Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) del CORPUS AOU Federico II

1. **Introduzione**

2. **Istituzione dei gruppi oncologici multidisciplinari (GOM):**
   - 2.1 Introduzione
   - 2.2 GOM tumore mammario
   - 2.3 GOM tumori ginecologici (utero - cervice – ovaio/tuba – vulva – primitivi peritoneali)
   - 2.4 GOM tumori gastrointestinali (stomaco – colon – retto)
   - 2.5 GOM tumori cerebrali
   - 2.6 GOM epatocarcinoma
   - 2.7 GOM tumore del pancreas e delle vie biliari
   - 2.8 GOM tumori genito-urinari (rene - vescica - prostata)
   - 2.9 GOM tumori testa-collo
   - 2.10 GOM melanoma uveale
   - 2.11 Servizi specialistici complementari di supporto al core-team dei GOM
   - 2.12 Scheda GOM

1. INTRODUZIONE

L'AOU Federico II è sede di uno dei Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici Universitari (**CORPUS**) della Rete Oncologica Campana, come da Decreto del Commissario Ad Acta (DCA) n.98 del 2016. La UOC di Oncologia Medica, incardinata nel incardinata nel Dipartimento Assistenziale Integrato (DAI) di Onco-Ematologia, Diagnostica per Immagini e Morfologica e Medicina Legale (Dir. Prof. Sabino De Placido), collabora con le UO di Chirurgia Generale e Specialistiche, di Urologia, Dermatologia, Ginecologia Oncologica, di Radiodiagnostica e Radioterapia aziendali nella gestione dei pazienti oncologici che afferiscono presso l'AOU Federico II. La presa in carico dei pazienti oncologici avviene da parte degli specialisti afferenti ai Gruppi Oncologici Multidisciplinari (**GOM**) patologia-specifici e la supervisione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (**PDTA**) è affidata agli specialisti Oncologi che operano nell'UOC di Oncologia Medica.

I PDTA nascono dalla necessità di illustrare, organizzare e definire i tempi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale per il paziente affetto da patologia neoplastica. In particolare gli obiettivi dei PDTA sono la definizione di un percorso di riferimento unico per il paziente oncologico, l'ottimizzazione dei tempi diagnostici e terapeutici, la semplificazione delle procedure e la riduzione dei disagi per il paziente. Inoltre, attraverso una corretta applicazione dei PDTA, si garantisce al paziente un'assistenza di elevata qualità sia nella fase diagnostico-stadiativa che nella successiva fase terapeutica, con percorsi personalizzati, secondo protocolli basati sulle evidenze scientifiche più aggiornate.

I trattamenti antineoplastici sistemici somministrati per via infusiva (chemioterapie, terapie a bersaglio molecolare, immunoterapie) in regime di DH o RO sono preparati nell'Unità Farmaci Antiblastici (**U.F.A.**)/Unità di Manipolazione dei Chemioterapici Antiblastici (**U.Ma.C.A.**) e somministrati nel complesso architettonico in cui incede il DH di Oncologia oppure nel Reparto di Degenza Ordinaria (di seguito Reparto) di Oncologia Medica. Giornalmente vengono preparate e somministrate in media 80 terapie antitumorali per pazienti oncologici, per un totale di 250 allestimenti al giorno, a cui si aggiungono ulteriori accessi giornalieri di tipo diagnostico o finalizzati a rivalutazioni cliniche, prescrizione ed erogazione di trattamenti antiblastici ad uso domiciliare. Il Reparto di Oncologia Medica si avvale di n.19 posti letto. In aggiunta all'attività clinica routinaria, l'UOC di Oncologia Medica dedica notevoli risorse anche alla ricerca clinica con la partecipazione a numerosi studi clinici mono- e multicentrici nazionali ed internazionali, di fase II e III, principalmente nel settore della patologia tumorale mammaria, dei tumori ginecologici, di quelli polmonari, dei melanomi e dei tumori rari. Nell'ambito dell'UOC di Oncologia Medica, è attivo un servizio ambulatoriale dedicato di Counseling Oncogenetico deputato all'identificazione dei pazienti con tumori eredo-familiari e dei familiari sani ad alto rischio oncologico, e di un servizio ambulatoriale di *follow-up* per soggetti con diagnosi o ad alto rischio di tumori eredo-familiari. Inoltre, da molti anni l'UOC di Oncologia Medica dell'AOU Federico II dedica parte delle attività assistenziali e di ricerca clinica alla cura dei tumori rari, ed è riconosciuta come Centro di Riferimento per i tumori rari nella Regione Campania (CRTR). Nel complesso il modello di organizzazione assistenziale del CORPUS AOU "Federico II" è altamente efficiente e rappresenta un motivo di vanto per la regione Campania.

2. ISTITUZIONE DEI GRUPPI ONCOLOGICI MULTIDISCIPLINARI (GOM)

2.1 Introduzione

L'AOU Federico II, così come individuato dal Decreto del Commissario Ad Acta (DCA) n.98 del 2016, si inserisce nel contesto della nuova Rete Oncologica Regionale Campana configurandosi quale uno dei suoi centri di II livello/CORPUS. Il CORPUS ha funzioni diagnostiche di II e III livello, diagnostica biomolecolare su materiale tessutale e su fluidi biologici, stadiative, terapeutiche e di follow-up oncologico. Si pone, quindi, come obiettivo prioritario quello di assicurare la gestione integrata multidisciplinare del paziente oncologico in tutte le fasi del percorso diagnostico e terapeutico.

La gestione delle cure ai pazienti oncologici avviene attraverso l'operatività dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari (GOM) patologia-specifici, secondo percorsi organizzati (PDTA) regionali e da protocolli interni specifici.
Nel 2018 con due Decreti Regionali sono stati approvati 19 PDTA, che coprono il 90 % dei casi di tumore che si verificano ogni anno nella Regione. Nell'ambito del CORPUS AOU Federico II i Gruppi Oncologici Multidisciplinari attualmente attivi sono:

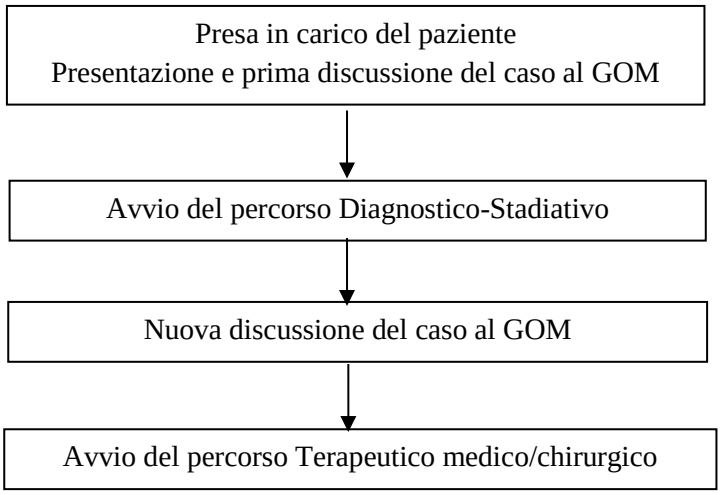
- GOM tumore mammario
- GOM tumori ginecologici (utero - cervice – ovaio/tuba – vulva – primitivi peritoneali)
- GOM tumori gastrointestinali (stomaco – colon – retto)
- GOM melanoma cutaneo
- GOM tumori cerebrali
- GOM epatocarcinoma
- GOM tumore pancreatico e delle vie biliari
- GOM tumori genito-urinari (rene - vescica - prostata)
- GOM tumori eredo familiari

Il GOM ha il compito di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente, ciascuno per i propri ambiti di competenza specialistica.
Le figure professionali rappresentative del core-team multidisciplinare, deputato alla presa in carico dei pazienti oncologici, sono:

- **Oncologo Medico**. L'Oncologia Medica concorre alla definizione dei percorsi diagnostico-terapeutici, pianifica la somministrazione dei trattamenti sistemici antiblastici e del follow-up dei pazienti. Come previsto dal DCA 98/2016, l'Oncologo Medico ha la responsabilità di coordinare il GOM per l'adesione ai percorsi. L'Oncologia Medica ha la responsabilità della somministrazione delle terapie, della compilazione di piano terapeutico ed eventuale scheda di monitoraggio AIFA. Le terapie saranno erogate in regime di Day Hospital o di Ricovero Ordinario a seconda delle esigenze del caso. Individuerà, come previsto da DCA 98, altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia al fine di: favorire l'accesso al GOM specifico delle Persone da assistere, degli Specialisti elettivi per le attività del GOM per cui richiedere attività di "servizio esterno"; nonché di individuare servizi e risorse impiegabili per aumentare l'offerta assistenziale in termini qualitativi e quantitativi per cui richiedere appositi Atti di Convenzione.

- **Radiologo.** L a Radiologia riveste un ruolo fondamentale in fase di definizione diagnostica, caratterizzazione, stadiazione locale ed a distanza e follow-up. Ogni medico radiologo afferente ai GOM ha elevata expertise nella refertazione dedicata di TC, RM, PET ed ecografie (anche con mezzo di contrasto). Qualora necessario, può essere richiesta la presenza di un radiologo dedicato ai prelievi bioptici (FNAC o FNAB) sotto guida ecografica o TC.
- **Chirurgo specialista.** Cruciale è il ruolo del Chirurgo al quale sono affidate tutte le procedure eseguite a scopo profilattico, diagnostico e terapeutico nel percorso di gestione dei pazienti con sospetta o accertata neoplasia. Ai GOM afferiscono almeno due chirurghi con formazione specifica, che già effettuano in un anno un totale di interventi /annui così come richiesto dal DCA 98/2016.
- **Radioterapista.** Il Radioterapista oncologo garantisce l'appropriatezza dell'indicazione e la qualità del trattamento radiante che si inserisce nella gestione multidisciplinare del paziente oncologico. La presa in carico del paziente con organizzazione ab inizio del percorso terapeutico complessivo permetterà di inserire il trattamento radioterapico, se indicato, in una tempistica ottimale, armonica rispetto ai trattamenti farmacologici e chirurgici eventualmente programmati.
- **Anatomo-Patologo.** L'Anatomopatologo è una figura fondamentale nell'ambito dei GOM per la definizione diagnostica del tumore e la sua caratterizzazione biomolecolare. L'Anatomia Patologica offre servizi di diagnosi su campioni citologici; diagnosi istologiche su pezzo operatorio con o senza escissione linfonodale; esami morfomolecolari (immunoistochimici, immunocitochimici e di FISH) di tipo diagnostico e predittivo ed esami di biologia molecolare con metodiche opportune (es., PCR, RT-PCR, qRT-PCR, elettroforesi microfluidica, Sequenziamento diretto, Sequenziamento di nuova generazione etc.) per la valutazione di indicatori che rappresentano elementi fondamentali per la prescrivibilità dei farmaci.
- **Biologo Molecolare Clinico.** Responsabile della esecuzione e refertazione di valutazioni molecolari necessarie a scopo prognostico e/o predittivo per la corretta pianificazione del trattamento.
- **Case Manager.** Responsabile della gestione operativa delle attività del GOM (convocazione incontri, prenotazione esami/consulenze, verbalizzazione, rendicontazione delle attività); funge da hub per le prenotazioni sia intra-aziendali che extra-aziendali; prende in carico il paziente dal punto di vista organizzativo, facilitando la partecipazione al percorso di cura, coordinando le prestazioni assistenziali durante l'intero percorso e nel follow-up, archivia le schede ai fini della valutazione di performance e di risultato; favorisce l'arruolamento in studi clinici.

Percorso dei GOM



Possono accedere al percorso:

- Pazienti che hanno aderito ai programmi di screening delle Aziende Sanitarie Locali;
- Pazienti con sospetto di neoplasia maligna;
- Pazienti con neoplasia maligna accertata;

L'accesso è garantito per tutti in qualsiasi fase del percorso, quindi anche a pazienti che abbiano iniziato il percorso in sede extra aziendali. Allo stesso modo è possibile che un paziente, entrato nel percorso, decida di completarlo presso una sede diversa da quella aziendale. In questo caso verrà consegnata una relazione per il medico curante contenete una sintesi delle procedure effettuate e relativo esito, nonché il programma proposto.

Tutte le decisioni prese in corso dei Gruppi Oncologici Multidisciplinari sono concordi a quanto decretato dai PDTA (Percorsi-Diagnostico-Terapeutici-Assistenziali) regionali ed alle linee guida nazionali per singola patologia.

Tutto il processo segue gli indicatori temporali previsti dal DCA 98.

Sarà inoltre facilitata la comunicazione con il medico di medicina generale o la struttura sanitaria locale che segue routinariamente la paziente al fine di garantire un corretto flusso di informazione tra GOM e le strutture territoriali.

Modalità operative dei GOM

Due giorni prima della riunione verranno comunicati tramite e-mail a tutto il core-team i casi che si intende portare a discussione all'incontro multidisciplinare, senza limite massimo di casi da valutare nel rispetto delle tempistiche previste dal DCA 98/2016.

Durante la riunione multidisciplinare verranno discussi tutti i casi clinici, con valutazione globale del paziente e delle caratteristiche della malattia grazie al supporto dell'Anatomopatologo presente alla discussione. Quindi per ogni singolo caso verrà delineato il successivo iter-terapeutico da intraprendere.

Al termine della discussione di ogni singolo caso, il Case Manager redige per ogni paziente una scheda finale riassuntiva della storia clinica (allegato 1) con l'indicazione del percorso diagnostico-terapeutico-assistenziale scaturito dal GOM. Tale scheda viene firmata dal core-team presente alla riunione ed allegata alla documentazione clinica del paziente.

2.2 GOM tumore mammario

Il CORPUS AOU Federico II si pone nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento della patologia tumorale mammaria, risultando centro chirurgico di I fascia per tale patologia, disponendo di un centro di Diagnostica Senologica in grado di effettuare mammografie, ecografie mammarie, risonanza magnetica nucleare mammaria, agoaspirati con ago sottile e biopsie, anche con Mammotome e potendo contare sulla possibilità di disporre di tutti i farmaci oncologici approvati per l'uso clinico in Italia. La possibilità di disporre nello stesso centro di un servizio di Radioterapia, di Chirurgia Senologica, di Oncologia Medica con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche nel campo della patologia tumorale mammaria ed un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare su pezzi tumorali e campioni ematici, risulta quanto mai opportuna per consentire:

- L'accesso a terapie multimodali integrate;
- L'impiego di terapie sistemiche personalizzate grazie anche all'ausilio di piattaforme oncogenomiche;
- L'adozione di strategie terapeutiche che prevedano un maggiore impiego di trattamenti sistemici neoadiuvanti nella malattia non metastatica, con l'obiettivo di offrire alla paziente una maggiore probabilità di ricevere un intervento chirurgico conservativo, ai clinici la possibilità di iniziare il prima possibile un trattamento sistemico, soprattutto nei casi in cui la biologia tumorale sia particolarmente aggressiva
- Fornire una piattaforma unica per lo studio delle caratteristiche biomolecolari del tumore e la valutazione della sua chemiosensibilità in vivo ed in tempo reale
- In linea con quanto previsto dal DCA 98/2016 relativamente al coinvolgimento dei pazienti in studi clinici che permettono l'accesso a terapie innovative, ad oggi la UOC di Oncologia Medica dell'AOU Federico II è in grado di offrire alle pazienti la possibilità di partecipare a numerosi studi clinici di fase II – III - IV, anche internazionali.
- Tramite il Centro Regionale di Prevenzione Oncologico (CRPO), la UOC di Oncologia Medica partecipa alla promozione dello screening mammografico su tutto il territorio campano.

Compito del GOM di patologia mammaria è quello di definire ed attuare il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Le diverse figure professionali coinvolte nel GOM si fanno carico del paziente affetto da tumore della mammella per i propri ambiti di competenza specialistica.

Di seguito la composizione ed il funzionamento del CORE-TEAM del GOM di patologia mammaria.

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Prof.ssa Grazia Arpino
	Dott.ssa Valeria Forestieri
	Dott. Mario Giuliano
	Dott.ssa Rossella Lauria
	Dott. Carmine De Angelis
	Dott. Luigi Formisano
	Dott. Francesco Schettini

Chirurgia	
	Prof. Mario Musella
	Dott. Antonello Accurso
	Dott. Gennaro Limite

Radioterapia	
	Prof. Roberto Pacelli

Chirurgia Plastica	
	Prof. Francesco D'Andrea
	Prof. Fabrizio Schonauer
	Dott. Giovangustavo Sposato
	Dott. Gianfranco Orlandino

Radiologia	
	Prof. Arturo Brunetti
	Dott. Michele Amitrano
	Dott.ssa Valeria Romeo

Medicina Nucleare	
	Prof. Alberto Cuocolo
	Dott. Ciro G. Mainolfi
	Dott.ssa Emilia Zampella

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof. Luigi Insabato
	Dott.ssa Daniela Russo

Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott. Claudio Bellevicine
	Dott. Umberto Malapelle
	Dott.ssa Elena Vigliar

Ceinge	
	Prof. Giuseppe Castaldo
	Prof. Ettore Capoluongo
	Dott.ssa Valeria D'Argenio

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del tumore della mammella ai sensi del DCA 98 /2016

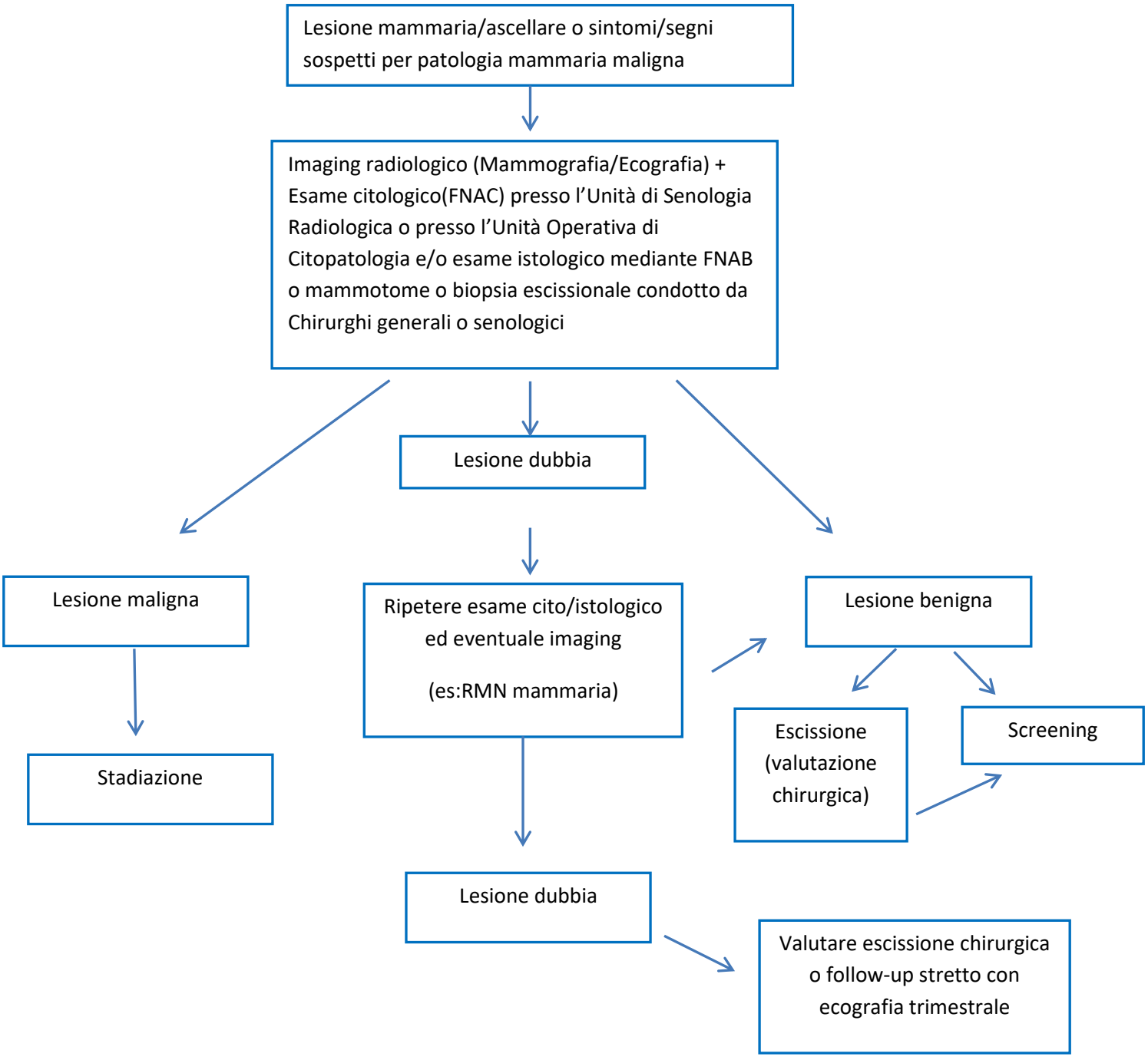
PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER PERSONE CON NODULO MAMMARIO

Donne e uomini di almeno 18 anni, con una lesione mammaria di incerta natura e/o con sintomi ad essa collegati (es. secrezione dal capezzolo, dolore mammario) o positive allo screening mammografico/ecografico afferiscono al GOM per la patologia tumorale mammaria dell'AOU Federico II. L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occupa della prenotazione degli esami radiologici e/o cito/istologici necessari per la diagnosi. Nel caso in cui gli esami diagnostici confermino il sospetto di malignità, il/la paziente è sottoposta agli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione, conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida guida nazionali ed internazionali (AIOM, NCCN, ESMO), sulla base dello stadio TNM, al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico.

