR), possono a loro volta essere suddivise in base alle caratteristiche istologiche dei polipi in due gruppi principali: sindromi con polipi adenomatosi e sindromi con polipi amartomatosi, quest'ultime associate allo sviluppo di neoplasie sia del colon-retto che di altre sedi. Fra le sindromi poliposiche sono presenti la poliposi adenomatosa associata al gene APC (AAP e AAAP) e la poliposi adenomatosa associata al gene MUTYH (MAP).

Individuare i portatori di queste sindromi ereditarie è fondamentale per poter avviare protocolli di sorveglianza efficaci al fine di ridurre il rischio di carcinoma colo-rettale e la sua mortalità.

Programma di screening coloretale

Attivo in Regione dal 2005, il programma di screening costituisce la principale strategia di prevenzione e diagnosi precoce per la popolazione generale e prevede l'invito biennale ad eseguire il test per la ricerca del sangue occulto nelle feci, su unico campione mediante test immunologico (FIT), rivolto alla popolazione di 50-69 anni di entrambi i sessi, residente o domiciliata assistita presso la Regione Emilia-Romagna. È prevista, a partire dal 2025, l'estensione graduale alla fascia di età tra i 70 e i 74 anni. Tutto il percorso è gratuito, coinvolge oltre 1.300.000 persone in Regione, ed è gestito attivamente dall'invito a eseguire il test di screening fino all'invio al trattamento o al follow up delle lesioni precancerose, in maniera integrata tra i servizi interessati. Il programma è monitorato attraverso specifici gruppi di lavoro e in riferimento a indicatori di qualità che vengono pubblicati e discussi in eventi periodici a livello aziendale e regionale.

¹ <https://www.datiregistrotumori-emilia-romagna.it/>

Nonostante l'adesione della popolazione residente si attesti su valori di poco superiori al 50%, l'asportazione degli adenomi avanzati e l'anticipazione diagnostica dei tumori hanno consentito di ridurre l'incidenza e la mortalità nei soggetti aderenti allo screening rispettivamente del 33% e del 65% nei maschi e del 21% e 54% nelle femmine e di dimezzare i tumori a prognosi meno favorevole (stadi III e IV, -58% nei maschi e -47% nelle femmine aderenti rispetto ai non aderenti) ², permettendo di conseguire gli alti livelli di sopravvivenza già citati e aumentando notevolmente la possibilità di guarigione dei pazienti.

Rete Oncologica ed Emato-oncologica della Regione Emilia-Romagna

Il percorso del carcinoma colo-rettale si inserisce all'interno della Rete Oncologica ed Emato-oncologica dell'Emilia-Romagna, istituita dalla DGR n. 2316/2022, che mira a garantire le cure più appropriate e di più elevata qualità attraverso il modello del Comprehensive Cancer Care Network (CCCN).

Questo modello di diagnosi, cura e assistenza coinvolge numerose strutture a partire dai Centri screening e dai Servizi di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva, principali attori della fase diagnostica, all'Anatomia Patologica, alle Piattaforme di Biologia Molecolare, alla Radiologia fino alla Chirurgia, all'Oncologia Medica e Radioterapica e alle Cure Palliative, ed è caratterizzato da:

- presenza di strutture che, come dimostrato dalle evidenze di letteratura, garantiscano una associazione positiva fra volume di attività chirurgica per centro e per operatore e migliori esiti della chirurgia per tumore maligno del colon-retto;
- valutazione multidisciplinare dei pazienti come prerequisito indispensabile per la gestione ottimale dei pazienti con tumore colo-rettale;
- sviluppo di modalità e strumenti in grado di garantire la continuità delle cure in una prospettiva di integrazione ospedale-territorio, sviluppando l'erogazione delle prestazioni a bassa/media complessità anche in setting territoriali;
- definizione di criteri per garantire qualità, appropriatezza e sicurezza del percorso oncologico e di modalità per il suo coordinamento;
- esplicitazione del sistema di monitoraggio, valutazione e verifica dell'efficienza, dell'adeguatezza qualitativa e degli esiti;
- presenza di indicazioni clinico-organizzative per la gestione del rischio eredo-familiare del tumore colo-rettale;
- sviluppo di infrastrutture digitali e della telemedicina per il miglioramento degli aspetti di continuità assistenziale, relazionali e comunicativi.

Nell'ambito di ogni Dipartimento Oncologico ed Emato-oncologico, il PDTA del tumore colo-rettale è governato dal Gruppo Multidisciplinare (GOM colo-rettale) dedicato e formalizzato, coordinato da un Responsabile clinico e da un Responsabile assistenziale (infermiere case-manager) ai quali, assieme al buon funzionamento del percorso clinico-organizzativo, sono demandati l'individuazione delle criticità e del relativo piano di miglioramento, la sorveglianza delle attività di monitoraggio e dei risultati (indicatori), l'aggiornamento e la diffusione del PDTA e l'attività di formazione/informazione.

² Baldacchini F, Bucchi L, Giuliani O et al; Emilia-Romagna Region Workgroup for Colorectal Screening Evaluation. Effects of Attendance to an Organized Fecal Immunochemical Test Screening Program on the Risk of Colorectal Cancer: An Observational Cohort Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022 Oct;20(10):2373-2382. doi: 10.1016/j.cgh.2022.01.053. Epub 2022 Feb 7. PMID: 35144023.

ORGANIZZAZIONE DEL PDTA

Scopo di questo documento è definire l'articolazione di un percorso multidisciplinare condiviso a livello regionale e finalizzato alla presa in carico del paziente in tutte le fasi dell'assistenza del carcinoma colo-rettale, dalla prevenzione, alla diagnosi, alla terapia e al follow-up.

FASE DI ACCESSO E DIAGNOSI

L'accesso del paziente con patologia tumorale del colon-retto sospetta o accertata può avvenire attraverso:

- il programma di screening colo-rettale³ ;
- il Medico di Medicina generale;
- la rete degli specialisti pubblici o privati, accreditati e non;
- i Servizi di Pronto soccorso, in presenza di condizioni di urgenza.

I Servizi di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva rappresentano generalmente la prima struttura coinvolta nella diagnosi della neoplasia e quindi ad essi vanno indirizzati i pazienti con tale sospetto per la necessaria presa in carico.

Se eseguito nel programma di screening, l'esito positivo del test FIT attiva l'invio al II livello (pancolonscopia o, in subordine, colon TC) che definisce il percorso successivo più appropriato di follow-up o di diagnostica. Negli altri casi l'accesso all'indagine endoscopica avviene con impegnativa del MMG o dello specialista SSN. Nell'impossibilità al completamento della colonscopia, l'indagine potrà essere sostituita con TAC colonscopia virtuale.

Il percorso diagnostico verrà completato con l'esecuzione di tomografia assiale computerizzata (TAC) comprendente le sedi del torace e addome completo e, nel caso del tumore del retto, da ecografia trans-rettale e risonanza magnetica nucleare.

Nel referto anatomico-patologico devono essere presenti le informazioni fondamentali per la prognosi e il trattamento clinico del carcinoma colo-rettale. La definizione istopatologica della neoplasia beneficia di una standardizzazione secondo le più attuali classificazioni che potrebbe essere garantita dall'uso condiviso di checklist predefinite.

Valutazione della predisposizione ereditaria

Nei pazienti con diagnosi di neoplasia colo-rettale, recente o pregressa, è raccomandato attuare sistematicamente i seguenti approcci, finalizzati all'identificazione dei portatori di sindromi ereditarie (AIOM 2021):

Screening per la S. di Lynch

È raccomandato dalle LLGG AIOM attraverso la ricerca nel tessuto tumorale (pezzi operatori, biopsie) di deficit dei geni del "mismatch repair" (dMMR) nel tessuto tumorale del carcinoma colo-rettale. Il test immunoistochimico primario, preferibile a quello con PCR, valuta il dMMR attraverso la mancata espressione delle proteine coinvolte (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). Prima di passare alla valutazione germinale, in caso di deficit di MLH1 (+/- PMS2) si rende necessaria l'analisi somatica della mutazione V600E di BRAF e/o dell'ipermetilazione del promotore di MLH1, in presenza delle quali può essere esclusa la SL. L'analisi della mutazione p.V600E è oggi possibile anche in immunoistochimica ed è effettuabile solo nei casi di CRC. Il risultato del test somatico deve essere inserito nel referto istologico e riportare chiaramente la presenza o assenza delle proteine indagate.

³ <https://salute.regione.emilia-romagna.it/screening/colon>

Il test di screening può essere effettuato anche tramite valutazione dell'instabilità dei microsatelliti (MSI), ovvero tramite l'analisi di marcatori genetici microsatelliti su DNA isolato su tessuto tumorale che permette di classificare le neoplasie in: microsatelliti stabili (MSS), bassa instabilità (MSI-L) per % di ripetizioni inferiori al 30% e alta instabilità (MSI-H) per % di ripetizioni $\geq 30\%$. La condizione di MSI-H è indicativa di dMMR; l'instabilità dei microsatelliti e il difetto di espressione IHC del MMR sono marcatori pressoché intercambiabili (concordanza superiore al 94%).

All'identificazione dell'alterazione somatica segue l'analisi germinale su DNA estratto da sangue periferico tramite indagini con metodica NGS comprendente 6 geni: MLH1, MSH2, MSH6, PSM2, EPCAM e MUTYH. Per l'esecuzione di tale analisi è necessario l'invio a consulenza oncogenetica. Eventuali risultati dubbi dell'analisi immunoistochimica rendono indicata analisi di instabilità microsatellitare per chiarire l'esistenza del deficit del *Mismatch Repair*.

Screening per le Poliposi adenomatose (FAP, AFAP, MAP)

La presenza di più di 10 polipi adenomatosi sincroni o di più di 20 adenomi metacroni prevede la valutazione genetica nell'ipotesi di una poliposi ereditaria.

Screening per le Poliposi amartomatose

S. di Peutz-Jeghers: la consulenza genetica è indicata in caso di:

- ≥ 2 polipi di Peutz-Jeghers confermati istologicamente
- ≥ 1 polipo “di Peutz-Jeghers” confermato istologicamente in un individuo con storia familiare di PJS accertata
- ≥ 1 polipo “di Peutz-Jeghers” confermato istologicamente in un individuo con pigmentazione muco-cutanea tipica
- Pigmentazione muco-cutanea tipica in un individuo con storia familiare di PJS accertata

S. poliposica giovanile: la consulenza genetica è indicata in caso di:

- ≥ 5 polipi “giovanili” confermati istologicamente nel colon-retto o in altre parti del tubo digerente
- ≥ 1 polipo “giovanile” confermato istologicamente in un individuo con storia familiare di PJS accertata

PTEN-hamartoma tumour syndrome, PHTS: in caso di poliposi amartomatosa associata ad altri criteri diagnostici di PHTS (macrocrania, lesioni cutanee caratteristiche – es. trichilemmomi - gangliocitoma displastico del cervelletto, tumori primitivi multipli a carico di mammella, tiroide, colon, rene, cute - melanoma) è indicata la consulenza genetica.

In presenza di tali criteri, il GOM può inviare il paziente con tumore colo-rettale a consulenza genetica per sospetta sindrome ereditaria.

In caso di pregressa diagnosi di neoplasia colo-rettale e coesistenza dei suddetti criteri, il MMG può richiedere per il paziente una visita presso il centro individuato per le sindromi eredo-familiari, di riferimento per bacino di popolazione.