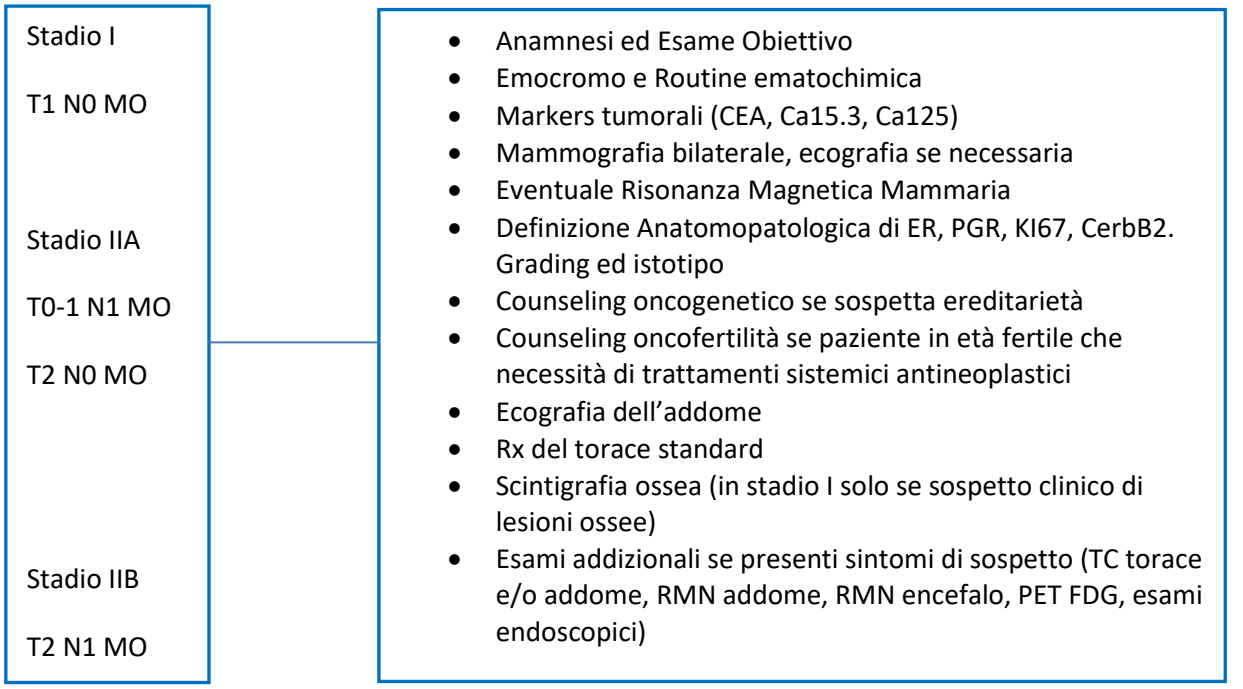
Si riportano di seguito:

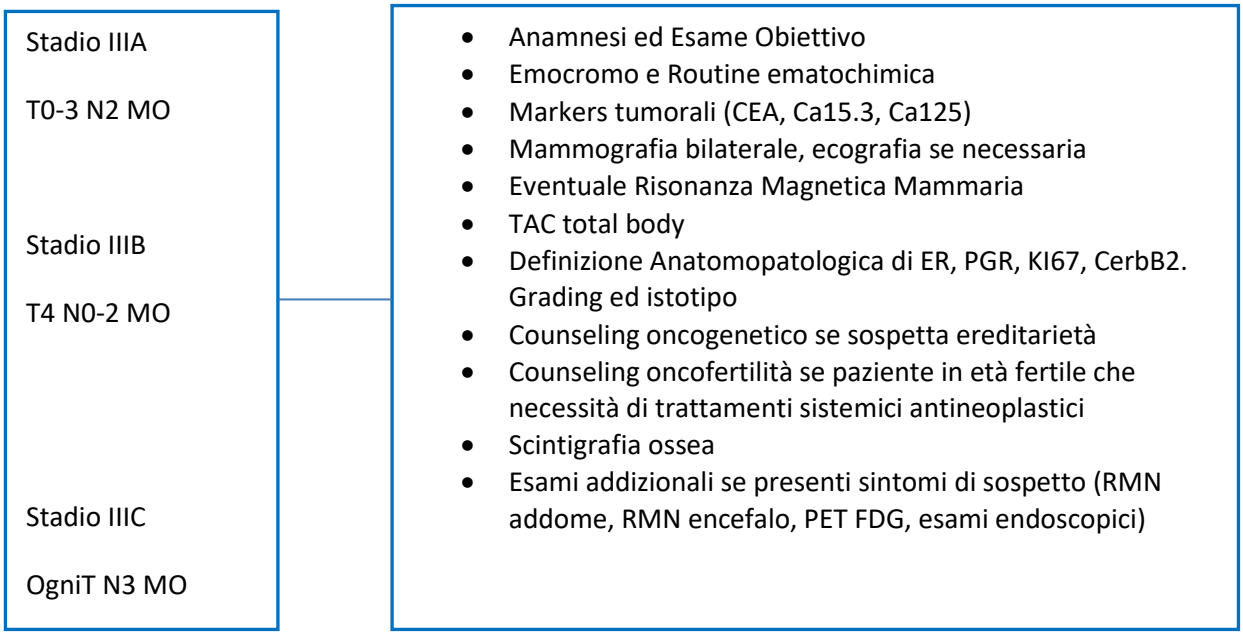
- **Il percorso diagnostico per persone con nodulo mammario sospetto**
- **Il percorso di stadiazione per tumore della mammella accertato**

Percorso diagnostico per persone con nodulo mammario sospetto



Percorso di stadiazione per tumore della mammella accertato

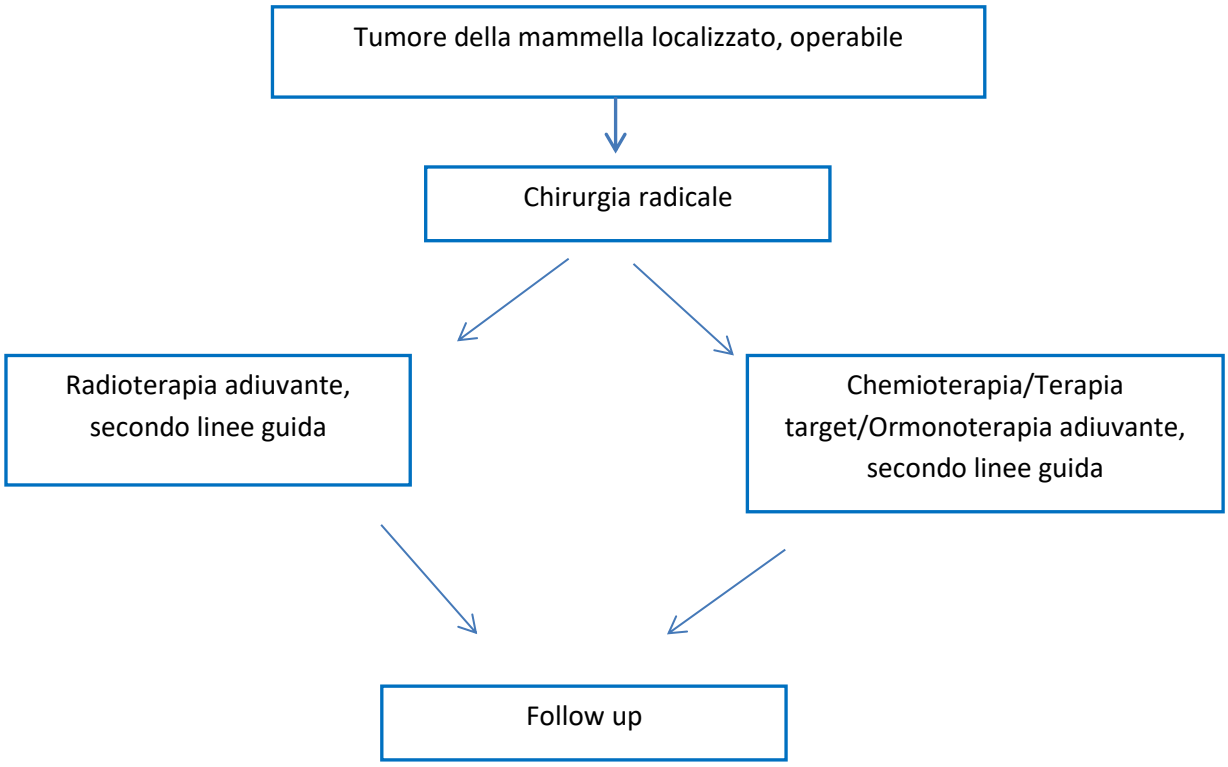




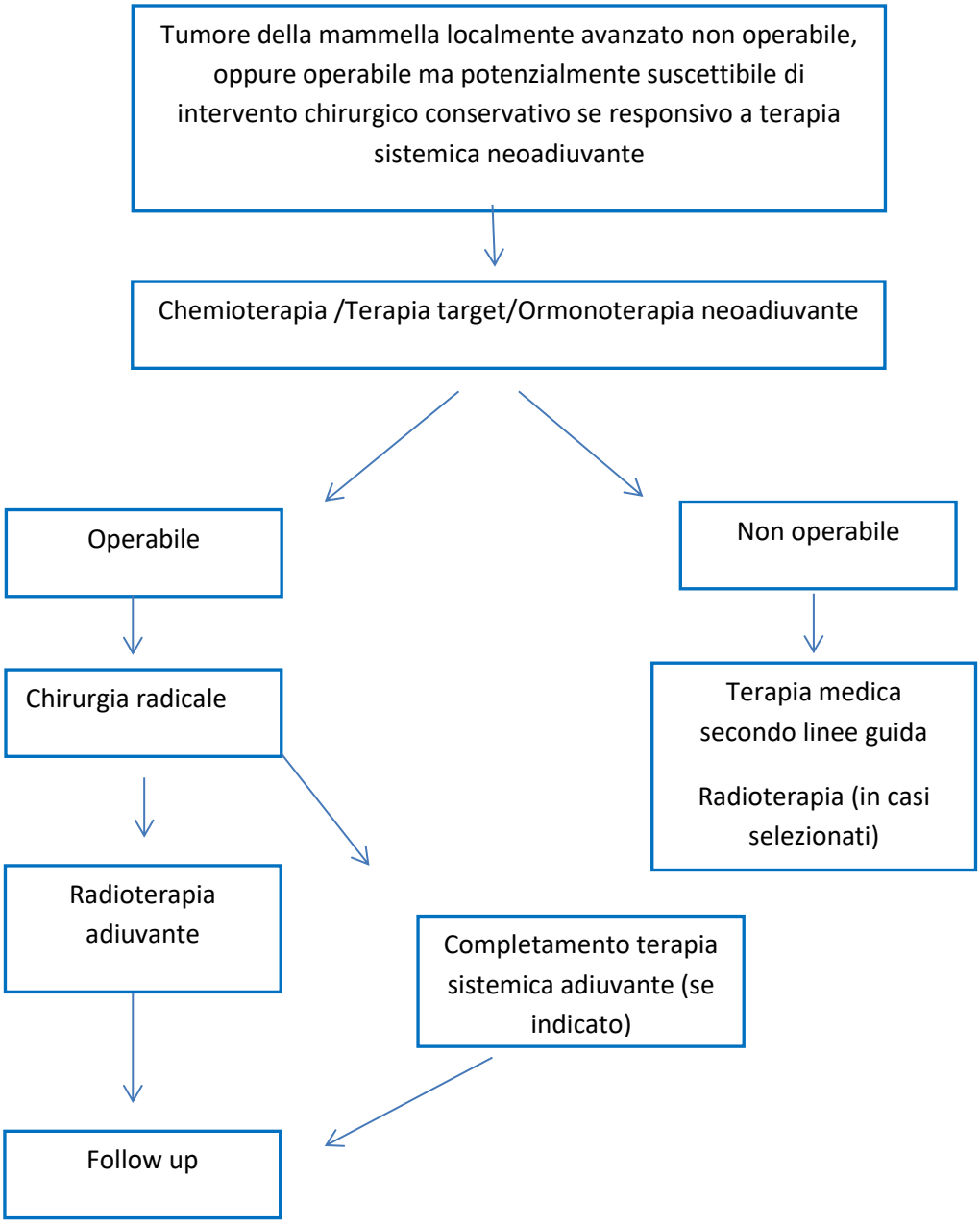
PERCORSO TERAPEUTICO PER PERSONE CON NEOPLASIA MAMMARIA ACCERTATA IN FASE PRECOCE ED AVANZATA

La terapia del tumore della mammella differisce a seconda che la malattia si presenti alla diagnosi in fase precoce, suscettibile di trattamento chirurgico radicale, o in fase avanzata non suscettibile di trattamento chirurgico radicale d'ambleè. La gestione terapeutica sarà differente nell'uno o nell'altro caso e pertanto si riportano di seguito i PDTA differenziati per stadio della patologia. I percorsi sono stati indicati secondo l'iter previsto dalle principali linee guida nazionali ed internazionali più aggiornate e saranno modificati secondo la loro evoluzione.

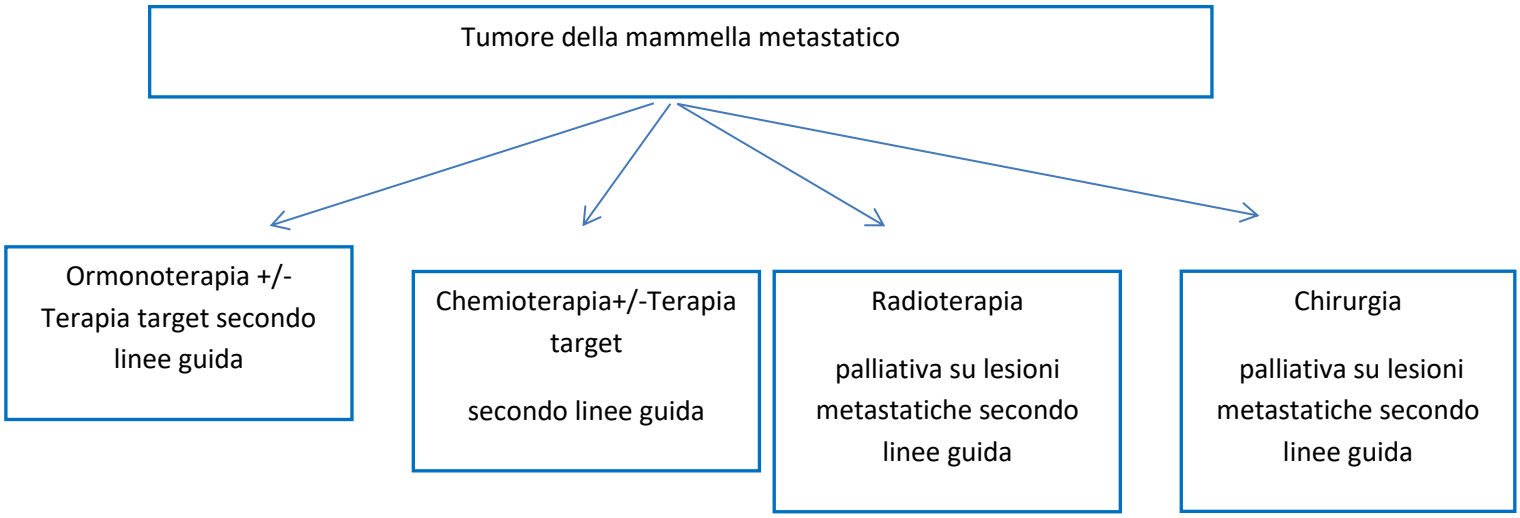
Percorso per la terapia del tumore mammario in fase precoce



Percorso terapeutico per tumore della mammella localmente avanzato



Percorso terapeutico per tumore della mammella metastatico



FOLLOW UP DI PAZIENTI CON PREGRESSA DIAGNOSI DI CARCINOMA MAMMARIO

In caso di malattia in stadi iniziale, al termine della gestione terapeutica multidisciplinare, il/la paziente rientra in un percorso di *follow-up* clinico-strumentale dedicato per i successivi 10 anni, ai fini dell'individuazione precoce di eventuali recidive locali o a distanza, che viene stabilito sulla base delle indicazioni delle linee guida nazionali e internazionali. In caso di recidiva il/la paziente viene rivalutata dall'Oncologo Medico al fine di definire il più opportuno percorso terapeutico. Ai fini della stadiazione e del successivo percorso terapeutico del caso, si rimanda ai rispettivi PDTA in precedenza illustrati. Tali percorsi sono modificati nel tempo al fine di garantire il rispetto delle più aggiornate linee guida nazionali ed internazionali del caso.