Servizi di genetica coinvolti nel PDTA

I servizi di Genetica Oncologica territorialmente competenti sono:

Azienda residenza	Struttura di competenza
Piacenza	Genetica medica AOU Parma
Parma	
Reggio-Emilia	Genetica oncologica AUSL-IRCCS Reggio-Emilia
Modena	Genetica oncologica AOU Modena

Bologna	Genetica medica IRCCS-AOU Bologna
Imola	
Ferrara	Genetica medica AOU Ferrara
Romagna	Genetica medica IRCCS Meldola/AUSL Romagna

In caso di indicazione al test genetico, verranno fornite tutte le informazioni necessarie su rationale, implicazioni e modalità di esecuzione del test genetico, oltre alla raccolta di un'accurata anamnesi familiare e personale. Il test genetico proposto dovrà permettere l'analisi dei geni implicati nella patogenesi del CRC ereditario (almeno MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, APC e MUTYH), e degli altri geni in caso di sindromi rare (es. STK11 e PTEN). In caso di positività, il paziente andrà preso in carico dal centro di riferimento per queste patologie identificato a livello aziendale/sovraziendale con accesso diretto e la valutazione genetica dovrà essere estesa ai familiari per identificare gli individui a rischio ereditario, che dovranno essere presi in carico per la sorveglianza prevista. È compito delle strutture riconosciute attribuire ai soggetti portatori di VP/VPP l'adeguato codice di esenzione per poter usufruire del programma di prevenzione proposto RBG021.

Per la gestione del rischio nei familiari di pazienti con neoplasia colo-rettale in cui i suddetti accertamenti non siano indicati o possibili (es. pazienti deceduti) si fa riferimento ai criteri ESGE 2019, che prevedono l'adozione di specifiche misure di sorveglianza se sono presenti almeno due familiari di I grado (genitori, figli, fratelli e sorelle) con cancro del colon-retto o un familiare di I grado con cancro del colon-retto diagnosticato prima dei 50 anni (le diagnosi oncologiche devono essere verificate). Coloro che soddisfano tali criteri devono essere inviati ai centri endoscopici di riferimento territoriale o presso il centro individuato per le sindromi eredo-familiari, di riferimento per bacino di popolazione.

FASE TERAPEUTICA

I Servizi di Gastroenterologia ed Endoscopia digestiva costituiscono il riferimento per la resezione con tecniche endoscopiche standard o avanzate delle neoplasie localizzate e/o superficiali (adenomi, adenomi cancerizzati, carcinomi pT1). Per il buon esito degli interventi endoscopici è fondamentale la *clinical competence* degli operatori e la garanzia dei criteri di qualità della colonscopia (indicatori pre, intra e post-procedurali), condivisi dalle principali società scientifiche internazionali⁴. Tra i criteri si segnalano il raggiungimento del cieco e la preparazione intestinale valutata con scala di Boston (punteggio ≥ 6 , nessun segmento < 2).

Il Gruppo multidisciplinare oncologico (GOM) prende in carico i carcinomi invasivi e/o gli adenomi ad alto rischio metastatico con presenza di almeno una delle seguenti condizioni:

- grado di differenziazione G2-4;
- presenza di invasione linfovaskolare;
- interessamento del margine di resezione endoscopica (cellule carcinomatose a meno di 1 mm);
- *budding* tumorale di alto grado (≥ 10 foci).

Il GOM comprende tutte le figure coinvolte nel percorso: gastroenterologo, chirurgo, oncologo, radioterapista, case-manager (core team) e altri professionisti (team esteso), al fine di offrire al paziente la migliore opzione terapeutica personalizzata e di erogare un adeguato percorso diagnostico e stadiativo. Il paziente deve sempre ricevere adeguata informazione sulla malattia, sulle procedure

⁴ Houwen BBSL, Hassan C, Coupé VMH et al. Definition of competence standards for optical diagnosis of diminutive colorectal polyps: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Position Statement. *Endoscopy*. 2022 Jan;54(1):88-99. doi: 10.1055/a-1689-5130. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34872120.

diagnostiche, sulle opzioni terapeutiche e loro conseguenze, nonché un giudizio ponderato sull'aspettativa e qualità di vita.

Endoscopia

La resezione endoscopica delle lesioni colo-rettali deve seguire, quando possibile e in un unico tempo clinico, la diagnostica endoscopica. Le tecniche più appropriate sono riportate nelle linee-guida di settore quali la Società Europea di Endoscopia Digestiva (ESGE). Le lesioni displastiche presenti in corso di malattia infiammatoria cronica intestinale (IBD) richiedono un esame attento da parte di un patologo esperto, per poter valutare l'indicazione a procedure diagnostiche ancillari e terapie anche più radicali.

Chirurgia colon e retto

Costituisce il cardine del trattamento con intento curativo delle neoplasie colo-rettali e va effettuata entro i tempi previsti dalla normativa nazionale (≤ 30 giorni dall'inserimento in lista di attesa secondo PNLA). Tempestività dell'intervento e clinical competence dell'equipe chirurgica (alti volumi operatori, bassa quantità complicanze/mortalità peri-postoperatoria) sono gli elementi risolutivi di questo approccio terapeutico. È raccomandato, infatti, che le neoplasie coloretali siano trattate da chirurghi con adeguato training ed esperienza.

In quest'ottica la presenza, confermata da dati di letteratura ed empirici, di associazione tra volumi più alti di attività, di struttura e di operatore, ed esiti migliori (indicatore: mortalità a 30 giorni) permette di individuare un **volume minimo di interventi chirurgici** che, nel caso del colon, si attesta sui 50 interventi/anno. Pertanto, il volume minimo di interventi chirurgici richiesto alle singole Unità Operative pubbliche/private accreditate è definito per il colon in 50 interventi/anno, con un margine di tolleranza del 10%. Per la chirurgia rettale, data la complessità delle procedure chirurgiche e l'impatto sulla qualità di vita, si richiede la concentrazione di questa casistica in centri di riferimento, nei quali siano disponibili specifiche clinical competence dell'equipe chirurgica.

In presenza di volumi significativamente sottosoglia devono essere promossi processi di assegnazione e/o partecipazione dei professionisti interessati o esperti a piattaforme integrate intra/interaziendali, con l'intento di favorire maggiore integrazione professionale e cultura di rete, nel rispetto della normativa vigente e degli accordi locali.

Dovrà essere garantito il migliore approccio chirurgico, variabile a seconda della sede del tumore, del suo stadio, dell'età del paziente e delle sue condizioni generali e individuato in base alle evidenze scientifiche. Il trattamento scelto dovrà tenere conto delle competenze e risorse locali e, quando non disponibili, dovrà avvalersi delle risorse umane e tecnologiche presenti in altre sedi della rete oncologica regionale attraverso le adeguate connessioni di rete. È previsto, quindi, sia il trasferimento del paziente verso un centro di riferimento, sia il ricorso all'equipe itinerante, da decidere caso per caso. La chirurgia laparoscopica rappresenta una corretta alternativa alla chirurgia aperta se eseguita da chirurghi con adeguato training in questa specifica procedura.

Si ritiene necessario completare l'atto chirurgico con l'eventuale attivazione dei servizi ospedalieri e territoriali da parte del GOM per il supporto al paziente/caregiver in ambito nutrizionale, di gestione dei presidi medici (es. stomia) e psicologico, fermo restando la disponibilità di quest'ultimo in ogni fase del percorso.

Le modalità organizzative sono declinate in dettaglio nelle procedure locali.

Si ribadisce che il referto di anatomia patologica dovrà contenere tutti gli elementi che concorrono a completare la diagnosi, la caratterizzazione e diversificazione delle patologie e a orientare le strategie terapeutiche. Per i pazienti con tumori in fase avanzata suscettibili di terapia oncologica medica la diagnosi morfologica deve essere integrata dalle valutazioni bio-molecolari. Per le indagini di biologia molecolare se effettuate con tecnica di Next Generation Sequencing (NGS) si raccomanda

di far riferimento alle indicazioni sia clinico-organizzative che tecniche predisposte dalla normativa regionale in materia (DGR n. 2316/2022; DGR 2140/2023; DGR n. 2241/2023).

Terapia medica colon e retto

I trattamenti terapeutici proposti al paziente devono tener conto delle migliori evidenze scientifiche contenute nelle linee-guida di settore (es. AIOM-SNLG), dei relativi aggiornamenti e delle raccomandazioni del Gruppo regionale per l'impiego appropriato dei farmaci oncologici (GReFO). In particolare, nelle forme di malattia avanzata deve essere proposto ai pazienti, quando possibile, l'accesso alle sperimentazioni cliniche che permettono di offrire benefici potenziali ai malati, tramite il ricorso a nuovi farmaci o a nuove strategie di trattamento e vantaggi in termini di sostenibilità della spesa farmaceutica.

Pazienti con severe comorbidità, che ne condizionano pesantemente le capacità motorie e l'autonomia, hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento medico e una maggior probabilità di conseguire un peggioramento della qualità di vita. Per questi pazienti il GOM deve valutare attentamente lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni sociosanitari, anche attraverso una Valutazione Geriatrica Multidimensionale (VGM), al fine di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno.

La terapia adiuvante del colon è indicata a partire dai carcinomi in stadio II con fattori prognostici sfavorevoli, con stabilità microsatellitare e va iniziata entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico radicale.

La terapia neoadiuvante e adiuvante del retto spesso includono trattamenti loco-regionali di radioterapia per l'elevato rischio di recidiva locale. Le indicazioni ai trattamenti radianti in questi pazienti sono in continua evoluzione.

La complessità di questi aspetti avvalorata la necessità di individuare centri di Radioterapia di riferimento in grado di garantire alti livelli di specializzazione a questi pazienti.

Terapia medica della malattia avanzata

In Italia circa il 20% dei pazienti con carcinoma coloretale presenta una malattia avanzata alla diagnosi e circa il 35% dei pazienti trattati con intento curativo sviluppa una malattia avanzata (AIOM 2021). La guarigione, possibile in un numero limitato di casi, rimane l'obiettivo primario delle diverse linee di trattamento. In subordine, il trattamento deve garantire per quanto possibile il controllo o il miglioramento della malattia e il conseguente ritardo nella sua progressione, il prolungamento della sopravvivenza, il controllo palliativo dei sintomi, il mantenimento della migliore qualità della vita possibile. La terapia medica viene decisa in base all'esito della caratterizzazione molecolare, che comprende sempre la valutazione dei geni RAS e BRAF, e all'esito dell'analisi delle proteine del *mismatch repair* sul tessuto tumorale.

Durante la prima o le successive linee di trattamento o nel corso della terapia di mantenimento, si prevede l'effettuazione a scadenza definita del follow-up clinico e radiologico, al fine di poter individuare precocemente la progressione di malattia. Localizzazioni secondarie specifiche (es. fegato) possono beneficiare di trattamenti loco-regionali palliative che dovranno essere effettuati in centri di riferimento della rete oncologica regionale.

Si raccomanda di attivare in questa fase le cure palliative precoci e simultanee, che mirano a garantire la presa in carico globale del paziente e della famiglia attraverso l'integrazione delle equipe oncologica e palliativa (di cui fa parte anche il medico di medicina generale), allo scopo di rispondere alle diverse esigenze dello stadio avanzato e di garantire la continuità dell'assistenza.

In questa fase di malattia è fondamentale, nei casi di dolore oncologico complesso, la condivisione e l'integrazione del GOM con gli specialisti afferenti alla rete locale di Terapia del dolore.