2.3 GOM tumori ginecologici

L'AOU Federico II si pone nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento delle patologie tumorali ginecologiche, risultando centro chirurgico di I fascia, offrendo il servizio di Radioterapia, disponendo di un centro di Radiodiagnostica in grado di effettuare Risonanza Magnetica Nucleare, Ecografia addominale, Ecografia Transvaginale, PET-FDG e Tomografia Assiale Computerizzata, anche in coregistrazione con PET, e potendo contare sulla possibilità di disporre di tutti i farmaci oncologici approvati per l'uso clinico in Italia. La possibilità di disporre nello stesso centro di un servizio di Radioterapia, di Chirurgia Ginecologica Oncologica e di Oncologia Medica con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche ed un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare su pezzi tumorali e campioni ematici, risulta quanto mai opportuna per consentire:

- L'accesso a terapie multimodali integrate
- L'accesso ad un percorso terapeutico personalizzato
- L'adozione di terapie innovative grazie alla partecipazione a protocolli clinici sperimentali di fase II – III, anche internazionali, in linea con quanto previsto dal DCA 98/2016
- La presa in carico tanto di Cittadini positivi a screening con Pap-test quanto di Cittadini con sospetto clinico-strumentale o diagnosi già effettuata di tumori ginecologici.

Di seguito la composizione ed il funzionamento del CORE-TEAM del GOM di patologia ginecologica (ovaio/tuba – utero – cervice – vulva – primitivi peritoneali)

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Dott.ssa Rossella Lauria

Ginecologia	
	Prof. Fulvio Zullo
	Prof. Giuseppe Bifulco
	Dott.ssa Ilaria Morra

Radioterapia	
	Dott. Antonio Farella

Radiologia e Medicina Nucleare	
	Prof. Simone Maurea
	Dott.ssa Valeria Romeo
	Prof.ssa Silvana Del Vecchio

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof. Luigi Insabato

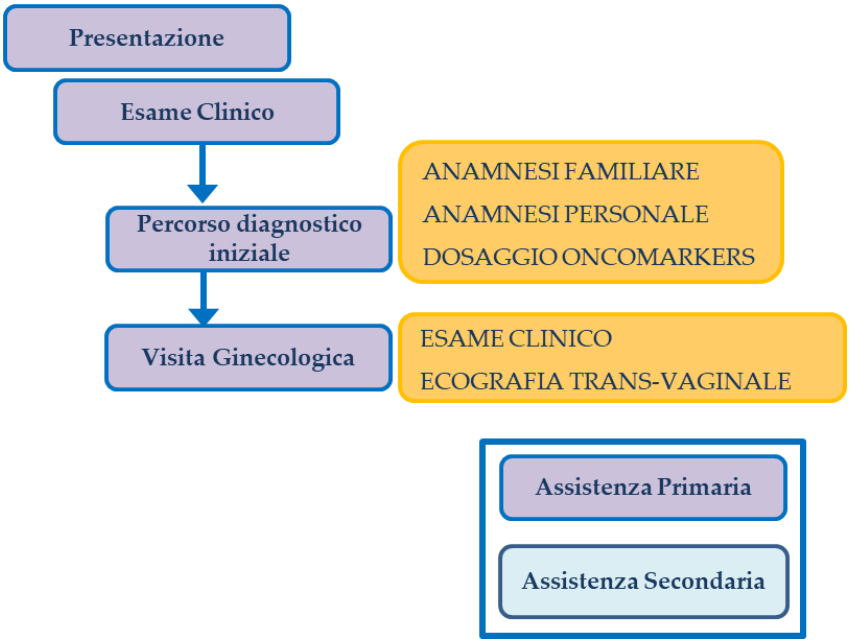
Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott.ssa Elena Vigliar
	Dott. Claudio Bellevicine
	Dott. Umberto Malapelle

Ceinge	
	Prof. Giuseppe Castaldo
	Prof. Ettore Capoluongo
	Dott.ssa Valeria D'Argenio

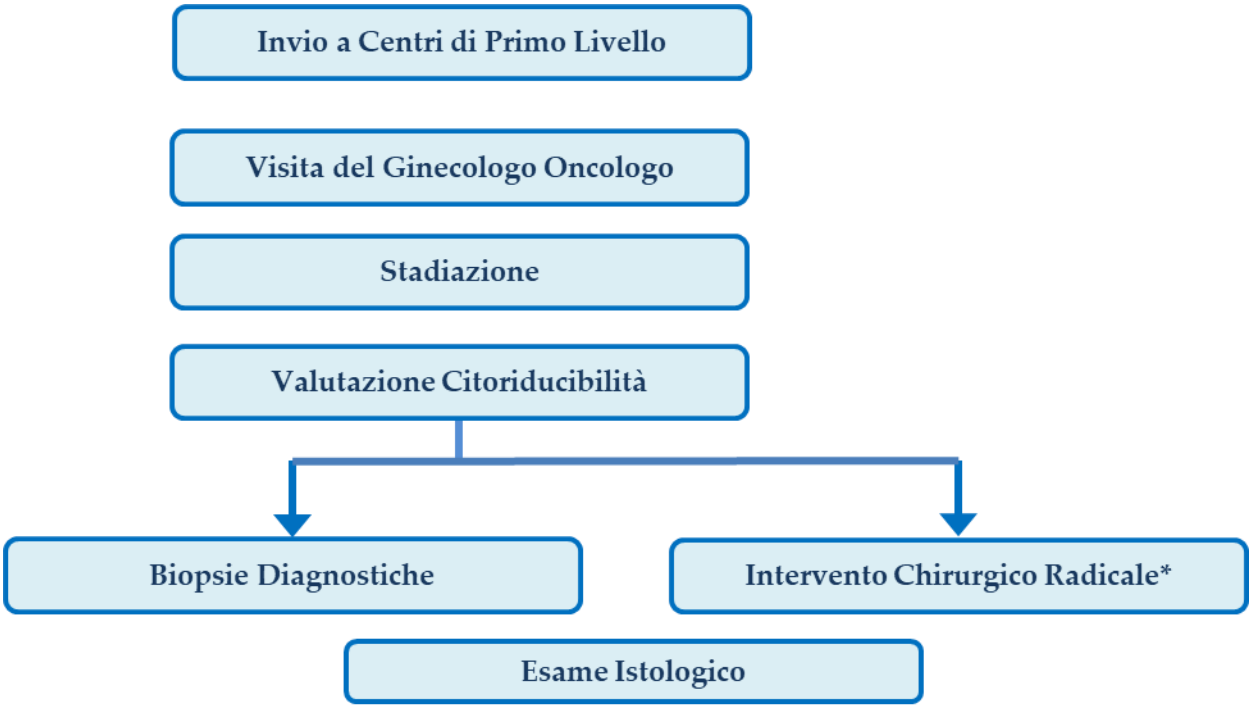
Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dei tumori ginecologici ai sensi del DCA 98 /2016

I tumori ginecologici sono considerati dei "killer silenziosi", a causa della sintomatologia aspecifica e tardiva responsabile del ritardo diagnostico. L'esordio clinico è, infatti, rappresentato nella maggior parte dei casi da sintomi riconducibili alla presenza di malattia avanzata come una massa addominale o ascite. Il più delle volte sono scoperti occasionalmente durante i controlli ginecologici routinari.
Il primo passo per la diagnosi dopo un'attenta raccolta dei dati anamnestici è l'esame clinico con visita ginecologica. Qualora venga confermato il sospetto per neoplasia ginecologica la paziente deve essere inviata a Centri che trattino un numero annuale sufficiente di patologia in oggetto per la prosecuzione dell'iter-diagnostico terapeutico specificato nella flow-chart di seguito.
La paziente può entrare nel percorso aziendale in qualsiasi fase di trattamento.

Sospetta neoplasia ginecologica



Confermato sospetto per neoplasia ginecologica

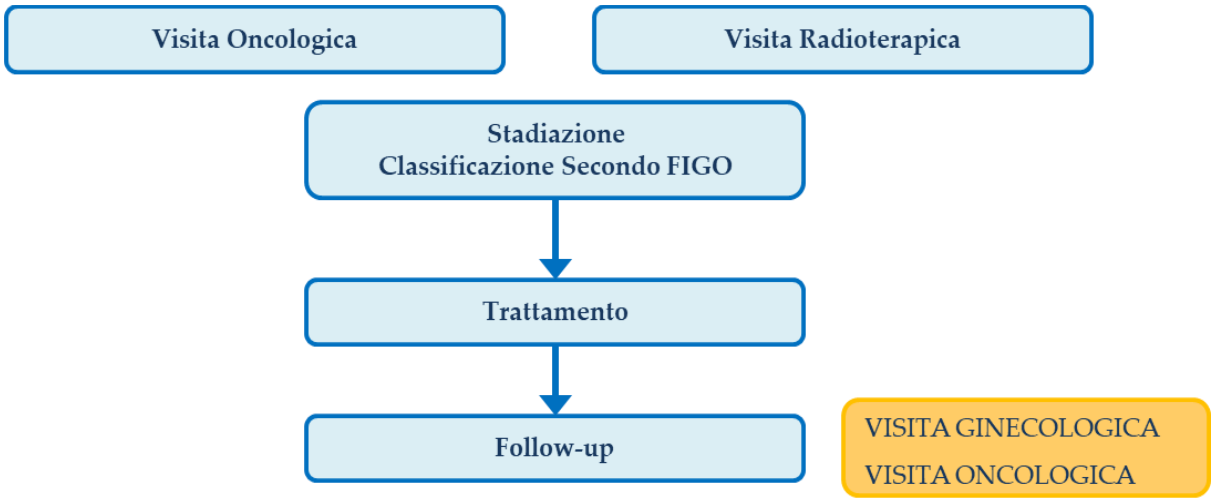


*Durante l'intervento radicale è raccomandata l'effettuazione della valutazione istologica estemporanea per la diagnosi differenziale intraoperatoria per poter offrire il miglior approccio chirurgico

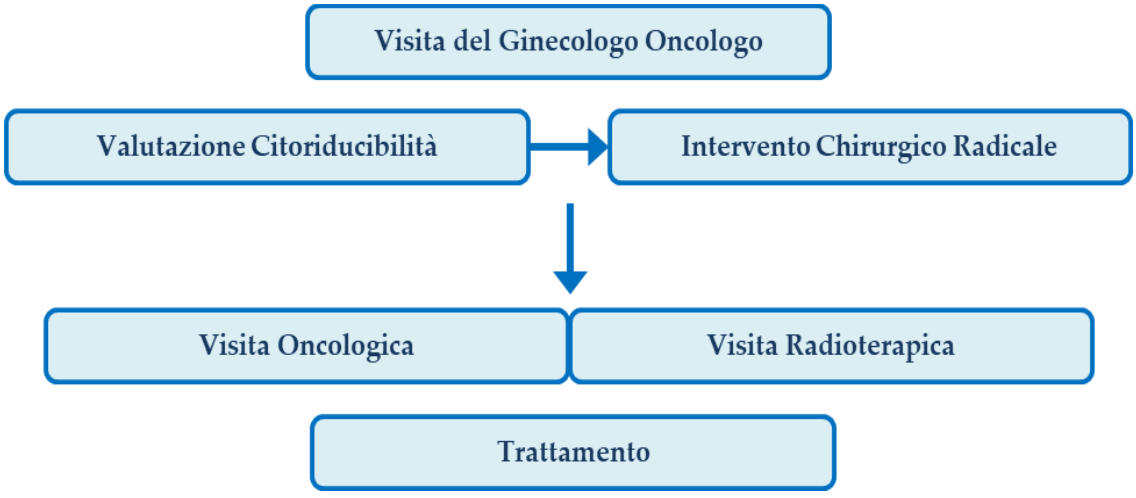
Valutazione Onco-Genetica

Sulla base delle ultime evidenze scientifiche, per tutte le pazienti con diagnosi di carcinoma epiteliale ovarico non mucinoso e non borderline, carcinoma delle tube di Fallopio o carcinoma peritoneale primitivo, si effettua test-BRCA germinale e somatico sin dal momento della diagnosi per completare la fase diagnostica molecolare importante per le decisioni terapeutiche successive.

Diagnosi Istologica di neoplasia ginecologica



Recidiva di neoplasia ginecologica



2.4 GOM tumori gastrointestinali

Il CORPUS AOU Federico II si pone nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento della patologia tumorale del tratto gastro-intestinale, in quanto dispone di un centro chirurgico di I fascia per tale patologia, di un servizio di Endoscopia Digestiva, di un servizio di Radioterapia all'avanguardia, di un centro di Diagnostica per Immagini in grado di eseguire sia la Tomografia Computerizzata che la Risonanza Magnetica per una corretta stadiazione, di un servizio di Anatomia Patologica con competenze anche per analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare e potendo disporre di tutti i farmaci oncologici approvati per l'uso clinico e rimborsati dal SSN in Italia. La possibilità di avere nello stesso centro Endoscopia, Radiologia, Radioterapia, Chirurgia dedicata, Anatomia Patologica e Oncologia Medica con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche nel campo dei tumori gastrointestinali, consente la pianificazione del trattamento ottimale per ciascun paziente mediante:

- Una accurata stadiazione del tumore primitivo con identificazione degli stadi molto iniziali (anche mediante ecoendoscopia – endocopia ed ecografia trans-rettale in 3D) e di quelli localmente avanzati
- L'adozione (ove indicato) di trattamenti neo-adiuvanti nella malattia non metastatica, allo scopo di offrire al paziente una maggiore probabilità di ricevere un intervento chirurgico conservativo, e ridurre il rischio di recidive locali
- L'adozione (negli stadi iniziali) di interventi di resezione per via endoscopica o miniinvasiva (TEM, TAMIS, escissioni locali trans-anali)
- L'accesso a terapie multimodali integrate
- L'accesso a terapie sistemiche personalizzate sulla base delle caratteristiche molecolari della neoplasia

Peraltro, in linea con quanto previsto dal DCA 98/2016 relativamente al coinvolgimento dei pazienti in studi clinici che permettono l'accesso a terapie innovative, ad oggi la UOC di Oncologia Medica dell'AOU Federico II è in grado di offrire la partecipazione a studi clinici di fase II e III. Inoltre, tramite il Centro Regionale di Prevenzione Oncologico (CRPO), la UOC di Oncologia Medica partecipa alla promozione dello screening mediante determinazione del Sangue Occulto nelle Feci su tutto il territorio campano. Il CORPUS A.O.U. Federico II, pertanto, ha attivo un GOM deputato alla presa in carico tanto dei Cittadini positivi allo screening, dei Cittadini con sospetto clinico-strumentale o diagnosi già effettuata di tumore del tratto gastro-intestinale.

Compito del GOM è quello di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente per i propri ambiti di competenza specialistica.

Di seguito la composizione ed il funzionamento del CORE-TEAM del GOM delle patologie del tratto gastrointestinale (esofago – stomaco – colon – retto – ano)

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Prof.ssa Chiara Carlomagno

Chirurgia	
	Prof. Francesco Corcione
	Prof. Luigi Bucci
	Prof. Umberto Bracale
	Dott. Giovanni Aprea
	Dott. Gaetano Luglio
	Dott. Michele D'Ambra
	Dott. Marco Milone

Radioterapia	
	Dott. Antonio Farella

Radiologia	
	Prof. Luigi Camera
	Dott. Pierpaolo Mainenti

Medicina Nucleare	
	Prof.ssa Silvana Del Vecchio
	Dott.ssa Emilia Zampella

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof.ssa Maria D'Armiento

Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott.ssa Elena Vigliar
	Dott. Claudio Bellevicine
	Dott. Umberto Malapelle

- **<u>Metastasi epatiche da colon-retto</u>**

Nel 2012, ci sono stati 447 000 nuovi casi di tumore del colon-retto (CRC) in Europa ed è stato responsabile di 215000 morti in Europa. CRC è il secondo tumore più frequente e rappresenta il 13,2% e il 12,7% di tutti i casi di cancro in uomini e donne, rispettivamente. Circa il 25% dei

pazienti presenta metastasi al momento della diagnosi iniziale e quasi il 50% dei pazienti con CRC svilupperanno metastasi, contribuendo agli elevati tassi di mortalità riportati per CRC. Il tasso di sopravvivenza CRC-correlati 5 anni si avvicina al 60%.
La presenza di metastasi epatiche da tumore colo-rettale ha un forte impatto sul decorso della malattia e determina la necessità di sviluppare un percorso diagnostico terapeutico assistenziale (PDTA) specifico, al fine di garantire una gestione integrata ed ottimale della patologia.
Nel presente documento vengono definite le caratteristiche minime di qualità (standard predefiniti) da soddisfare nella realizzazione del PDTA per il trattamento del paziente CRLM. In particolare, da un punto di vista generale, devono essere realizzate le seguenti attività:

- Vengono individuate le principali fonti normative di riferimento e le migliori evidenze scientifiche derivanti dalla revisione della letteratura
- Viene tracciata una completa mappatura, articolata in step successivi e cronologici, delle principali fasi del processo
- Viene effettuata una ricostruzione logico-sequenziale delle attività da svolgere, rappresentata graficamente attraverso il diagramma di flusso.

Per ciascuna fase del processo, discussa e condivisa, viene individuato un responsabile e i relativi fattori di qualità da soddisfare allo scopo è stato formalmente costituito un Gruppo di Lavoro PDTA delle CRLM (HPB Unit) avente il compito di individuare ed ottimizzare l'intero percorso, verificandone le performance attraverso il monitoraggio di adeguati indicatori di efficienza e di efficacia.

I componenti del gruppo sono stati individuati per competenza, ciascuno per la propria parte, rispetto al processo di diagnosi, cura e assistenza della patologia prescelta, motivati e in grado di motivare gli altri operatori.