Riabilitazione

A supporto delle tradizionali cure mediche, la riabilitazione può migliorare la qualità della vita durante la malattia, limitando la disabilità fisica e il deficit funzionale che possono accompagnarla e permettendo di riacquisire gradualmente standard di vita quanto più simili a quelli precedenti. I programmi riabilitativi oncologici vanno, quindi, personalizzati, in relazione alle necessità del paziente, all'età, alle comorbidità e, in particolare nei pazienti anziani, al livello di disabilità preesistente la malattia e possono essere svolte in modalità remota (tele-riabilitazione).

Le strutture di riferimento sono rappresentate dai servizi di riabilitazione ospedaliera e territoriale a cui afferisce la rete oncologica e il PDTA locale.

Cure palliative

Come ampiamente definito dalla normativa regionale (DGR 560/2015, DGR 1770/2016 DGR 2316/2022), la rete regionale delle cure palliative, tramite le 8 reti locali (Reti Locali Cure Palliative), coordina l'accesso dei malati in fase avanzata ai servizi di cura con modalità differenziate in rapporto alla complessità dei loro bisogni e di quelli dei loro familiari, garantendo risposte adeguate e competenti nei diversi setting di cura ed evitando il ricorso inappropriato ai servizi specialistici. In generale, le cure palliative possono essere erogate nei 4 Nodi (ambulatorio, ospedale – consulenza, domicilio, Hospice) nei quali si sostanzia la collaborazione tra rete delle cure palliative, rete oncologica ed emato-oncologica e medici di medicina generale.

Ogni PDTA colo-rettale provinciale e di Romagna deve fare, quindi, riferimento alla propria RLCP per garantire con percorsi strutturati la continuità fra i nodi ospedalieri e territoriali.

Psico-oncologia

Come per tutte le patologie oncologiche, si prevede il supporto psicologico specialistico con l'obiettivo di affiancare i pazienti affetti da tumore del colon-retto e i loro familiari nelle diverse fasi dell'iter diagnostico e terapeutico, in particolare nei momenti critici del percorso di cura (diagnosi, trattamenti, progressione di malattia, fine vita). Si raccomanda, di conseguenza, l'inserimento nel GOM dedicato di questa figura di provenienza ospedaliera/territoriale.

Supporto ai Pazienti con Sindromi ereditarie

Ai pazienti portatori di sindromi ereditarie, oltre a un'adeguata informazione sulla sindrome e sulle procedure preventive, diagnostiche e terapeutiche, dovrà essere offerto anche il necessario supporto psicologico e di orientamento degli stili di vita.

FASE DI FOLLOW-UP

Pazienti con pregressa polipectomia (escluse le sindromi ereditarie)

Le nuove linee-guida europee (ESGE)⁵ adottano criteri di sorveglianza post-polipectomia riferiti al rischio/beneficio della sorveglianza endoscopica, in termini di sicurezza (complicanze dell'endoscopia, soprattutto in pazienti fragili) e protezione dagli esiti indesiderati (ricidiva, morte). L'alta incidenza degli adenomi a seguito del programma di screening⁶ richiede inoltre un'accurata sorveglianza conservativa, al fine di ottimizzare appropriatezza e risorse.

⁵ Hassan C, Antonelli G, Dumonceau JM et al. Post-polypectomy colonoscopy surveillance: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline - Update 2020. *Endoscopy*. 2020 Aug;52(8):687-700. doi: 10.1055/a-1185-3109. Epub 2020 Jun 22. PMID: 32572858.

⁶ Rex DK, Repici A, Gross SA et al. High-definition colonoscopy versus Endocuff versus EndoRings versus full-spectrum endoscopy for adenoma detection at colonoscopy: a multicenter randomized trial. *Gastrointest Endosc* 2018; 88: 335–344.e2

Le indicazioni, sintetizzate in figg. 1 e 2, si applicano alla sorveglianza post-polipectomia dei pazienti non portatori di sindromi eredo-familiari note a seguito di colonscopia di qualità, confermando quanto riportato nella circolare n.12/2024.

In dettaglio:

Pazienti che non necessitano di sorveglianza endoscopica (ESGE 2020):

- Pazienti dopo rimozione completa di 1-4 adenomi <10mm con displasia di basso grado-LGD (anche istotipo villosi)
- Polipi serrati <10mm senza displasia.

Questi pazienti debbono essere re-inviati al programma di screening con FIT dopo 5 anni o, se fuori dall'età di invito, devono effettuare una colonscopia a 10 anni dopo la rimozione dei polipi fino al raggiungimento degli 80 anni o in relazione allo stato di salute (su prescrizione del MMG dopo valutazione delle condizioni generali).

Pazienti che richiedono colonscopia di sorveglianza a 3 anni (ESGE 2020):

- Pazienti a cui è stato rimosso almeno 1 adenoma ≥ 10 mm
- Pazienti a cui è stato rimosso almeno 1 adenoma con displasia alto grado
- Pazienti a cui sono stati rimossi almeno 5 adenomi
- Pazienti a cui è stata rimossa almeno 1 lesione serrata sessile (SSL) ≥ 10 mm
- Pazienti a cui è stata rimossa almeno 1 lesione serrata sessile (SSL) con displasia
- Pazienti a cui è stato rimosso almeno 1 adenoma serrato tradizionale (TSA, LLGG ASGE/ESGE 2020).

Si raccomanda l'esecuzione della prima colonscopia di sorveglianza dopo 3 anni. Se in essa si riscontrano polipi che richiedono sorveglianza endoscopica è indicata una successiva colonscopia a 3 anni, se invece non si riscontrano polipi che richiedono sorveglianza endoscopica è indicata una seconda successiva colonscopia a 5 anni. Il ritorno a screening, dopo 5 anni, è indicato in assenza di polipi che richiedono sorveglianza nella colonscopia di controllo a 5 anni. Per i pazienti che a 5 anni saranno oltre l'età di invito allo screening è indicata una colonscopia a 10 anni fino al raggiungimento degli 80 anni o in relazione allo stato di salute (su prescrizione del Medico di Medicina Generale dopo valutazione delle condizioni generali del paziente).

Pazienti che richiedono colonscopia di sorveglianza a 3-6 mesi (ESGE 2020, ASGE 2020):

- Pazienti con resezione frammentaria di almeno 1 polipo ≥ 20 mm⁷

Una successiva colonscopia di sorveglianza a 12 mesi è indicata per l'identificazione di recidive tardive (raccomandata la valutazione ad alta definizione della sede biptica, dopo polipectomia *piecemeal*).

Il percorso successivo dipende dall'eventuale riscontro o meno di polipi che richiedono sorveglianza riprendendo il percorso della Fig.1 al punto a) Polipi che richiedono sorveglianza.

Pazienti con carcinoma colo-rettale trattato con intento radicale

La sorveglianza dei pazienti trattati per carcinoma colo-rettale ha il compito di individuare ricadute di malattia, eventuali tumori multipli, sequele precoci e tardive delle cure ricevute. La ricerca di lesioni patologiche e complicanze cliniche in questa fase del percorso deve essere mirata alla possibilità, anche potenziale, di un miglioramento della prognosi dei pazienti.

⁷ Tate DJ, Desomer L, Klein A et al. Adenoma recurrence after piece-meal colonic EMR is predictable: the Sydney EMR recurrence tool. *Gastrointest Endosc* 2017; 85: 647-656.e6

Nonostante le evidenze scientifiche non concordino pienamente su tempistica e durata dei protocolli di follow-up, si raccomanda che modalità organizzative e protocolli diagnostico-strumentali rispettino le indicazioni delle principali linee guida con i relativi aggiornamenti (AIOM, ESMO). Il follow-up dei pazienti operati di CRC, effettuato con strumenti clinici, laboratoristici, radiologici ed endoscopici, coinvolge diverse discipline; per questo la sua gestione deve essere condivisa all'interno del GOM, al pari delle altre fasi del percorso. Il protocollo di follow-up per pazienti con carcinoma coloretale trattati con intento radicale è declinato, in termini di tipologia di indagini e relativa tempistica, nelle linee-guida AIOM-SNLG.

Al follow-up strumentale deve essere inoltre affiancato, come parte integrante, un programma di prevenzione delle recidive in grado di controllarne i principali fattori di rischio “ambientali” e, dato l'impatto positivo sul rischio di ricaduta e sullo sviluppo di seconde neoplasie, di mantenere un adeguato stile di vita (corretta alimentazione, regolare attività fisica, limitazione del consumo di alcol e astensione dal fumo).

La letteratura ha mostrato che circa l'80% delle ricadute avviene entro i 3 anni e il 95% entro i 5 anni⁸ e che l'aspettativa di vita per pazienti in assenza di recidiva (indipendentemente da sesso, età e stadio) si avvicina a quella della popolazione generale a 3 anni dalla diagnosi e sostanzialmente la eguaglia dopo 5 anni⁹. Appare perciò raccomandato contenere la fase attiva del follow-up ai primi 5 anni dopo il trattamento primario, effettuando la colonscopia dopo 1 anno e successivamente dopo ulteriori 3 anni e a seguire dopo altri 5 anni (ossia 9 anni dal trattamento chirurgico). Le prime saranno prescritte dallo specialista di riferimento che ha in carico il paziente e l'ultimo controllo su prescrizione del MMG dopo valutazione delle condizioni generali.

Nell'ambito del follow-up trovano grande spazio di utilizzo le modalità di sorveglianza a distanza offerte dalla telemedicina (televisita e teleconsulto) che possono integrare adeguatamente i protocolli per il miglioramento della continuità assistenziale e soddisfare il necessario coinvolgimento multidisciplinare, anche nella gestione delle complicanze dei trattamenti.

Pazienti con Malattia Infiammatoria Cronica Intestinale (MICI): è legata all'aumentato rischio delle diverse forme di MICI di sviluppare CRC, rispetto alla popolazione generale. L'endoscopia è al momento la sola procedura indicata per la sorveglianza da modulare in funzione della classe di rischio dei pazienti, a sua volta determinata da durata, severità ed estensione della malattia, presenza di stenosi, riscontro di displasia nei precedenti 5 anni, familiarità per CRC e/o concomitante colangite sclerosante primitiva.