Lo sviluppo e l'implementazione dei percorsi diagnostico-terapeutici assistenziali (PDTA) è stato articolato in più fasi. Tra quelle fondamentali il gruppo ha ritenuto opportuno sottolinearne le seguenti:

- Elaborare e condividere una strategia o meglio un piano strategico
- Operare in una logica di pianificazione e programmazione
- Adottare uno stile organizzativo che possa favorire la formazione di gruppi di lavoro collaborativi e multidisciplinari (in grado di coniugare sapere clinico, epidemiologico, aziendale, economico, organizzativo, sociologico)
- Organizzare momenti formativi per promuovere la conoscenza delle principali metodologie valutative in ambito sanitario e per rendere disponibile, ovvero coinvolgere e rendere protagonista responsabile, il personale operante secondo modelli di flessibilità funzionale e/o organizzativa
- Coltivare un'attitudine all'ascolto reciproco e al confronto scientifico
- Sviluppare e diffondere la cultura dell'efficacia in medicina: far tesoro dei contributi tecnici dei professionisti presenti nell'Unità Organizzativa che siano forniti in base alla migliore letteratura o, in assenza di evidenza scientifica, dell'esperienza ben documentata derivante dalla propria casistica

La formalizzazione del PDTA tende ad integrare le attività ospedaliere con le pre e post ospedaliere (ad es. attraverso l'adozione di protocolli utili a garantire continuità tra le scelte terapeutiche adottate sul territorio).

COORDINAMENTO DEL GRUPPO

NOME	UO
Dr. Lanfranco Iodice	Direzione Sanitaria
Dr.ssa Daniela Schiavone	Direzione Sanitaria
Dr. Roberto Montalti	Chirurgia Epatobiliare
Prof. Roberto Troisi	Chirurgia Epatobiliare
Prof.ssa Chiara Carlomagno	Oncologia Medica

REFERENTE SCIENTIFICO E RESPONSABILE DELLA PROCEDURA

NOME	UO
Dr. Roberto Montalti	Chirurgia Epato-biliare

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dei tumori del colon-retto ai sensi del DCA 98 /2016

Obiettivi del PDTA

Gli obiettivi che ci si prefigge di raggiungere mediante l'applicazione di un processo decisionale multidisciplinare di presa in carico del soggetto affetto da neoplasia del colon o del retto sono i seguenti:

- Fornire al paziente un percorso unico che consenta una maggiore facilità di accesso alle cure, nel rispetto dei tempi suggeriti dalla normativa regionale per la ROC
- Fornire al paziente un'assistenza di elevata qualità per gli aspetti sia diagnostici che terapeutici, mediante l'adozione di percorsi personalizzati, secondo protocolli basati sulle più recenti evidenze scientifiche
- Assicurare la multidisciplinarietà in tutti gli snodi decisionali diagnostici e terapeutici nel corso della malattia
- Implementare la comunicazione e la partecipazione alla storia oncologica del paziente delle diverse figure professionali, incluso il medico di medicina generale
- Garantire al paziente la migliore assistenza - specifica per la patologia oncologica e relativa a tutte le terapie collaterali e di supporto - in tutte le fasi della malattia

L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore del colon e retto una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche cliniche, biologiche e molecolari del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

Estensori del PDTA

Il coordinatore del presente PDTA è il prof Sabino De Placido, Direttore UOC di Oncologia Medica, DAI di Onco-Ematologia, Diagnostica per Immagine e Morfologica e Medicina Legale.

Hanno partecipato alla stesura del presente documento:

Camera Luigi	Radiologo
Carlomagno Chiara	Oncologo
D'Armiento Maria	Anatomo-Patologo
De Placido Sabino	Oncologo
Farella Antonio	Radioterapista
Milone Marco	Chirurgo

Destinatari del PDTA

Le UO aziendali coinvolte a vario titolo nella gestione del paziente affetto da tumore del colon e del retto sono:

- UOC di Oncologia Medica (resp: Sabino De Placido)
- UOC di Chirurgia Generale ad indirizzo emergenziale (resp: Francesco Milone)

- UOC di Chirurgia Generale e dei trapianti di rene (reso: Michele Santangelo)
- UOC di Chirurgia Generale oncologica mini-invasiva (resp: Francesco Corcione)
- UOC di Chirurgia Epatobiliopancreatica, mininvasia e robotica clinica (resp: Roberto Troisi)
- UOC di Chirurgia Endoscopica (resp: Giovanni Domenico De Palma)
- UOC di Gastroenterologia ed Epatologia (resp: Gerardo Nardone)
- UOC di Diagnostica per immagini e radioterapia (resp: Arturo Brunetti)
- UOC di Biologia molecolare clinica (resp: Paola Izzo)
- UOC di Anatomia Patologica (resp: Stefania Staibano)
- UOC di Medicina Interna e Nutrizione Clinica (resp: Fabrizio Pasanisi)
- UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Antalgica (Resp. Giuseppe Servillo)
- Prog. Trattamento integrato dei tumori del colon e del retto (resp: Cesare Formisano)
- Prog. Diagnostica medico-nucleare oncologica (resp: Silvana del Vecchio)
- Prog. Diagnostica Molecolare in Citopatologia (resp: Giancarlo Troncone)
- Prog di Radioterapia (resp: Roberto Pacelli)
- Prog. Di Endocrinologia della Riproduzione (resp: Carlo Alviggi)
- UOSD di Nuove Tecnologie in Chirurgia (resp: Michele Danzi)
- UOSD in Anestesia in chirurgia epatobiliare e trapianti di fegato (Resp: Giuseppe De Simone)
- Farmacia Centralizzata e UFA (Resp: Antonietta Vozza)

La tabella che segue indica la composizione del GOM e i rispettivi ruoli

Figura professionale	**Compiti**	**Ruolo**
Oncologo	Coordina il GOM; gestisce la valutazione globale del paziente, il trattamento integrato e il follow-up	Core
Chirurgo*	Responsabile della valutazione del tumore primitivo e delle fasi pre, intra e postoperatorie (chirurgia colo-rettale) **vedi anche PDTA metastasi epatiche*	Core
Radiologo	Responsabile della valutazione radiologica in termini di diagnosi, stadiazione e rivalutazione strumentale	Core
Radioterapista	Responsabile dell'indicazione e gestione del trattamento radioterapico per i tumori del retto extra-peritoneale e per il trattamento delle metastasi	Core
Case Manager	Responsabile della gestione operativa delle attività del GOM (convocazione incontri, prenotazione esami/consulenze, verbalizzazione, rendicontazione delle attività); funge da *hub* per le prenotazioni sia intra-aziendali che extra-aziendali; prende in carico il paziente dal punto di vista organizzativo, facilitando la partecipazione al percorso di cura, coordinando le prestazioni assistenziali durante l'intero percorso e nel follow-up,	Core

	archivia le schede ai fini della valutazione di performance e di risultato; favorisce l'arruolamento in studi clinici	
Anatomo-Patologo	Responsabile della refertazione istologica delle biopsie diagnostiche, del tumore primitivo operato, delle metastasi resecate e della valutazione molecolare in IHC	non-Core
Biologo Molecolare	Responsabile della esecuzione e refertazione di valutazioni molecolari necessarie a scopo prognostico e/o predittivo per la corretta pianificazione del trattamento	non-Core
Endoscopista/gastroenterologo	Responsabile della colonscopia diagnostica e di controllo, dei trattamenti resettivi per via endoscopica e del posizionamento di protesi endocoliche	non-Core
Radiologo interventista	Responsabile delle procedure diagnostiche invasive TC-guidate e delle procedure terapeutiche eseguite per via percutanea	non-Core
Anestesista/Rianimatore	Responsabile del posizionamento di accessi venosi centrali e della terapia del dolore e dell'anestesia operatoria	non-Core
Nutrizionista	Responsabile della pianificazione nutrizionale pre e post-intervento di resezione colica, durante il trattamento chemioterapico e nelle fasi avanzate/terminali della malattia	non-Core
Ginecologo	Responsabile delle procedure per la preservazione della fertilità nei pazienti giovani sottoposti a chemio e/o radioterapia	non-Core
Genetista/Psico-oncologo	Responsabili della valutazione diagnostica e della gestione del paziente con sospetta o confermata sindrome familiare o ereditaria	non-Core

Le figure professionali con ruolo "core" devono essere sempre presenti alla riunione del GOM; la collaborazione delle altre figure professionali è fortemente incoraggiata per tutti i pazienti che afferiscono al PDTA e sarà comunque richiesta dal coordinatore del GOM per la valutazione clinica di casi specifici.

Le riunioni del GOM si svolgono di norma con cadenza settimanale (lunedì, ore 14:30) presso la ex-biblioteca oncologia, edificio 1, piano terra, piastra G. Lo spazio dedicato agli incontri del GOM deve essere dotato di un tavolo/scrivania per accogliere tutti i partecipanti e un PC per la visualizzazione delle immagini radiologiche. Il GOM potrà anche riunirsi per via telematica, utilizzando le più comuni piattaforme (MSTeams, Skype, Zoom).
Il *case manager* invierà con almeno 24 ore di anticipo a tutti componenti "core" del GOM l'elenco dei casi da discutere (ordine del giorno) per posta elettronica; a tal fine è stato identificato un account aziendale di posta elettronica dedicato.
Il coordinatore del GOM valuta la necessità di convocare altri specialisti "no core".
Per ciascun paziente sarà redatta una scheda sintetica che contiene le principali notizie cliniche e la decisione diagnostico-terapeutica adottata nel corso della riunione.

L'esito della valutazione multidisciplinare sarà comunicato al paziente in un incontro apposito (con modalità di visita ambulatoriale) dallo specialista (chirurgo, gastroenterologo, oncologo …) che ha presentato il caso al GOM; nel caso in cui il paziente sia stato riferito al GOM dal MMG o da specialista extra-aziendale, questi riceverà una relazione con l'esito della valutazione multidisciplinare e l'indicazione degli specialisti che la hanno condivisa.
Tutta la documentazione relativa agli incontri del GOM sarà archiviata e indicizzata (in formato elettronico) a cura del *case manager* in un server dedicato presso la UOC di Oncologia Medica.
Il *case manager*, sarà individuato preferenzialmente in un infermiere/data manager con competenze nella pratica clinico-assistenziale e con conoscenze sull'organizzazione dei servizi in ambito aziendale e regionale.

Epidemiologia e prevenzione dei tumori del colon-retto

I tumori del colon-retto rappresentano la terza neoplasia negli uomini (14%) e la seconda nelle donne (12%). La diffusione dei fattori di rischio (consumo di carni rosse e di insaccati, l'obesità, la ridotta attività fisica, l'eccessivo uso di alcolici ed il fumo), l'anticipazione diagnostica e l'aumento dell'età media della popolazione spiegano l'elevata incidenza di questo tumore in particolare nei paesi ad elevato tenore di vita.
Il trend temporale in termini di incidenza per gli uomini è passato da un andamento stabile fino alla metà degli anni '2000 ad una riduzione nel periodo 2007-2010 (-4,0%/anno), con una successiva stabilizzazione; anche nel sesso femminile è stata osservata una riduzione significativa dell'incidenza (-1%/anno nel periodo 2003-2018). Questi effetti sono associati all'attivazione dei programmi di screening.
Nel 2019 sono stati stimati 2200 nuovi casi di tumore del grosso intestino nei maschi e 1600 nelle donne. I confronti geografici nazionali mostrano nella macro-regione Sud/Isole una incidenza inferiore rispetto al Nord, sia nei maschi (-6%) che nelle femmine (-5%) (I numeri del Cancro in Italia, v 2019).
Nel 2016 sono stati osservati quasi 20.000 decessi per carcinoma del colon-retto (ISTAT), di cui il 54% negli uomini. La mortalità per questa patologia è in calo sia tra i maschi (-0,7%/anno) sia tra le femmine (-0,9%), con un gradiente decrescente Nord-Centro-Sud, che, tuttavia, si è ridotto negli ultimi anni.
Il carcinoma del colon-retto presenta complessivamente una prognosi favorevole rispetto a molti altri tumori solidi. La sopravvivenza a 5 anni in Italia oscilla fra il 58% e il 69% senza significative differenza di genere. Presenta valori elevati tra i pazienti giovani, passando dal 69% tra 15 e 44 anni al 54% tra gli anziani (75 +). Le Regioni meridionali presentano indici di sopravvivenza e 5 anni inferiori rispetto al Centro-Nord; in particolare in Campania la sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi nei casi incidenti nel quinquennio 2005-2009 è stata del 59% (I numeri del Cancro in Italia, v 2019).

In Campania, il carcinoma del colon-retto costituisce il terzo tumore più frequente nei maschi, rappresentando il 14% di tutte le neoplasie, mentre nelle femmine è al secondo posto per incidenza e costituisce il 13% di tutti i tumori. Nel 2015, in Campania, sono stati osservati 1544 decessi per carcinoma del colon-retto di cui il 51% negli uomini e 49% nelle donne (fonte ISTAT). Complessivamente, nella nostra Regione, la sopravvivenza a 5 anni è pari al 59%, inferiore rispetto a quanto riportato per le altre regioni italiane.

Lo **screening** per il tumore colon-rettale rivolto alla popolazione a rischio medio per età si è in grado di ridurre la mortalità cancro-correlata attraverso l'esecuzione di indagini mirate all'individuazione ed alla rimozione dei polipi e alla diagnosi precoce di carcinoma del colon-retto. Studi randomizzati hanno dimostrato che la ricerca del sangue occulto delle feci (SOF) e la rettosigmoidoscopia sono

due test di provata efficacia, capaci di ridurre la mortalità per CCR del 14% e del 28%, rispettivamente, rispetto a chi non esegue alcun test. In soggetti con positività del SOF e/o con lesioni polipoidi avanzate (cancro o adenomi ad alto rischio) al retto-sigma riscontrate alla rettosigmoidoscopia, è indicata l'esecuzione di una colonscopia totale come esame di approfondimento. E' dovere del medico di medicina generale (MMG), dell'oncologo e del gastrenterologo promuovere attivamente e consigliare l'adesione dei cittadini ai programmi di screening attivi in ciascuna regione ed ASL del territorio nazionale.
Nella Regione Campania è attualmente attivo un programma di screening che propone il SOF biennale a donne e uomini di età compresa tra i 50 e i 74 anni.

La diagnosi di tumore del colon o del retto: flusso delle attività

Il paziente può essere inviato al PDTA o al singolo specialista (gastroenterologo, endoscopista, chirurgo, oncologo) dal **MMG**; il riferimento al PDTA può avvenire anche da parte di uno **specialista** extra-aziendale.
Nel caso in cui il MMG individui autonomamente la presenza di criteri di alta predittività per sospetto di neoplasia del colon o del retto si consiglia di prescrivere direttamente la colonscopia. Si definiscono **criteri di alta predittività** la presenza di almeno 1 fra:

a. Soggetti di età ≥ 40 anni e < 60 anni con sanguinamento rettale associato ad alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) che persistono per 6 mesi.
b. Soggetti di ≥ 60 anni con sanguinamento rettale e/o alterazioni dell'alvo (comparsa di incontinenza e/o aumento della frequenza delle evacuazioni) persistenti da almeno 6 settimane.
c. Soggetti con una massa obiettivabile, localizzata nei quadranti addominali inferiori di destra, di sospetta pertinenza del grosso intestino indipendentemente dall'età.
d. Soggetti con una massa rettale endoluminale palpabile indipendentemente dall'età.
e. Uomini con riscontro di anemia sideropenia con valori emoglobinici ≤ 11 gr/100 mL, non giustificabile (es: nota microcitemia).
f. Donne in menopausa con valori emoglobinici ≤ 10 gr/100 mL non giustificabili in altro modo
g. Soggetto di qualunque età e sesso, con riscontro di sangue occulto fecale positivo
h. I soggetti a elevato rischio per familiarità (diagnosi di tumore del colon o retto in un parente di I grado di età < ai 50 anni, o in due familiari consanguinei di I grado), anche in assenza di sintomi significativi, devono essere inviati presso un ambulatorio di screening dei tumori eredo-familiari, per una valutazione del rischio e la programmazione degli accertamenti e delle misure di sorveglianza appropriati, 10 anni prima del caso indice.

La **colonscopia** è l'indagine diagnostica da preferire per la diagnosi del CRC. I principali criteri ed indicatori di qualità della pancolonscopia sono:

- Consenso informato
- Utilizzo di intervalli di sorveglianza post-polipectomia, post-resezione del CCR e dopo esame negativo in soggetti "*average risk*"
- Intervalli di sorveglianza nei pazienti affetti da Malattie Infiammatorie Croniche Intestinali (MICI)
- Utilizzo della sedazione

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

La diagnosi istologica, preliminare a qualsiasi decisione terapeutica, viene ottenuta mediante biopsia del sospetto tumore primitivo durante colonscopia/rettoscopia. In rari casi (per es. quando non è possibile raggiungere una lesione mediante endoscopia) può rendersi necessario un approccio chirurgico, se possibile in laparoscopia.
In caso di tumore primitivo a rischio di sanguinamento, di neoplasia primitiva sconosciuta, o di sospetta recidiva di pregressa neoplasia colo-rettale, il materiale sarà ottenuto da agobiopsia percutanea eco-guidata o TC-guidata di lesioni a distanza. Anche in questo caso si raccomanda il prelievo di una adeguata quantità di materiale, per consentire non solo da diagnosi standard, ma anche eventuali colorazioni immunoistochimiche e le dovute analisi di biologia molecolare.

La stadiazione dei tumori del colon e del retto

Esami di stadiazione per i tumori del colon

1) Anamnesi familiare oncologica: viene valutata la necessità di azioni di counseling oncogenetico in presenza dei seguenti criteri: diagnosi di poliposi familiare (FAP) o "poliposi attenuata" (AFAP); sospetto CRC ereditario non su poliposi (sindrome di Lynch o HNPCC)

2) Esame Obiettivo

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

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

5) Biochimica clinica: emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA

6) Ecografia epatica/addominale: non è prevista di routine per la stadiazione; può essere utile, su specifica richiesta del radiologo, per discriminare ipodensità dubbie alla TC (cisti/angiomi atipici vs secondarietà)

Esami di stadiazione per i tumori del retto

I punti 1, 3, 4, 5, 6 sono comuni al tumore del colon; esami specifici per i tumori del retto sono:

7) esplorazione rettale

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

9) rettoscopia con strumento rigido, con misurazione della distanza del margine anale

10) ecografia endorettale, a giudizio clinico nei tumori in stadio iniziale o se RM non eseguibile

Requisiti di base della **RMN** per la stadiazione dei tumori del retto: ad alto campo (1-1,5 Tesla); adeguata preparazione intestinale del paziente (clistere evacuativo); insufflazione di aria in ampolla prima dell'inizio dell'esame; acquisizione di sequenze multiplanari ponderate in T2 senza e con saturazione del grasso, T1 in condizioni di base e dopo infusione e.v. di mdc paramagnetico ed in diffusione; zona utile per le immagini ("Field of view", FOV) che comprenda le ali iliache e 3 cm dopo la sinfisi pubica.

La **refertazione della RMN pelvica** di stadiazione dei tumori del retto dovrebbe includere:

- Valutazione del tumore primitivo [Tessuto solido rettale; Organi/ Strutture limitrofe coinvolti; Spessore massimo sul piano assiale (mm); Estensione cranio-caudale (mm); Distanza di T da giunzione retto-anale (mm); Margine circonferenziale (distanza dalla fascia del mesoretto in mm); Massima estensione extramurale (mm); Distanza dagli elevatori (mm)];
- Valutazione dei linfonodi [n.ro e dimensioni dei linfonodi nel mesoretto di destra e di sinistra; N.ro e dimensioni dei linfonodi in sede inguinale o otturatoria];
- valutazione delle metastasi;
- giudizio sintetico finale: cT…. N…. M….