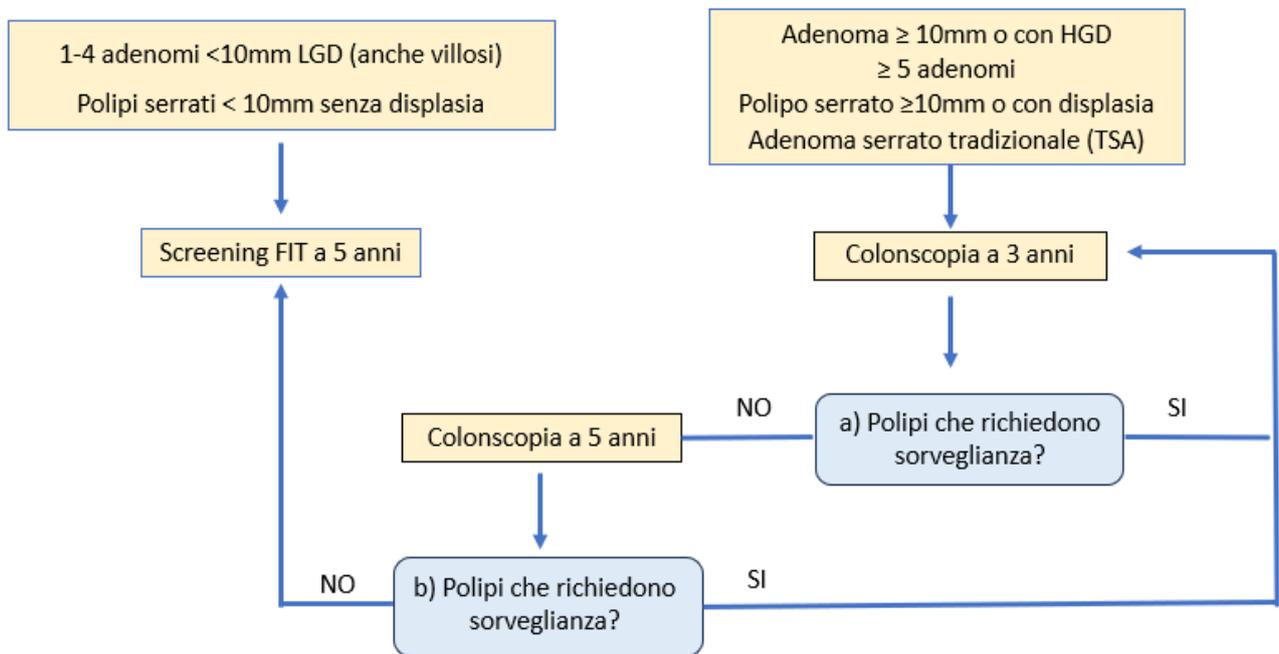
Pazienti con CRC e sindromi ereditarie accertata: questi pazienti presentano un rischio aumentato di nuovi CRC, variabile a seconda del tipo di malattia e, in alcune sindromi, esteso anche ad altri organi del tratto gastroenterico o extra-intestinali. Vista la eterogeneità e complessità clinica di queste sindromi, il loro management deve essere gestito nel contesto del PDTA, che garantisce stretta interazione tra diversi specialisti, tra cui gastroenterologi endoscopisti, anatomo-patologi, genetisti, chirurghi e oncologi. Il protocollo di follow-up deve tenere conto della sindrome ereditaria specifica e anche degli organi (oltre al colon) a rischio di carcinoma, a cui va opportunamente estesa la sorveglianza post-trattamento. Il complesso dettaglio delle procedure, tempistiche e durata dei diversi

⁸ Seo SI, Lim SB, Yoon YS et al. Comparison of recurrence patterns between ≤ 5 years and >5 years after curative operations in colorectal cancer patients. *J Surg Oncol.* 2013 Jul;108(1):9-13. doi: 10.1002/jso.23349. Epub 2013 Jun 10. PMID: 23754582.- 13.

⁹ Renfro LA, Grothey A, Kerr D et al. Adjuvant Colon Cancer Endpoints (ACCENT) Group. Survival following early-stage colon cancer: an ACCENT-based comparison of patients versus a matched international general population†. *Ann Oncol.* 2015 May;26(5):950-958. doi: 10.1093/annonc/mdv073. Epub 2015 Feb 19. PMID: 25697217; PMCID: PMC4405281.

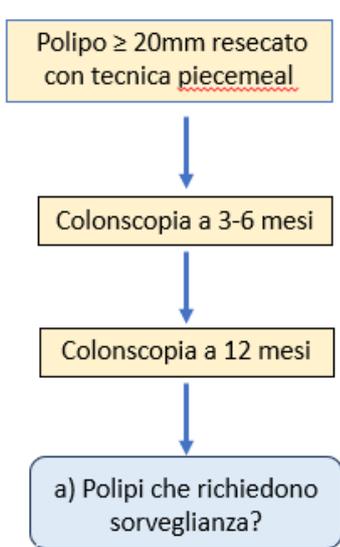
protocolli (che nel caso delle poliposi adenomatose prevede anche una chirurgia profilattica) è stabilito da linee-guida nazionali e internazionali.

Fig.1



L'indicazione a ripetere screening FIT a 5 anni è sostituita con colonscopia a 10 anni su prescrizione del MMG se il paziente avrà superato l'età target per lo screening fino al raggiungimento degli 80 anni o in relazione allo stato di salute.

Fig.2 Indicazioni dopo resezione con tecnica piecemeal di polipo ≥ 20 mm.



INDICATORI DI PERCORSO CLINICO

La qualità del percorso clinico è garantita dal rispetto delle Linee-Guida relative alle diverse discipline e pratiche che compongono tutte le fasi di prevenzione, diagnosi, cura e follow-up.

L'organizzazione del percorso sarà oggetto, a livello regionale e locale, di monitoraggio e valutazione attraverso un set di indicatori di processo ed esito, di seguito riportati, che potranno essere accompagnati da ulteriori set di indicatori clinici (es. esperienza ESCA).

E' in corso di programmazione, inoltre, un progetto sovraregionale di clinical audit che prevederà la raccolta di dati clinici complementari a quelli disponibili da database amministrativi per perseguire ulteriormente le finalità di miglioramento della qualità delle cure e la riduzione delle disomogeneità ingiustificate.