Dopo radio-chemioterapia neoadiuvante per carcinoma del retto il paziente deve essere ri-stadiato prima di programmare l'intervento chirurgico con:

- RM addome pelvi con e senza mezzo di contrasto
- ecografia endorettale, se indicata
- TC torace e addome completo con e senza mezzo di contrasto (se la precedente TC di stadiazione è antecedente a 90 giorni).
- CEA

Tali esami devono essere effettuati non prima di 6 settimane dalla conclusione del trattamento radioterapico.

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

Esami strumentali di approfondimento

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

- PET-TC con FDG (fluorodesossiglucosio): non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare. Può essere utile in casi selezionati:
    - valutazione di lesioni dubbie e/o presenza di metastasi occulte in pazienti con malattia secondaria potenzialmente resecabile da candidare a chirurgia
    - ricerca di sedi di recidiva occulta in paziente con persistente aumento del CEA e non chiara evidenza di malattia alla TC torace-addome completo con mezzo di contrasto
    - eventuali altri utilizzi di tale tecnologia vanno motivati e applicati preferibilmente nell'ambito di studi clinici

La Radio-Chemioterapia neoadiuvante per i tumori del retto

La radioterapia pre-operatoria viene effettuata con l'obiettivo di ridurre il tasso di recidiva locale, ridurre la massa del tumore primitivo (*downsizing*), aumentare la probabilità di resezione R0 delle neoplasie avanzate, preservare lo sfintere nelle neoplasie del retto basso.
La radioterapia a fasci esterni può essere eseguita mediante due differenti modalità:

1) *long course* RT: 25-28 frazioni da 1.8 Gy erogate in 5-6 settimane per un totale di dose di 45-50.4 Gy associata a trattamento chemioterapico concomitante con fluoropirimidina secondo uno dei seguenti schemi:

- Capecitabina 825 mg/mq mattina e sera durante tutta la durata della radioterapia
- 5Fluorouracile 225 mg/mq/die in infusione prolungata per tutta la durata della radioterapia

La chirurgia è prevista tra le 6 e le 8 settimane successive, fino ad un massimo di 10-12 settimane.
Indicazioni: neoplasie cT3-4 o cN+. Solo in casi selezionati e dopo valutazione collegiale può essere proposta a pazienti con neoplasia cT2N0 del retto basso (candidati a resezione addomino-perineale) nel tentativo di una preservazione dello sfintere.

2) *short course* RT: prevede 5 frazioni da 5.0 Gy di dose per un totale di 25 Gy. Questa modalità non prevede un uso concomitante di chemioterapia; la chirurgia viene eseguita entro 3-5 giorni dalla fine della radioterapia.
Indicazioni: se vi sono controindicazioni assolute alla chemioterapia o neoplasie rettali medio alte, cT3 senza coinvolgimento fascia mesorettale [estensione oltre la muscolare propria alla RMN inferiore a 5 mm (cT3a e cT3b) o 1-3 linfonodi clinicamente coinvolti (N1)]. Questa modalità di trattamento non ottiene "*downsizing*" del tumore e l'unico obiettivo è la riduzione delle recidive locali (equivalente in tal senso alla long-course ma con tempi totali di trattamento più brevi, minore tossicità acuta e minori costi).

Possono essere inoltre valutate, previa discussione collegiale, altre indicazioni per la radioterapia:

a) Radioterapia nella malattia inoperabile per estensione locoregionale (T4).

Trattamento combinato "long course" radiochemioterapico (schema medesimo alla neoadiuvante). Le dosi richieste per il controllo della malattia possono essere anche superiori ai 54 Gy, se tecnicamente possibili. Al termine i pazienti devono sempre essere rivalutati per un eventuale approccio chirurgico. Nella eventualità di un intervento chirurgico non radicale (margini di exeresi positivi) valutare la possibilità di una radioterapia intraoperatoria o un sovradosaggio su volumi limitati.

b) Radioterapia nella malattia iniziale (stadio I) dopo sola escissione locale:

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

Volumi di irradiazione

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

Tale volume include:

- L' intero mesoretto che comprende il tumore primitivo (con margini di 2-5 cm) e le stazioni linfonodali mesorettali; o Le stazioni linfonodali iliache interne e presacrali;
- Le stazioni linfonodali iliache esterne devono essere incluse solo in caso di infiltrazione degli organi pelvici anteriori; queste stazioni possono essere incluse anche in caso di coinvolgimento della linea dentata.
- Le stazioni linfonodali inguinali possono essere incluse in presenza di infiltrazione del canale anale sotto la linea dentata e/o in caso di infiltrazione del terzo inferiore della vagina;
- Le fosse ischiorettali vanno incluse solo se infiltrate o se i muscoli elevatori e sfinteri interni ed esterni sono coinvolti.
- Il canale anale se possibile va escluso nel caso di tumori medio alti. Nella eventualità che il tumore giunga alla giunzione anorettale 1 cm di canale anale va incluso. Se il tumore infiltra il canale anale e/o lo sfintere ed è prevista una resezione addomino-perineale il complesso sfinteriale va incluso nel volume di irradiazione;
- Nel trattamento post-chirurgico con resezione addomino-perineale secondo Miles il volume di irradiazione deve comprendere il perineo.

Organi a rischio

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

Posizionamento del paziente (Set up)

- Posizione prona. Nella eventualità che questa possa risultare scomoda e pertanto poco riproducibile preferire la posizione supina; vescica distesa;
- Raccomandabile l'utilizzo di sistemi che ottengono una dislocazione dell'intestino tenue (Belly Board).

Tecnica radioterapica

- L'unità di trattamento consigliata è un acceleratore lineare con fasci di fotoni di energia pari o superiore a 6MV
- La tecnica di irradiazione standard è la conformazionale 3D a 3 o 4 campi con eventuali modificatori di fascio. I fasci devono essere sagomati con collimatori multilamellari.

- L’irradiazione ad intensità modulata (IMRT) è una opzione, specie se con la tecnica conformazionale non si è in grado di ottenere una ottimale distribuzione della dose a livello degli organi sani limitrofi
- Il piano terapeutico deve riportare la dose al “Planning target volume” (PTV) secondo le norme ICRU e la dose assorbita dagli organi a rischio

Controindicazioni
Lo stato occlusivo viene considerato controindicazione assoluta al trattamento chemio-radioterapico preoperatorio. Controindicazioni relative al trattamento preoperatorio sono le malattie infiammatorie croniche dell’intestino, deficit del midollo emopoietico e problemi di *compliance* del paziente al trattamento radiante (per es. impossibilità a mantenere la posizione corretta).

Total Neoadjuvant Approach per i tumori del retto

Il tempo intercorso tra il termine della chemioradioterapia preoperatoria e l’inizio della chemioterapia adiuvante si aggira intorno ai 3-4 mesi, intervallo di tempo in cui le micrometastasi possono evolvere. Anticipare il timing della chemioterapia nel setting neoadiuvante ha l’obiettivo di ottenere un precoce effetto sulle micrometastasi e di migliorare la compliance al trattamento da parte di pazienti non ancora esposti alle tossicità della chemioradioterapia e agli esiti della TME. Questo approccio (chemioterapia di induzione) è relativamente frequente negli Stati Uniti e le linee guida NCCN lo annoverano tra le possibili opzioni terapeutiche.
Altra strategia per intensificare il trattamento neoadiuvante è far seguire alla chemioradioterapia un trattamento chemioterapico con oxaliplatino prima della TME (Chemioterapia di consolidamento).
Il limite principale dell’approccio che prevede la somministrazione della chemioterapia prima dell’intervento chirurgico consiste nell’elevato rischio di overtreatment e di tossicità aggiuntiva nei pazienti in cui non sarebbe indicato il trattamento con oxaliplatino in adiuvante (cT3 iniziale, N0).
Pertanto, nei pazienti con carcinoma del retto localmente avanzato la chemioterapia di induzione o di consolidamento con fluoropirimidina ed oxaliplatino potrebbe essere considerata un’opzione soprattutto per pazienti con fattori prognostici sfavorevoli (cT3c,d-T4, N+ o CRM+).
L’unico studio che ha confrontato le due strategie è uno studio tedesco randomizzato di fase II, in cui i due gruppi di pazienti hanno ricevuto 3 cicli di chemioterapia con lo schema FOLFOX prima della chemio-radioterapia (induzione) o dopo il completamento di questa e prima della chirurgia (consolidamento) (Fokas E et al, J Clin Oncol 2019). L’obiettivo principale di aumentare il tasso di risposte complete patologiche al 25% è stato raggiunto solo nel braccio della chemioterapia di consolidamento. La tossicità di grado 3-4 alla chemioradioterapia è stata inferiore nel braccio di consolidamento rispetto al braccio di induzione. Al momento non sono disponibili i dati sulla sopravvivenza.

La chirurgia del tumore primitivo

Valutazione anestesiologica
Per “valutazione anestesiologica” si intende il processo di approfondimento clinico e di previsione organizzativa, compiuto da specialisti e include la pianificazione di eventuali indagini diagnostiche e/o interventi terapeutici, la definizione della condotta anestesiologica, la previsione di eventuale terapia antalgica e la programmazione della gestione peri-operatoria del paziente. Parte integrante della valutazione anestesiologica è un'adeguata informazione del paziente con l’acquisizione del relativo consenso.
Un’accurata valutazione anestesiologica è raccomandata prima di ogni procedura diagnostico-terapeutica per la cui esecuzione è richiesta una prestazione anestesiologica.

La scelta e la condotta dell'atto anestesiologico sono di esclusiva competenza del medico anestesista, che decide la tecnica di anestesia e la preparazione alla procedura, in funzione della valutazione del rischio anestesiologico e della procedura programmata.
Sulla base della consultazione della documentazione clinica, delle indagini eseguite, dell'esame obiettivo e sulla raccolta dell'anamnesi, si devono considerare le opzioni possibili riguardo alla premedicazione, alla tecnica di anestesia e alla eventuale terapia antalgica, alla necessità di monitoraggio clinico-strumentale particolare durante la procedura e all'opportunità di assistenza specialistica al termine della procedura. L'anamnesi e l'esame obiettivo devono essere mirati ad evidenziare patologie e trattamenti farmacologici in atto o pregressi che possano interferire con le procedure anestesiologiche.
La richiesta di valutazione anestesiologica per procedura in elezione deve essere avanzata al medico anestesista con anticipo congruo rispetto all'esecuzione della procedura, al fine di consentire un approfondito esame e l'espletamento di ulteriori indagini diagnostiche, visite specialistiche o particolari modalità di preparazione del paziente.
Le principali indagini strumentali e visite specialistiche richieste prima dell'atto anestesiologico per la valutazione del rischio comprendono:

- Elettrocardiogramma (ECG)
- Valutazione cardiologica con eventuali test diagnostici invasivi e non-invasivi
- Radiografia del torace
- Valutazione pneumologica con eventuale prescrizione di test non-invasivi o invasivi, passivi o da sforzo, quali pulsossimetria, spirometria statica e dinamica, emogasanalisi arteriosa
- Esami ematochimici
- Test di gravidanza

Non vi sono evidenze in letteratura circa l'esistenza di una correlazione tra l'esecuzione delle suddette procedure diagnostiche e l'esito del paziente, pertanto la scelta delle indagini da effettuare per la valutazione del rischio in pazienti da sottoporre a procedura diagnostico-terapeutica in elezione deve tener conto, in ciascun caso, delle condizioni cliniche del paziente, del tipo di procedura e della realtà locale. Tale scelta spetta esclusivamente al medico anestesista, basandosi sulla valutazione clinica del paziente.
La valutazione anestesiologica si conclude con il giudizio di fattibilità della procedura, l'assegnazione del paziente ad una classe di rischio operatorio, quale la classificazione dell'ASA, i suggerimenti per la preparazione alla procedura proposta, la predisposizione di un programma sangue, la previsione di ricovero in area intensiva, il suggerimento del tipo di anestesia più idoneo per lo specifico paziente e procedura e la programmazione dei tempi di esecuzione della procedura stessa, oltre alla previsione di terapia antalgica post-intervento.

Classificazione ASA

La classificazione ASA nasce nel 1941 con il solo scopo di descrivere le condizioni preoperatorie del paziente al fine di confrontare tra loro popolazioni, farmaci e tecniche anestesiologiche. Nel 1961, è stara proposta l'attuale suddivisione in 5 classi adottata dall'American Society of Anesthesiology nel 1962: le classi 5 e 6 sono state sostituite con la lettera E di "emergenza"; la descrizione delle prime 4 classi diventa: 1) normal health; 2) mild; 3) severe, and 4) incapaciting systemic disease (buona salute, modesta, seria o grave malattia sistemica). Lo scopo in questa riedizione, che peraltro non riportava alcun esempio clinico, era sempre quello di migliorare la comunicazione e la possibilità di confrontare i risultati della ricerca. Fu chiaramente affermato che questa classificazione non rappresentava una stima né del rischio anestesiologico né del rischio operatorio in generale.
In realtà studi successivi dimostrarono esattamente il contrario e l'affermazione per cui "più malato è il paziente e maggiori probabilità ha di morire" è oggi documentata. Questa correlazione, tra l'altro, è maggiore per il rischio operatorio globale rispetto al solo rischio anestesiologico. Infatti la

classificazione ASA non tiene conto dei rischi connessi con l'ipertermia maligna, l'intubazione difficile o impossibile della trachea non prevedibile, un'emorragia incontrollabile. Uno dei pochi meccanismi di morte connessa all'anestesia, e correlata allo stato fisico, sembra essere il sovradosaggio di farmaci.
In attesa di sistemi in grado di fornire con maggiore precisione il rischio di morte, di complicanze e di incremento della degenza postoperatoria, ecc., la classificazione ASA resta, pur coi suoi limiti, un sistema che con una semplice croce su un numero ci dà un utile indice predittivo del rischio operatorio globale.

Trattamento chirurgico
La valutazione chirurgica iniziale comprende:
- Verifica corretta indicazione all'intervento,
- Anamnesi accurata
- Visita ed esame obiettivo
- Richiesta di indagini preoperatorie di routine
- Richiesta di esami specialistici
- Valutazione del rischio operatorio e anestesiologico
- Informazione del paziente sulla procedura che si intende eseguire e ottenimento del consenso scritto

Il chirurgo e l'anestesista rivalutano insieme il paziente con l'esito degli esami di routine previsti. Qualora si rendano necessari ulteriori accertamenti, questi saranno prescritti e il paziente sarà rivalutato successivamente prima dell'intervento chirurgico. Il consenso informato al paziente sarà proposto al momento della decisione del tipo di intervento, spiegando al paziente rischi e benefici, ed eventuali opzioni alternative di cura (ove presenti).
La Chirurgia del colon-retto deve essere eseguita da un chirurgo con elevata expertise nella gestione dei tumori colo-rettale esperto. L'approccio mini-invasivo (Laparoscopico/Robotico) è da preferire (può essere ritenuto il gold standard di trattamento) in quanto rispetta i principi della radicalità oncologica. Inoltre, i vantaggi della chirurgia mini-invasiva sono ormai noti: minor dolore, migliore funzionalità polmonare, riduzione dell'affaticamento, degenza ospedaliera più breve e migliore qualità della vita. Controindicazioni assolute alla chirurgia mini-invasiva per interventi sul colon-retto non esistono. Tutti i pazienti sono candidabili alla chirurgia mini-invasiva dopo attenta valutazione preoperatoria che consideri in toto lo stadio patologico e le comorbidità del singolo paziente.

L'intervento chirurgico per tumori colici può consistere in:
- **Emicolectomia destra** con legatura dei peduncoli vascolari ileocolico, colico destro, e del ramo destro della colica media;
- **Resezione del colon trasverso**, con legatura del peduncolo colico medio;
- **Emicolectomia sinistra**, con legatura dei peduncoli vascolari colici sinistro e sigmoidei ed anastomosi colorettale intraperitoneale;
- **Resezione colica segmentaria**, in caso di neoplasia colorettale con metastasi a distanza non resecabili o per adenomi cancerizzati ad indicazione chirurgica.

Il trattamento chirurgico delle neoplasie del retto extra-peritoneale deve prevedere l'escissione totale del mesoretto, la conservazione dell'innervazione simpatica e parasimpatica (*nerve sparing technique*) e l'ottenimento di margini di resezione distale e circonferenziale liberi da neoplasia.
Gli interventi chirurgici per il carcinoma del retto medio-basso sono:

- **Resezione anteriore**: il retto viene asportato fino al di sotto del polo caudale della neoplasia con tutto il mesoretto e la continuità ripristinata mediante una anastomosi colo-rettale meccanica.
- **Resezione del retto con colo-ano anastomosi**: il retto viene asportato completamente con tutto il mesoretto. La continuità digestiva viene ripristinata mediante una anastomosi colo-anale, manuale. Per entrambi gli interventi precedenti la ricostruzione della continuità digestiva può essere realizzata con o senza una neoampolla a J utilizzando il colon prossimale.
- **Resezione di retto per via addomino-perineale (intervento di Miles)**: vengono asportati in blocco per via combinata addominale e perineale il retto con il mesoretto, canale anale ed ano, ed eseguita una colostomia definitiva. Le indicazioni a questo intervento sono oggi limitate alle neoplasie che infiltrano il canale anale e l'apparato sfinterico. Un'ulteriore indicazione riguarda quei pazienti in cui ci si aspetta una pessima funzione intestinale e un grado di incontinenza fecale severa (es. pazienti anziani, radiochemiotrattati, con ipotonia sfinteriale). In questo caso l'approccio va discusso direttamente col paziente.

Nelle neoplasie del retto con stadiazione clinica cT1 (RM e/o ecografia endorettale) può essere considerata una resezione endoscopica. L'esito istologico di tale resezione va poi discusso in sede multidisciplinare, considerando l'atto oncologicamente curativo solo nel caso di tumore pT1 con infiltrazione della sottomucosa limitata al primo terzo (sm1). Nel caso invece di tumore pT1 sm2-3 o pT2 va considerata la radicalizzazione chirurgica.

I principi di una buona chirurgia del colon comprendono:
- Rimuovere il vaso arterioso principale che nutre la sede di malattia e tutto il drenaggio linfatico corrispondente. Legare l'arteria primaria all'origine assicura l'asportazione dei linfonodi apicali, che può comportare una prognosi migliore per il paziente.
- La lunghezza della porzione resecata è comunemente correlata alla vascolarizzazione del segmento stesso. Usualmente i margini liberi di resezione ritenuti adeguati sono 20 cm a monte della lesione e 5 cm a valle della lesione.

I principi di una buona chirurgia del retto comprendono:
- Integrità del mesoretto e della fascia mesorettale
- Assenza di patologia, anche microscopica, sul margine radiale circonferenzialmente
- Assenza di patologia, anche microscopica, sul margine distale, conservando almeno due centimetri di margine distale sano.

La conta linfonodale nella chirurgia colorettale deve comprendere almeno 12 linfonodi per assicurare una buona valutazione dello stadio tumorale.
Una valutazione preoperatoria in riunione multidisciplinare è indispensabile per valutare la necessità di eseguire una terapia neoadiuvante, in caso di cancro del retto.

Profilassi antibiotica: la chirurgia colorettale rappresenta un intervento "contaminato", gravato da un rischio infettivo del 6,4-15,2%. Scopo dell'antibiotico-profilassi è ridurre l'incidenza di infezione del sito chirurgico, gli schemi proposti sono:
- Cefazolina
- 2 g e.v. pre-operatoria
- 1 g e.v. dopo 4 ore
- No dose post-operatoria

In caso di allergia alla penicillina:

- Clindamicina
- 900 mg e.v. pre-operatoria;
- 600 mg dopo 4 h (durante l'intervento);
- + Gentamicina 5 mg/Kg preoperatoria (no dose intraoperatoria);
- No dosi post-operatorie

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

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

Il referto istologico

Nel CCR la diagnosi anatomo-patologica fornisce informazioni sulle caratteristiche morfologiche, biologiche e genetiche della neoplasia. Tali informazioni sono di fondamentale importanza nella pianificazione terapeutica, nel giudizio prognostico e nel monitoraggio delle terapie.
L'invio del campione operatorio chirurgico (COC) al laboratorio di Anatomia Patologica deve essere eseguito in modo tempestivo, accompagnato da una richiesta per esame istologico che deve includere: a) dati anagrafici; b) informazioni cliniche di interesse oncologico (familiarità, terapie neoadiuvanti, metastasi a distanza); c) identificazione di ciascuno dei campioni inviati; d) sede anatomica della neoplasia e) procedura chirurgica attuata.
L'esame macroscopico del COC include le caratteristiche della neoplasia, la valutazione del tratto intestinale non-neoplastico, la valutazione dei linfonodi presenti e quella dei tessuti periviscerali.
Sono riportate nella sezione macroscopica della diagnosi anatomo-patologica:

- Modalità di invio del campione (a fresco, sotto vuoto, fissato; campione giunto sezionato o non-sezionato);
- Procedura chirurgica adottata;
- Identificazione dei sub-siti anatomici presenti;
- Misurazione del campione;
- Descrizione e misurazione delle lesioni macroscopicamente visibili;
- Valutazione della superficie sierosa;
- Dilatazione o ostruzione del lume;
- Perforazione parietale (in sede neoplastica);

Nella fase di analisi macroscopica del COC, è utile la marcatura (inchiostro) dei margini di resezione, della superficie sierosa adiacente alla neoplasia, delle parti di intestino non rivestite da peritoneo. Nei carcinomi rettali va considerato il margine radiale del campione.

L'esame macroscopico dei carcinomi del colon comprende valutazione di sede, aspetto/dimensioni (in cm) della neoplasia, stato dei margini di resezione e della superficie sierosa:

- Sede: con annotazione della distanza da punti di repere anatomici;
- Aspetto: vegetante (polipoide o sessile), ulcerato, a placca, a anello/manicotto, stenosante, tipo linite plastica;
- Dimensione: diametro maggiore valutato sul versante luminale, profondità di infiltrazione parietale, rapporti con il piano sieroso e con altri organi e/o segmenti intestinali asportati;

- Margini di resezione: prossimale, distale, radiale, mesenteriale. È ritenuto sufficiente indicare la distanza della neoplasia dal margine di resezione (prossimale o distale) più prossimo alla neoplasia. Per i tratti colici non (completamente) peritonealizzati (cieco e colon ascendente) va valutata/misurata la distanza neoplasia<->margine privo di rivestimento sieroso. La definizione di margine circonferenziale fa riferimento ai margini non-peritonealizzati (non alla circonferenza del campione colico);
- Perforazione della parete in corrispondenza della neoplasia;
- Linfonodi regionali: Tutte le strutture linfonodali comprese nel COC vanno campionate per esame istologico. Il metodo di campionamento è diverso nelle varie realtà operative. Il metodo di acquisizione dei linfonodi va esplicitato nel referto e deve essere coerente con l'obiettivo di esame istologico di tutti i linfonodi asportati;

L'esame macroscopico include la descrizione del tratto colico non-neoplastico (lesioni infiammatorie, diverticoli, eventuali neoformazioni polipoidi) e ogni altro materiale inviato alla UO di Anatomia Patologica (esempio: resezione di metastasi epatiche).
Eventuali neoplasie sincrone devono essere descritte singolarmente.

L'esame macroscopico dei COC del retto deve inoltre comprendere la valutazione della localizzazione del tumore rispetto alla riflessione peritoneale e la distanza della neoplasia dal margine circonferenziale.

L'esame microscopico deve riportare:

- Istotipo del CCR (secondo la classificazione WHO 2010)
    - Adenocarcinoma non altrimenti specificato (NOS)
    - Adenocarcinoma mucinoso o colloide (con componente mucinosa >50% della neoplasia)
    - Adenocarcinoma a cellule ad anello con castone (con componente a cellule ad anello con castone >50% della neoplasia)
    - Adenocarcinoma serrato
    - Adenocarcinoma micro-papillare
    - Adenocarcinoma cribriforme-comedonico
    - Carcinoma midollare
    - Carcinoma squamoso
    - Carcinoma adenosquamoso
    - Carcinoma a cellule fusate
    - Carcinoma indifferenziato
    - Tumore neuroendocrino (NET G1/G2)
    - Carcinoma neuroendocrino (NEC piccole/grandi cellule)
    - Carcinoma misto adeno-neuroendocrino (MANEC)
- Grado di differenziazione (sec. WHO 2010)
- Profondità di infiltrazione della parete colica (sec. TNM-UICC 2009)
- Margini della exeresi chirurgica: prossimale, distale e radiale
    - Margine radiale: corrisponde al margine periferico costituito dai tessuti molli del tratto intestinale non rivestito da peritoneo (cieco, colon ascendente, colon discendente, retto). Per il colon trasverso corrisponde al margine di resezione del mesocolon.
    - Margine radiale/circonferenziale: valutazione della distanza minima fra fronte di avanzamento della neoplasia e superficie non rivestita da peritoneo (è di primaria importanza nelle neoplasie rettali in quanto condiziona il rischio di recidiva locale e/o

la prognosi). Il margine è considerato infiltrato se cellule tumorali sono presenti a distanza ≤1 mm dalla superficie non-peritonealizzata.

- Lo stato dei linfonodi regionali. Devono essere isolati/esaminati tutti i linfonodi presenti nel COC. Il referto deve espressamente riferire il numero dei linfonodi esaminati. Il TNM richiede valutazione istologica di almeno 12 linfonodi. Se i linfonodi non sono metastatici, ma il numero di linfonodi isolati è <12, la neoplasia va stadiata (TNM; VII edizione 2009) come pN0, ma va annotato che il numero di linfonodi esaminati è <12.
- La presenza di depositi tumorali satelliti. Sono aggregati cellulari o noduli neoplastici (visibili a occhio nudo o microscopicamente) localizzati nel tessuto fibroadiposo peri-colorettale, senza evidenza istologica di tessuto linfonodale residuo. Possono rappresentare: a) diffusione tumorale discontinua; b) invasione venosa con diffusione extra-vascolare (V1/2 sec TNM); iii) metastasi linfonodale "sostitutiva" (N1/2). Il TNM (VII edizione) considera come linfonodi metastatici (= pN1ci) i depositi tumorali satelliti a contorno liscio/rotondo localizzati nel tessuto fibroadiposo peri-colico/peri-rettale (anche in assenza di evidenza istologica di linfonodo residuo). I CCR pT1, pT2, pT3, pT4 privi di linfonodi metastastici, ma con depositi tumorali satelliti sono classificati pN1c.Nelle neoplasie rettali trattate con terapia neoadiuvante, i depositi tumorali satelliti sono considerati equivalenti a linfonodi metastatici.
- La presenza di invasione linfovascolare e/o perineurale
- La definizione del Tumor Regression Grade (TRG) (per le lesioni rettali extraperitoneali sottoposte a trattamento pre-operatorio)

Esistono diverse classificazioni, alcune delle quali tra loro speculari. E' quindi importante definire a quale ci si riferisce:

Grado (sec. Mandard)

- TRG 0: Non cellule tumorali residue
- TRG 1: Occasionali cellule tumorali residue con marcata fibrosi
- TRG 2: Marcata fibrosi con cellule tumorali sparse o in gruppi
- TRG 3: Abbondanti cellule tumorali con scarsa fibrosi
- TRG 4: Non regressione tumorale

Grado (sec. Dworack)

- TRG 0: assenza di regressione
- TRG 1: regressione minore: massa tumorale con fibrosi inferiore al 25% della massa
- TRG 2: Regressione moderata: fibrosi nel 26-50% della massa tumorale residua
- TRG 3: Buona regressione: fibrosi superiore al 50% della massa tumorale
- TRG 4: Regressione completa (assenza di cellule tumorali, solo massa fibrotica)

Stadiazione pTNM (VII edizione, 2009)

pT, Tumore Primitivo

- pTx Tumore primitivo non valutabile
- pT0 Nessuna evidenza di tumore primitivo
- pTis Carcinoma in situ (comprende le neoplasie intra-epiteliali e intra-mucose)
- pT1 Tumore che invade la sottomucosa
- pT2 Tumore che invade la muscolare propria
- pT3 Tumore che invade la sottosierosa o i tessuti pericolici o perirettali non peritonealizzati
- pT4 Tumore che invade direttamente altri organi o strutture o/e perfora il peritoneo viscerale

- pT4a Tumore che perfora il peritoneo viscerale
- pT4b Tumore che invade direttamente alti organi o strutture

pN, Linfonodi regionali

- pNx Linfonodi regionali non valutabili
- pN0 Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
- pN1 Metastasi in 1-3 linfonodi regionali
  - pN1a metastasi a 1 linfonodo regionale
  - pN1b metastasi a 2-3 linfonodi regionali
  - pN1c deposito/i tumorale/i, cioè tumori satelliti nella sottosierosa o nel tessuto molle pericolico o perirettale non peritonealizzato senza metastasi nei linfonodi regionali
- pN2 metastasi in 4 o più linfonodi regionali
  - pN2a metastasi in 4-6 linfonodi regionali
  - pN2b metastasi in 7 o più linfonodi regionali

pM, Metastasi a distanza

- pM0 Assenza di metastasi a distanza
- pM1 Presenza di metastasi a carico di uno (M1a) o più organi o peritoneo (M1b)

Profiling molecolare

Per i pazienti con malattia metastatica deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene KRAS. Se non si rilevano mutazioni, deve essere valutato lo stato mutazionale degli esoni 2, 3 e 4 del gene NRAS. Deve essere valutato lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene BRAF, ed in particolar modo la mutazione V600E. La presenza di tali mutazioni comporta l'inefficacia delle terapie con farmaci anti-EGFR.
La determinazione dei biomarcatori predittivi di risposta a trattamento può essere effettuato sia sul tumore primitivo sia sulla metastasi, tenendo tuttavia conto di possibili discordanze, riportate in letteratura principalmente per le localizzazioni polmonari e linfonodali. È riportata invece una elevata concordanza dello stato mutazionale di RAS tra tumore primitivo e metastasi epatiche. La discordanza tra tumore primitivo e metastasi può essere maggiore nei pazienti con metastasi metacrone rispetto alle sincrone, soprattutto in caso di trattamento con farmaci anti-EGFR. In questi pazienti una rivalutazione dello stato di RAS potrebbe rivelare modifiche del profilo mutazionale.
Il referto molecolare utilizza un formato diagnostico standard firmato dall'anatomopatologo/biologo molecolare che ha la responsabilità della procedura diagnostica.
Il referto deve includere:

- Specifiche sul materiale utilizzato per l'analisi (percentuale delle cellule tumorali presente nel campione testato).
- Metodo di esecuzione dell'analisi.
- I risultati del test relativamente allo stato mutazionale eseguito, con specificazione del tipo di mutazione nucleotidica e aminoacidica eventualmente rilevata.

I centri coinvolti nella refertazione molecolare devono essere certificati da accreditamento nazionale (controlli di qualità AIOM-SIAPEC per geni *KRAS, BRAF*).

Lo screening molecolare dei CCR insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI) del tumore. Il test molecolare per MSI può essere sostituito dal test immunoistochimico di espressione delle quattro proteine principali del sistema del *mismatch repair* del DNA (i.e. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2). In presenza di alterazioni in MLH1 e/o PMS2, il tumore deve essere ulteriormente caratterizzato per lo stato mutazionale dell'esone 15 del gene BRAF per differenziare le forme ereditarie (BRAF wild-type) da quelle sporadiche (BRAF mutato).
La presenza di MSI individua sottogruppi molecolari a prognosi migliore. La determinazione dello status MSI dovrebbe sempre essere eseguita in pazienti con età <50 anni ed in tutti i CCR in Stadio II qualora vi sia incerta indicazione a monoterapia adiuvante a base di 5-FU.

La chemioterapia adiuvante nei tumori del colon

Dopo l'intervento chirurgico, il paziente verrà sottoposto ad una nuova visita oncologica per decidere il proseguo terapeutico sulla base della diagnosi istopatologica (pTNM).

- **Stadio I o stadio II senza fattori prognostici sfavorevoli:** non indicata; il paziente proseguirà soltanto con visite di follow up;

- **Stadio II con fattori prognostici sfavorevoli** (T4, grading tumorale G3, presentazione clinica con occlusione/perforazione intestinale, presenza di invasione linfovascolare e/o perineurale, numero di linfonodi esaminati < 12): può essere considerato un trattamento adiuvante con fluoropirimidina (+/- oxaliplatino) previa discussione con il paziente in merito all'entità del beneficio clinico;

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

La chemioterapia deve essere iniziata preferenzialmente entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico, per una durata complessiva di 3-6 mesi, sulla base dello stadio di malattia e delle indicazioni emerse dallo studio TOSCA (Sobrero A et al, J Clin Oncol 2018) e dalla metanalisi IDEA (Grothey A, N Engl J Med 2018).
Sia lo studio italiano che la metanalisi dei sei studi internazionali che hanno confrontato la durata standard della chemioterapia adiuvante (6 mesi) verso la durata inferiore (3 mesi) hanno formalmente fallito nel dimostrare la non inferiorità statistica dei 3 mesi nei confronti dei 6 mesi. Tuttavia, nei pazienti trattati con fluoropirimidina orale l'efficacia si è dimostrata sostanzialmente spvrapponibile. Inoltre, nei pazienti in stadio III-basso rischio (pT1-3N1) la differenza assoluta era limitatissima (0.2% in DFS a 3 anni), mentre tale differenza dei pazienti con malattia allo stadio III-alto rischio (pT4 o pN2) era più consistente (1.7%).
Pertanto, benchè la durata di 3 mesi non possa essere definita "standard", può essere adottata nei pazienti stadio pT1-3/N1, soprattutto quando la scelta della fluororpirimidina ricade sulla capecitabina.
I regimi chemioterapici raccomandati sono:

- ***XELOX***: oxaliplatino 130 mg/m² giorno 1 + capecitabina 1000 mg/m² per 2/die per 14 giorni ogni 21 giorni per 4-8 cicli;
- ***mFOLFOX-6***: oxaliplatino 85 mg/m² giorno 1 + 5-fluorouracile (5-FU) bolo ev 400 mg/m² giorno 1 + 5-fluorouracile in infusione continua di 46 ore 2400 mg/m² ogni 14 giorni per 6-12 cicli (indicato soprattutto nei casi in cui vi siano controindicazioni alla somministrazione orale);
- ***Capecitabina in monoterapia***: 1250 mg/m² per 2/die per 14 giorni ogni 21 giorni per 8 cicli (in pazienti anziani o negli stadi II ad alto rischio in cui non si ritenga indicata una terapia di combinazione).

In considerazione della pari efficacia, della minore incidenza di neutropenia febbrile e della maggiore convenienza (minor numero di accessi in DH e assenza di necessità di posizionare un catetere venoso centrale), lo schema di scelta per la terapia di combinazione potrebbe essere rappresentato da XELOX.
In previsione dell'inizio della terapia adiuvante si raccomanda una attenta valutazione delle condizioni cliniche e delle comorbidità del paziente, la prescrizione di esami ematochimici (comprensivi di test di funzionalità epatica e renale) e di una valutazione cardiologica con ecocardiogramma ed ECG.
Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo. Al termine del trattamento, il paziente proseguirà con le visite di controllo (vedi follow up).

La chemioterapia adiuvante nei tumori del retto

L'impiego della chemioterapia adiuvante dopo radio-chemioterapia pre-operatoria e intervento radicale secondo la tecnica TME è oggetto di dibattito, in quanto alcune metanalisi ne hanno indicato un beneficio ridottissimo in termini di sopravvivenza. Le linee guida della AION raccomandano una durata complessiva della chemioterapia per i pazienti con diagnosi di tumore del retto in stadio localmente avanzato di 6 mesi, inclusa la durata della chemio concomitante alla radioterapia.
Nei pazienti che dopo la chemio-radioterapia ottengono una risposta completa patologica (ypT0ypN0) la chemioterapia post-operatoria può essere omessa.
Nei pazienti con risposta sub-ottimale alla chemio-radioterapia (ypT3-4 o ypN+) alla fluoropirimidina può essere aggiunto anche l'oxaliplatino.

Il trattamento dei tumori in stadio metastatico

La scelta del trattamento del paziente con tumore colon-rettale metastatico deve tener conto di:

- caratteristiche del paziente (condizioni generali, età, comorbilità);
- caratteristiche della malattia (primitivo in sede sintomatico vs asintomatico, malattia aggressiva vs malattia indolente, malattia resecabile vs potenzialmente resecabile vs malattia non resecabile);
- esito delle analisi mutazionali. Queste ultime, oltre a caratterizzare la neoplasia dal punto di vista biologico, sono fondamentali nella scelta dei farmaci biologici da associare alla chemioterapia (anticorpi monoclonali anti-EGFR nei pazienti *RAS* wild-type e *BRAF* wild-type, ed anti-VEGF), anche nell'ambito di protocolli sperimentali.