Indicatori tumore del colon

Indicatore	Definizione	Target
Concentrazione degli interventi nelle U.O. ad alto volume	Proporzione di interventi chirurgici per tumore maligno del colon concentrati in U.O. che ne effettuano almeno 50 casi / anno.	> 80%
Tasso di re-intervento entro 30 giorni dalla dimissione dal ricovero indice per intervento di resezione per tumore maligno del colon	Proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del colon che vengono sottoposti a nuovo intervento di resezione entro 30 giorni dalla dimissione dal ricovero indice.	<10%
Mortalità a 30 giorni per intervento chirurgico per tumore maligno del colon	Proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del colon deceduti entro 30 giorni dal precedente intervento (intervento indice).	Target PNE (media nazionale) 2023 <3.9%
Follow-up endoscopico entro 18 mesi dalla dimissione dal ricovero indice per intervento di resezione per tumore maligno del colon (NSG)	Proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del colon che vengono sottoposti a follow-up endoscopico entro 18 mesi dalla dimissione dal ricovero indice.	In osservazione
Durata della degenza postoperatoria	Mediana delle durate delle degenze post-operatorie dopo intervento per tumore maligno del colon eseguito in laparoscopia.	Target PNE (media nazionale) 2023 ≤ 7 giorni
Tasso di ricorso alla chirurgia mini-invasiva	Proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del colon con tecnica laparoscopica.	≥ 80%

Tasso di ricorso alle cure palliative negli ultimi 30 giorni dal decesso	% pazienti un cure palliative domiciliari nei 30 giorni antecedenti il decesso	≥30%
Tasso di utilizzo di farmaci oncologici nell'ultimo mese di vita	% pazienti che hanno ricevuto CT o immunoterapia nei 30 giorni antecedenti il decesso	≤ 10%

Indicatori tumore del retto

Indicatore	Definizione	Target
Concentrazione degli interventi nelle U.O. ad alto volume	Proporzione di interventi chirurgici per tumore maligno del retto concentrati in U.O. che ne effettuano almeno 20 casi / anno.	> 80%
Tasso di re-intervento entro 30 giorni dalla dimissione dal ricovero indice per intervento di resezione per tumore maligno del retto	Proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del retto che vengono sottoposti a nuovo intervento di resezione entro 30 giorni dalla dimissione dal ricovero indice.	<10%
Tempestività del primo trattamento medico-chirurgico per tumore maligno del retto	Proporzione di pazienti avviati a un trattamento chemioterapico, radioterapico, chirurgico per tumore maligno del retto nelle finestre temporali 0-30 o 31- 60 giorni dalla prima indagine diagnostica.	in osservazione
Mortalità a 30 giorni per intervento chirurgico per tumore maligno del retto	Proporzione di pazienti sottoposti a intervento chirurgico per tumore maligno del retto deceduti entro 30 giorni dal precedente intervento (intervento indice).	Target PNE (media nazionale) 2023 <1.8%

Descrizione-titolo

Provincia	PC	PR	RE	MO		Area Metropolitana BO			FE	RA	FO/CE	RN
				AUSL	AOU	AUSL	AOU	Imola				
Responsabile												
Diagnostica lab ed endoscopica	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri	Servizi territoriali e ospedalieri
Genetica	Osp Riuniti Maggiore PR	Osp Riuniti Maggiore PR	Osp S.M. Nuova	Policlinico-Baggiovara	Policlinico-Baggiovara	IRCCS-AOU S. Orsola	IRCCS-AOU S.Orsola	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp. S.Anna AOU FE	IRCCS Meldola/Pieve sestina	IRCCS Meldola/Pieve sestina	IRCCS Meldola/Pieve sestina
Diagnostica AP	Osp Saliceto	Osp Riuniti Maggiore	Osp. S. MNuova	Osp Carpi Policlinico Mo	Policlinico MO	Osp. Bellaria, Maggiore	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp Imola-DIAP	Osp. S.Anna	Osp. Ravenna	Osp. Forli/Cesena	Osp. Rimini
Chirurgia	Osp Saliceto	Osp Riuniti Maggiore	Osp. S. MNuova/ Guastalla/CNMonti	Osp Carpi Osp sassuolo	Policlinico MO	Osp. Maggiore, IRCCS-AOU BO	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp Imola	Osp. S.Anna	Osp Ravenna / Faenza	Osp Forli/Cesena	Osp. Rimini
Radioterapia	Osp Saliceto	Osp Riuniti Maggiore	Osp. S. MNuova	Osp Carpi Policlinico MO	Policlinico MO	Osp Bellaria	IRCCS-AOU S.Orsola	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp. S.Anna	IRCCS Meldola/ MCH	IRCCS Meldola	Osp. Rimini
Oncologia	Osp Saliceto e territorio	Osp Riuniti Maggiore e territorio	Osp. S. MNuova/ Castelnuovo Monti/Guastalla / territorio	Osp Carpi e territorio Osp Sassuolo, Vignola, Pavullo	Policlinico e territorio	Osp Bellaria, S.Giovanni in Persiceto, Vergato, Bentivoglio, Budrio e territorio	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp Imola e territorio	Osp. S.Anna e territorio	Osp. Ravenna e territorio	IRCCS Meldola	Osp. Rimini e territorio
Med Nucleare	Osp Saliceto	Osp Riuniti Maggiore	Osp. S. Maria Nuova	Policlinico	Policlinico MO	IRCCS-AOU S.Orsola	IRCCS-AOU S.Orsola	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp. S.Anna	IRCCS Meldola	Osp. Cesena/IRC CS Meldola	Osp. Cesena
Psico/Psich	Osp Saliceto	Osp Riuniti Maggiore	Osp. S. MNuova	Osp Carpi OSP Sassuolo	Policlinico MO	Osp Bellaria	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp Imola	Osp. S.Anna	Osp. Ravenna	Osp. Forli/Cesena	Osp. Rimini
Dietologia	Osp Saliceto	Osp Riuniti Maggiore	Osp. S. MNuova	Osp Carpi Osp Sassuolo	Policlinico MO	Osp Bellaria e Maggiore	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp Imola	Osp. S.Anna	Osp. Ravenna	IRCCS Meldola	Osp. Rimini
Riabilitazione	Osp Saliceto e territorio	Osp Riuniti Maggiore	Osp S.Maria Nuova/ Servizi territoriali	Osp Carpi Osp Sassuolo, Vignola, Pavullo	Osp Baggiovara	Servizi territoriali	IRCCS-AOU S.Orsola	Osp Imola	Osp. S.Anna/ Sedi territoriali	Osp. Ravenna	Osp. Forli/Cesena	Osp. Rimini