Possono essere identificati tre scenari:

1. **malattia metastatica resecabile radicalmente, a basso rischio (tutti i seguenti: metacrona, $\leq$ 2 segmenti, CEA <200 ng/ml, primitivo pN0)**: è possibile soprassedere alla somministrazione di chemioterapia ed effettuare una resezione chirurgica in prima battuta, secondo giudizio clinico e discussione multidisciplinare.
2. **malattia metastatica resecabile radicalmente, a alto rischio (almeno uno dei seguenti: sincrona, 3-4 segmenti, CEA $\geq$200 ng/ml, primitivo pN+)**: può essere proposta una chemioterapia perioperatoria con **mFOLFOX6** per 3 mesi prima e 3 mesi dopo l'intervento chirurgico oppure una chemioterapia adiuvante con mFOLFOX6 per 6 mesi dopo l'intervento, secondo giudizio clinico e discussione multidisciplinare.
3. **malattia non resecabile radicalmente in prima battuta**: l'obiettivo del trattamento sistemico è quello di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia,

migliorare la qualità di vita e prolungare la sopravvivenza, ed in taluni casi di ottenere una resezione secondaria delle metastasi.

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

- inizio immediato della chemioterapia (primitivo asintomatico)
- resezione chirurgica (sanguinamento o ostruzione)
- colostomia derivativa (ostruzione)
- posizionamento di stent metallico autoespandibile (SEMS, ostruzione).

La scelta sul tipo di palliazione dei sintomi legati al tumore primitivo va discussa in ambito multidisciplinare anche in relazione al tipo di trattamento previsto (soprattutto se si prevede utilizzo di farmaci antiangiogenetici).

In funzione del quadro di malattia, le modalità di somministrazione dei trattamenti ed una più facile gestione in caso di supporto endovenoso domiciliare, viene proposto ai pazienti con malattia avanzata, il posizionamento di un accesso venoso centrale tipo port-a-cath o picc (peripherally inserted central catheter).

Gli schemi di scelta nella **prima linea** prevedono una schedula di chemioterapia, generalmente una doppietta o tripletta, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base al profilo mutazionale fra quelli di seguito riportati:

- **FOLFOX 6 modificato** (oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, acido levofolinico 200 mg/m2 e 5FU bolo ev 400 mg/m2 giorno 1, 5FU 2400 mg/m2 in ic per 46 ore) in associazione a **bevacizumab** 5 mg/kg, in assenza di controindicazioni all'anti-VEGF, ogni 14 giorni;
- **FOLFOX 6 modificato** (oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, acido levofolinico 200 mg/m2 e 5FU bolo ev 400 mg/m2 giorno 1, 5FU 2400 mg/m2 in ic per 46 ore) in associazione a **panitumumab** 6 mg/kg, ogni 14 giorni oppure in associazione a **cetuximab** (400 mg/m2 giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m2 giorno 8 del primo ciclo e dosi successive), ogni 14 giorni;
- **XELOX** (oxaliplatino ev 130 mg/m2 giorno 1 e capecitabina per os 2000 mg/m2 bid per 14 giorni) in associazione a **bevacizumab** 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni;
- **FOLFIRI** (irinotecan 180 mg/m2, acido levofolinico 200 mg/m2 e 5FU bolo 400 mg/m2, 5FU 2400 mg/m2 ic 46 ore in associazione a **bevacizumab** 5 mg/kg, ogni 14 giorni;
- **FOLFIRI** ogni 14 giorni in associazione a **cetuximab** (400 mg/m2 giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m2 giorno 8 del primo ciclo) o **panitumumab** (6mg/kg) ogni 14 giorni;
- **FOLFOXIRI** (oxaliplatino ev 85 mg/m2 giorno 1, irinotecan ev 150 mg/m2 giorno 1, 5FU 3200 mg/m2 giorno 1 ic 46 ore) in associazione a **bevacizumab** 5mg/kg, ogni 14 giorni;
- **capecitabina** 2500 mg/m2 bid per 14 giorni, in particolare nei pazienti anziani o "fragili", se possibile in associazione a **bevacizumab** 7.5 mg/kg, ogni 21 giorni.

Indipendentemente dal tipo di schedula adottata, il giorno 1 di ciascun ciclo è prevista una visita ambulatoriale di controllo comprensiva di prelievo ematochimico, valutazione clinica con registrazione degli eventi avversi ed esame obiettivo. Dopo 4-6 cicli di trattamento saranno ripetuti ematochimica completa con marcatori tumorali ed una TAC di rivalutazione Torace/Addome con mezzo di contrasto in base alla quale si deciderà il proseguo del trattamento secondo l'entità della risposta e della tolleranza. La chemioterapia verrà generalmente eseguita per un massimo di 6 mesi, oltre ai quali, a seconda dei casi, il trattamento può essere proseguito con una terapia "depotenziata"

di mantenimento generalmente costituita dall'anticorpo monoclonale con la sola fluoropirimidina (combinazioni con bevacizumab). Nel caso di trattamento in combinazione con anti-EGFR il ruolo del mantenimento non è ancora ben stabilito, ma la chemioterapia può comunque essere sospesa in caso di tossicità significativa mantenendo l'anticorpo fino a progressione (come da scheda tecnica).

In caso di progressione alla prima linea di terapia, se le condizioni cliniche lo consentono, il trattamento d'elezione è rappresentato dalla somministrazione di una doppietta di chemioterapia in associazione eventualmente ad un anticorpo monoclonale in base a comorbidità e profilo di tossicità, trattamento sistemico somministrato in prima linea, istologia e profilo mutazionale di RAS e BRAF.
Il trattamento di scelta per la **seconda linea** può essere rappresentato dalla chemioterapia (fluoropirimidine +/- irinotecan od oxaliplatino, a seconda di quanto già eseguito in I linea) in associazione ad un anticorpo monoclonale. In II linea i pazienti potranno infatti ricevere un anticorpo anti-VEGF (bevacizumab o aflibercept) sino a progressione o tossicità intollerabile, indipendentemente dall'aver già ricevuto o meno bevacizumab in prima linea. Inoltre, se non l'avessero già ricevuto durante il trattamento di prima linea e se privi di mutazione di RAS, potranno ricevere in II e III linea di trattamento un anticorpo anti-EGFR (cetuximab o panitumumab), sino a progressione o tossicità inaccettabile.

In **terza linea** od oltre sono attualmente disponibili regorafenib e il TAS-102 (trifuridina/tipiracil); in casi opportunamente selezionati è possibile considerare il *rechallenge* con il regime di combinazione che aveva precedentemente determinato un beneficio, tenendo conto della profondità della risposta ottenuta, della sua durata ed in assenza di controindicazioni.

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

Approcci loco-regionali palliativi

Nella malattia avanzata, disponiamo attualmente di diversi trattamenti loco-regionali con intento palliativo. In casi selezionati e dopo discussione multidisciplinare del singolo caso, essi possono essere eseguiti in associazione o successivamente ai trattamenti standard.
Pazienti con malattia epatica non operabile/resecabile possono essere candidati a trattamenti locoregionali qualora presentino i seguenti criteri:
- resistenza alle terapie sistemiche standard
- malattia prevalente epatica (> 80% del carico tumorale localizzato al fegato)
- percentuale stimata di coinvolgimento epatico non superiore al 50%.

Essi comprendono:

- termoablazione percutanea eco-guidata (radiofrequenza o microonde): può essere utilizzata per l'ablazione di lesioni, generalmente a livello epatico, fino ad un massimo di 3 e con diametro inferiore ai 3 cm;

- chemioembolizzazione (DEBIRI): l'infusione intra-arteriosa di irinotecan, eseguita in regime di ricovero di DH, può essere utilizzata con successo in casi selezionati di pazienti pluritrattati e con metastasi limitate al fegato. Ad un mese circa dalla procedura sarà eseguita una rivalutazione radiologica e, in caso di risposta o stabilità di malattia, il trattamento potrà essere ripetuto;

- radioterapia stereotassica: di possibile utilizzo nella malattia oligo-metastatica epatica, polmonare e linfonodale, permette di indirizzare in una o poche frazioni una dose elevata di radiazioni ionizzanti direttamente su un definito volume tumorale;

Un trattamento radioterapico convenzionale può essere considerato per il controllo della sintomatologia correlata alle localizzazioni metastatiche ossee, polmonari, pelviche o cerebrali.

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

Pazienti anziani o "fragili"
Pazienti anziani o con comorbilità significative hanno una minor probabilità di trarre beneficio dal trattamento e una maggior probabilità che la chemioterapia possa portare ad un peggioramento della loro qualità di vita. In questi casi è possibile scegliere un trattamento monochemioterapico con fluoropirimidina eventualmente combinata ad anticorpo monoclonale (tipo bevacizumab), una monoterapia con anti-EGFR limitatamente ai pazienti con malattia all-RAS e B-RAF wild-type, o decidere di astenersi dal trattamento chemioterapico e cercare di impostare il miglior trattamento palliativo possibile. In tal senso, per i pazienti di età superiore ai 70 anni, alla prima visita in oncologia, viene proposta una **Valutazione Geriatrica Multidimensionale** (VGM), attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alle comorbidità associate

Il ruolo della chirurgia delle metastasi
La resezione chirurgica delle metastasi va discussa in ambito multidisciplinare.
Vanno valutate per la chirurgia le metastasi a livello epatico, polmonare, ovarico e la sede primitiva di malattia (qualora non precedentemente rimossa). Anche la recidiva pelvica può essere considerata un'indicazione chirurgica, se unica sede di malattia e potenzialmente resecabile R0 preceduta o meno da chemioradioterapia.
La metastasectomia R0 rappresenta attualmente l'unico mezzo terapeutico curativo nei pazienti con CRC metastatico.

A) **Metastasi epatiche** *(si veda PDTA pazienti affetti da metastasi epatiche da adenocarcinoma colorettale)*

- Metastasi sincrone:

- Pazienti con malattia resecabile: se al momento della resezione intestinale il paziente presenta una malattia metastatica epatica limitata, suscettibile di resezione "wedge" di noduli epatici o al massimo di una bisegmentectomia, è preferibile che si proceda con un intervento simultaneo. Per assicurarsi che non rimangano in sede grossi residui di malattia epatica, la valutazione dell'estensione delle metastasi dovrebbe includere una ecografia intraoperatoria e un'attenta palpazione intraoperatoria bimanuale del fegato prima della resezione. La rimozione delle metastasi epatiche può procedere solo se sono presenti le seguenti condizioni:

a) Alla resezione colica vi è stata minima contaminazione o una minima perdita di sangue
b) Le condizioni mediche del paziente permettono di unire le due procedure
c) La resezione può essere effettuata con un margine sano
d) L'incisione è appropriata per resezione epatica
e) Il chirurgo ha la dovuta esperienza di resezioni epatiche.

- Pazienti con malattia potenzialmente resecabile (border-line): se il primitivo è sintomatico è necessario un intervento chirurgico o endoscopico palliativo a cui seguirà il trattamento più appropriato chemioterapico o chemio-radioterapico e/o chirurgico. Se il primitivo non è sintomatico il paziente sarà avviato a valutazione per trattamento chemioterapico o chemio-radioterapico e successiva rivalutazione chirurgica.

- Metastasi metacrone:

- Pazienti con malattia resecabile: intervento chirurgico radicale e/o terapia medica perioperatoria.

- Pazienti con malattia non resecabile ma border-line: uso di terapie ad alta percentuale di risposta per "convertire" la malattia a resecabile (conversion therapy).

Nella malattia secondaria epatica la resecabilità non è più determinata dalla quantità di malattia da resecare bensì dalla quantità di fegato funzionante residuo dopo la resezione. Il margine di resezione anche se millimetrico è fattore prognostico favorevole. È d'obbligo l'impiego routinario dell'ecografia epatica intra-operatoria. L'approccio laparoscopico, specie per sedi favorevoli, è fattibile.
La chirurgia delle metastasi va intrapresa non appena possibile, sospendendo il trattamento non appena la malattia risulti resecabile poiché la sua prosecuzione espone il paziente a rischi di tossicità epatica e a rischi operatori ed inoltre una remissione completa strumentale può compromettere l'individuazione della sede di resezione da parte del chirurgo.

B) Metastasi polmonari

La resezione chirurgica delle metastasi polmonari può rappresentare una ragionevole opzione con intento curativo, sia se costituiscono l'unica sede di secondarietà sia in casi altamente selezionati se concomitano altre sedi di metastasi, (purchè anche esse siano resecabili/trattabili con intento curativo), nell'ottica di un approccio multidisciplinare e previa discussione collegiale.
La sopravvivenza globale a 5 anni dopo metastasectomia varia dal 25 al 40% in una piccola casistica. I risultati del Registro Internazionale delle Metastasi Polmonari mostra che fra 653 pazienti trattati con chirurgia radicale la sopravvivenza globale è stata del 37% a 5 anni e del 22% a 10 anni con una sopravvivenza media di 41 mesi. In un'analisi multivariata l'intervallo libero da malattia (> o < di 36 mesi) ed il numero di metastasi (singolo verso multiplo) sono risultati essere fattori prognostici indipendenti.

Indicazioni alla chirurgia delle metastasi polmonari

In merito alla resecabilità si definisce quanto segue:

- **metastasi singola**: resecabile purchè non imponga una pneumonectomia
- **metastasi multiple (<10)**:
    - unilaterali: resecabili purchè non impongano una pneumonectomia

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

In merito al timing della chirurgia si definisce quanto segue:

- **Metastasi polmonari sincrone**: il primo approccio dovrebbe essere chemioterapico; se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile è possibile considerare l'opzione chirurgica.
- **Metastasi polmonari metacrone**:
    - singola: chirurgia, seguita da controlli (se ricevuta ChT adiuvante dopo resezione del primitivo) o secguita da ChT con FOLFOX/XELOX (se non ricevuta ChT adiuvante dopo resezione del primitivo)
    - multiple: chemioterapia di combinazione secondo pratica clinica, se risposta parziale o stabilità di malattia a 3 mesi e malattia resecabile chirurgia

Nella chirurgia delle metastasi, l'obiettivo della resezione è l'asportazione di tutto il carico di malattia presente pur prediligendo la preservazione della maggior quantità di parenchima polmonare per rendere possibile un'ulteriore resezione in futuro, in caso di recidiva locale.
E' inoltre ormai consolidata l'associazione della resezione parenchimale alla linfoadenectomia sistematica in quanto la presenza di un coinvolgimento linfonodale è attestato come fattore prognostico negativo e poiché sia la TAC che la PET presentano ancora una bassa sensibilità nella rilevazione di malattia mediastinica, la stadiazione chirurgica rimane necessaria.
Per le forme periferiche la resezione a cuneo o atipica è la procedura di scelta mentre i tumori più grandi o localizzati centralmente possono richiedere il ricorso a resezioni anatomiche come le segmentectomie (da prediligere se fattibili) o le lobectomie. Il ricorso a resezioni più estese come la bilobectomia e soprattutto la pneumonectomia deve essere considerato in casi eccezionali, quando risultano non praticabili tecniche di broncoplastica/angioplastica. Resezioni estese comprendenti parete toracica, diaframma, pericardio, atrio o vena cava possono essere eseguite in casi selezionati dopo discussione multidisciplinare.
In alcuni casi, l'uso del laser fornisce la possibilità eseguire l'escissione di molteplici lesioni metastatiche anche centrali garantendo un maggior risparmio di parenchima polmonare rispetto alle tecniche tradizionali.

Il Follow-up

Nei pazienti con neoplasia colon-rettale sottoposti a trattamento curativo con chirurgia o ad approccio multimodale (radioterapia e/o chemioterapia, chirurgia) è indicato un follow-up oncologico. Poiché circa l'80% delle ricadute di malattia avviene entro i 3 anni dalla chirurgia e il 95% entro i 5 anni, la durata complessiva del programma di follow-up dovrà essere di 5 anni e le tempistiche dei controlli dovranno essere ogni 4-6 mesi per i primi 3 anni e ogni 6 mesi nei due anni successivi.

Di seguito sono riportate le principali indicazioni per il follow-up *(Linee Guida AIOM 2018)*:

- Nei pazienti in **stadio TNM I**, in considerazione del rischio di ricaduta estremamente limitato (oltre il 95% dei casi è destinato alla guarigione con la sola chirurgia), è ragionevole attuare una sorveglianza con soli esami endoscopici o al massimo in casi particolari con una TAC torace e addome con mezzo di contrasto annuale nei primi tre anni.

- Nei pazienti in **stadio TNM II e III** dovrebbe essere eseguita un esame clinico, una TAC torace e addome con mezzo di contrasto e la valutazione del CEA ogni 4-6 mesi nei primi tre anni e ogni 6-12 mesi nei due anni successivi in funzione dell'entità del rischio di ricaduta.
- Nei pazienti sottoposti a chirurgia per la **malattia metastatica** il follow-up dovrebbe essere eseguito con un esame clinico, una TAC torace e addome con mezzo di contrasto e valutazione del CEA ogni 3-6 mesi per i primi 2 anni e successivamente ogni 6-12 mesi fino al quinto anno.
- La colonscopia totale dovrebbe essere eseguita entro 6-8 mesi dall'intervento nei pazienti senza uno studio preoperatorio, altrimenti dopo 1 anno dall'intervento. Successivamente, in caso di intestino indenne da lesioni (assenza di polipi), dovrebbe essere eseguita dopo 3 anni e, se confermata l'assenza di lesioni, dopo ulteriori 5 anni.
- Non vi è indicazione all'uso della PET con FDG nei programmi di follow-up, se non come metodica di secondo livello nei casi dubbi.

All. 1 Schemi di chemioterapia per i carcinomi del colon e retto (prospetto riassuntivo)

A) Trattamento neoadiuvante dei tumori del retto

stadio	chemioterapia	radioterapia
cT3-4 o cN+	**Capecitabina** 825 mg/m² bid per tutta la durata della RT (dose anziano: 650 mg/m² bid) **oppure** **5-fluorouracile** 225 mg/m²/die ic protratta per tutta la durata della RT	45-50.4 Gy in 25/28 frazioni da 180 cGy
	A seguire: chirurgia dopo 6-8 settimane dal termine della RT	

B) Trattamento adiuvante dei tumori del colon

Stadio II ad alto rischio		**Capecitabina in monoterapia** 2500 mg/m² per os g 1-14 q21 per 8 cicli	
		XELOX Oxaliplatino 130 mg/m² ev g1 e Capecitabina 2000 mg/m² per os gg 1-14	q21 per 4-8 cicli
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/m² ev g1, 5-FU 400 mg/m² ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/m² ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/m² ev g1	q14 per 6-12 cicli
		XELOX Oxaliplatino 130 mg/m² ev g1 e	q21 per 4-8 cicli

Stadio III		Capecitabina 2000 mg/m² per os gg 1-14	
		mFOLFOX6 Oxaliplatino 85 mg/m² ev g1, 5-FU 400 mg/m² ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/m² ev in i.c. di 46 h g1 e Acido folinico 200 mg/m² ev g1	q14 per 6-12 cicli
	Pazienti vulnerabili o controindicazioni ad oxaliplatino	**Capecitabina in monoterapia** 2500 mg/m² per os g 1-14 q21 per 8 cicli	

C) Trattamento della malattia metastatica

Opzioni di 1^ linea

RAS/B-RAF wild-type	RAS mutati	B-RAF mutati
FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m² ev g1 (carico), poi 250 mg/m² ev q7	**FOLFIRI o mFOLFOX6 o FOLFOXIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14	**FOLFIRI o mFOLFOX6 o FOLFOXIRI +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14
FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev g1 q14	**XELOX +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21	**XELOX +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21
FOLFIRI o mFOLFOX6 o FOLFOXIRI +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14		
XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21		
Pz anziano o fragile: **Capecitabina +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21 **HD FUFA +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14	**Pz anziano o fragile:** **Capecitabina +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21 **HD FUFA +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14	

Opzioni di 2^ linea

RAS/B-RAF wild-type	RAS mutati	B-RAF mutati
FOLFIRI +/- Cetuximab Cetuximab 400 mg/m² ev g1, poi 250 mg/m² ev q7	**FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14	**FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14
	FOLFIRI +/- aflibercept Aflibercept 4 mg/kg g1 q14	**FOLFIRI +/- aflibercept** Aflibercept 4 mg/kg g1 q14
FOLFIRI +/- Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev g1 q14	**XELOX +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21	**XELOX +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21
FOLFIRI o mFOLFOX6 +/- Bevacizumab Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14		
XELOX +/- Bevacizumab Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21		
FOLFIRI +/- aflibercept Aflibercept 4 mg/kg g1 q14		
Pz anziano o fragile: **Capecitabina +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21 **HD FUFA +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14	**Pz anziano o fragile:** **Capecitabina +/- Bevacizumab** Bevacizumab 7,5 mg/kg g1 q21 **HD FUFA +/- Bevacizumab** Bevacizumab 5 mg/kg g1 q14	

Opzioni di 3^ linea e successive

RAS/B-RAF wild-type	RAS/B-RAF mutati
Cetuximab +/- irinotecano Cetuximab 400 mg/m² ev g1, poi 250 mg/m²/sett Irinotecano 180 mg/m² g1 q14	**Regorafenib** 160 mg/die g1-21 q28
Panitumumab Panitumumab 6 mg/kg ev g1 q14	**TAS-102** 35 mg/m² g1-5,8-12 q28
Regorafenib 160 mg/die g1-21 q28	
TAS-102 35 mg/m² bid g1-5,8-12 q28	

Descrizione delle Schedule di chemioterapia

XELOX
Oxaliplatino 130 mg/m² g1 e
Capecitabina 2000 mg/m² gg 1-14 } q21

mFOLFOX6
Oxaliplatino 85 mg/m² ev g1,
5-FU 400 mg/m² ev in bolo g1,
5FU 2400 mg/m² in i.c. di 46 h g1 e
L-Leucovorin 200 mg/m² g1 } q14

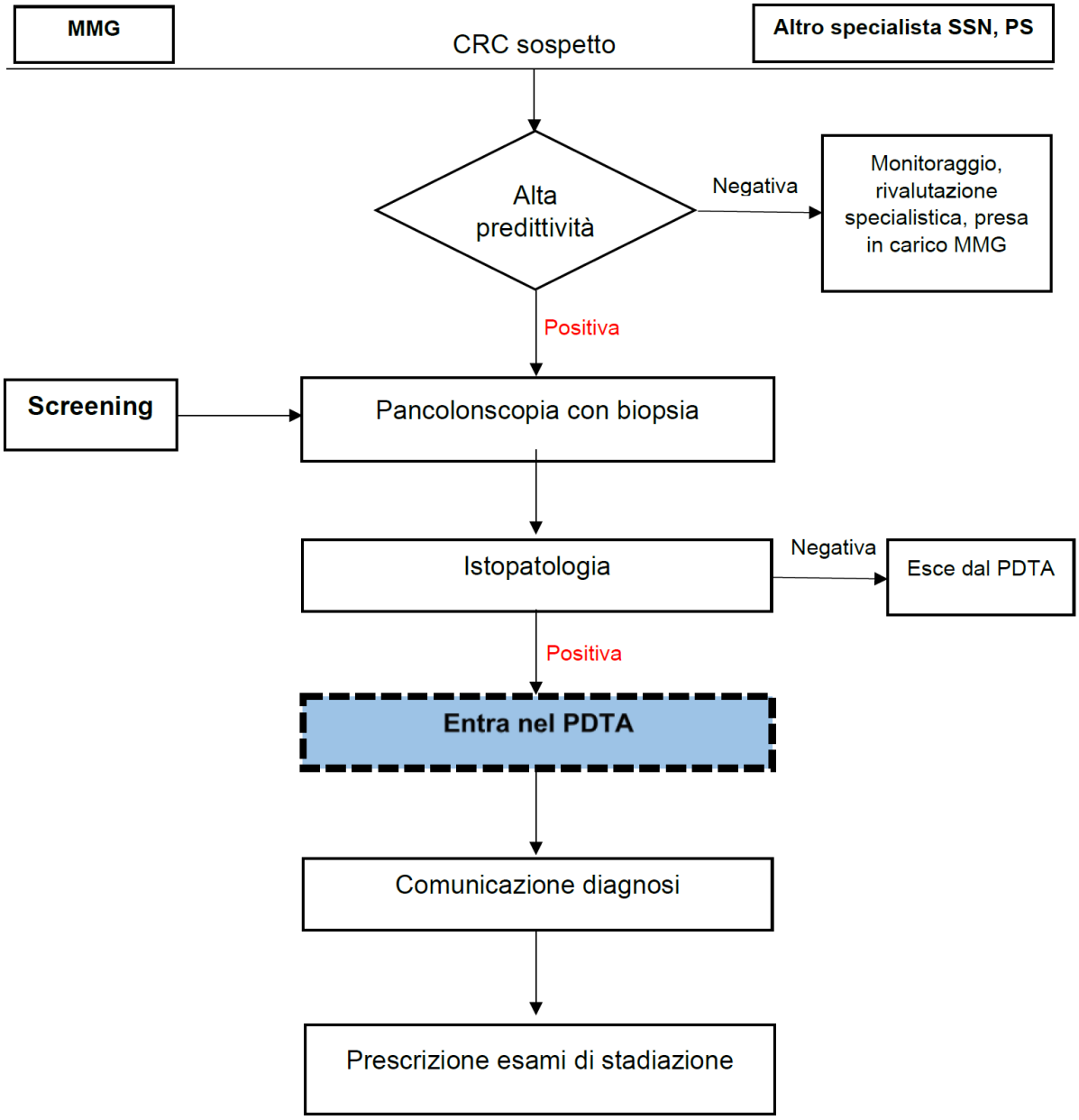
FOLFIRI
Irinotecan 180 mg/m² ev g1,
5-FU 400 mg/m² ev bolo g1,
5FU 2400 mg/m² ev i.c. 46 h g1 e
L-Leucovorin 200 mg/m² ev g1 } q14

FOLFOXIRI
Irinotecan 165 mg/m² ev g1,
Oxaliplatino 85 mg/m² ev g1,
L-Leucovorin 200 mg/m² ev g1 e
5-FU 3200 mg/m² i.c. in 46 h g1 } q14

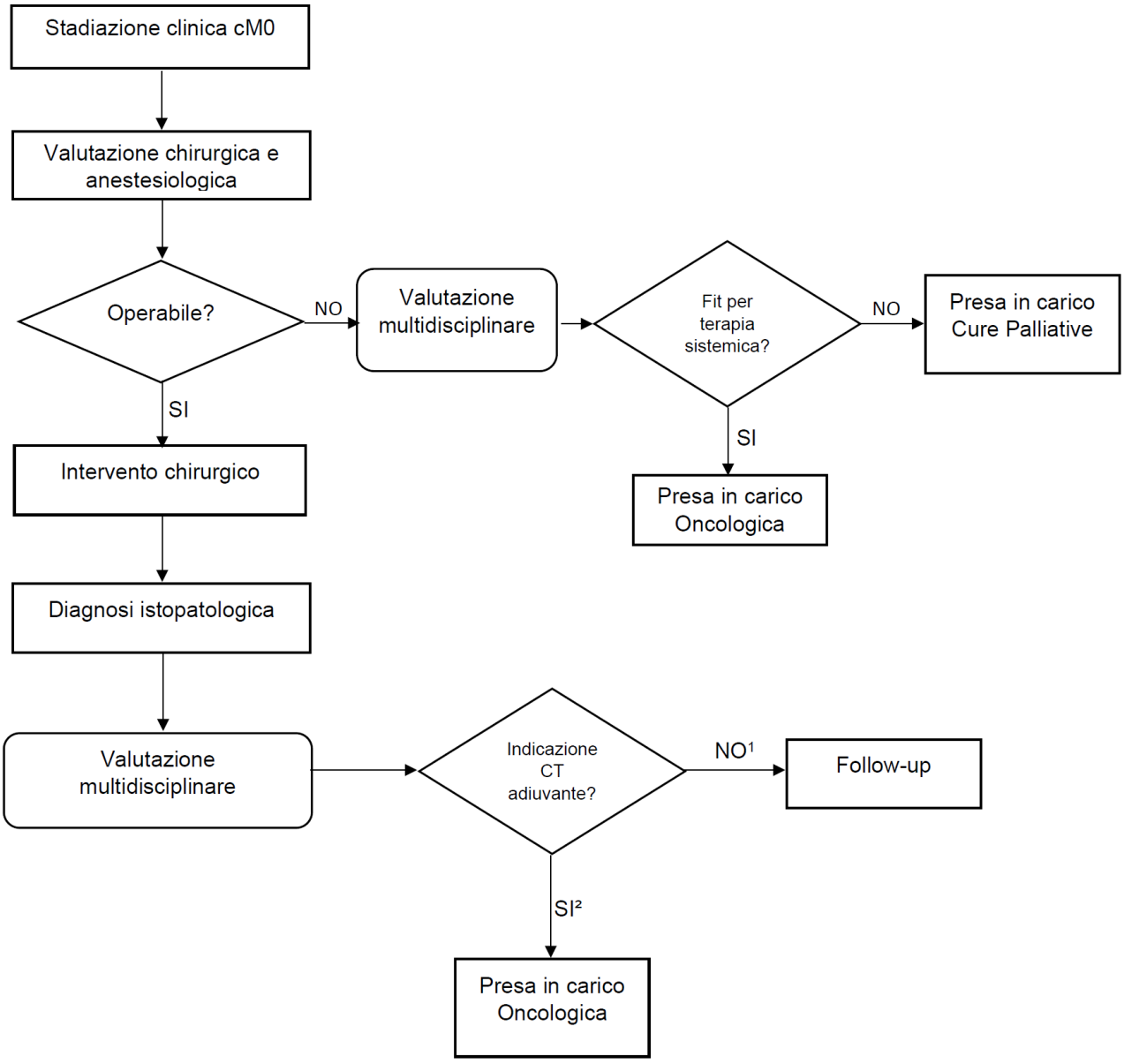
HDFUFA
5-FU 400 mg/m² ev bolo g1,
5FU 2400 mg/m² ev i.c. 46 h g1 e
L-Leucovorin 200 mg/m² ev g1 } q14

Capecitabina in monoterapia 2500 mg/m² g 1-14 q21 per 8 cicli o fino a progressione o tossicità

All 2. Diagramma di flusso presa in carico PDTA



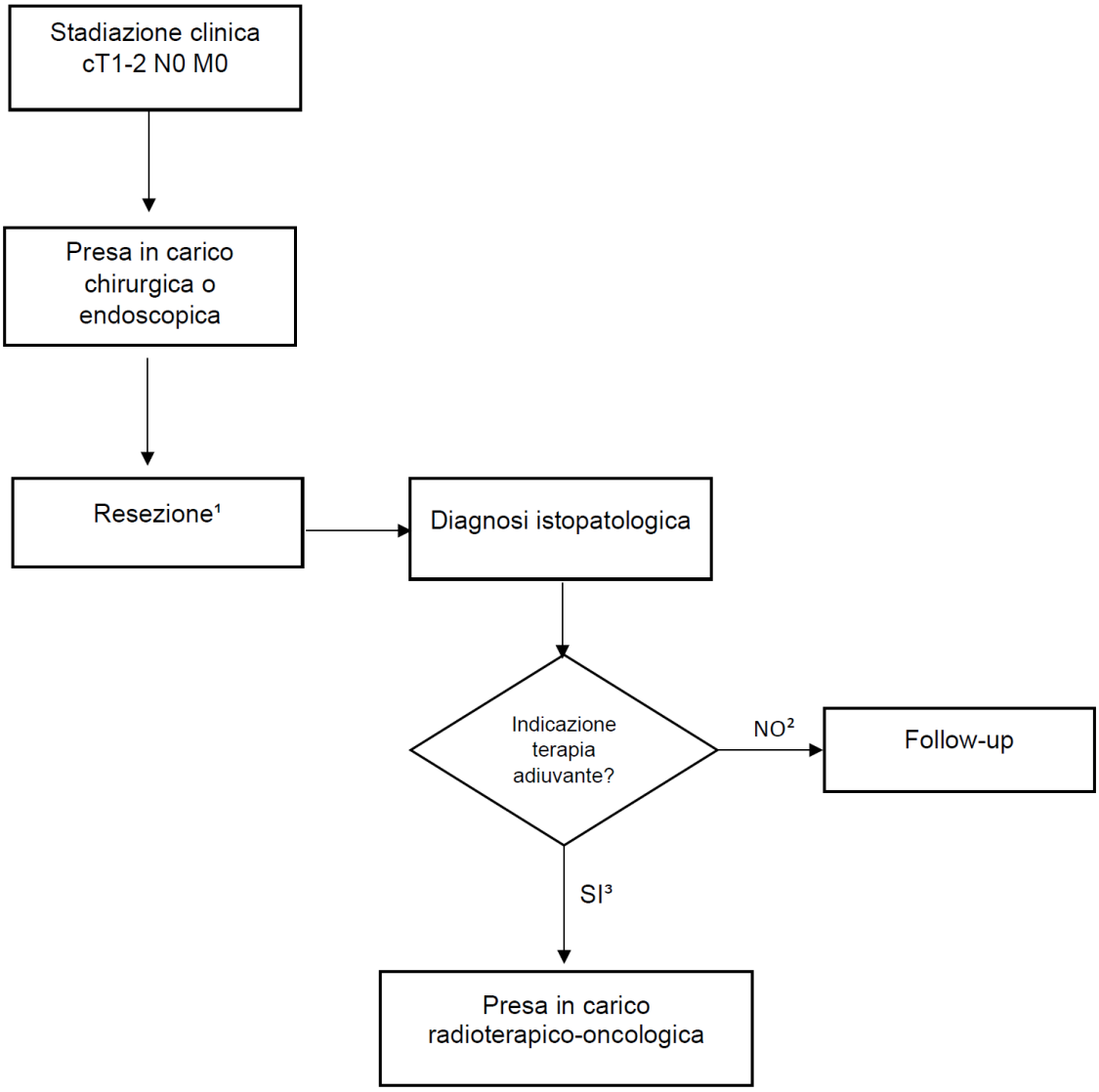
All 3. Diagramma di flusso tumori del colon stadio iniziale



¹ Stadio I, II a basso rischio, paziente unfit per CT (età, comorbidità);

² Stadio II ad alto rischio, Stadio III

All 4. Diagramma di flusso tumori del retto stadio iniziale

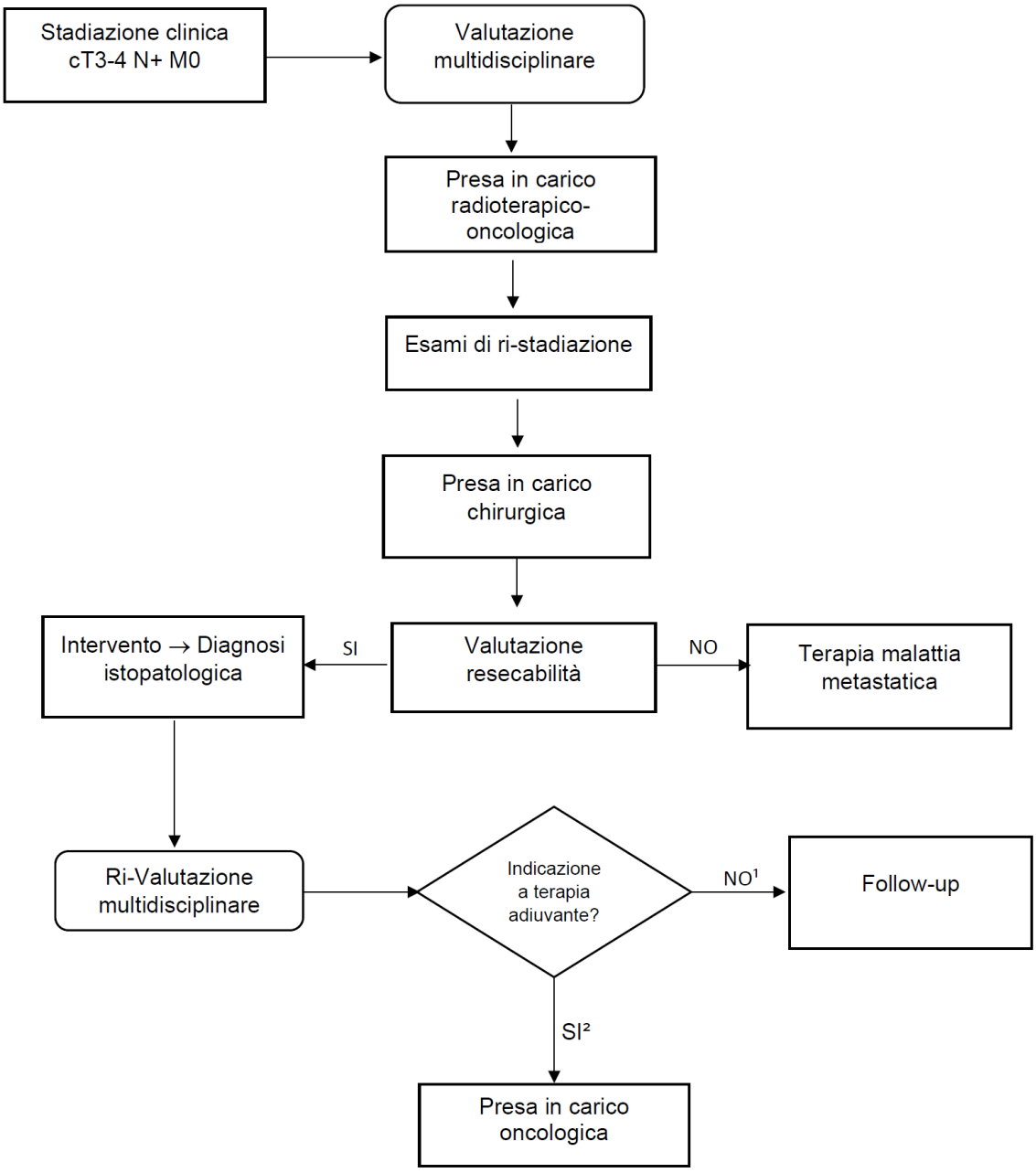


¹ Se necessaria demolizione dello sfintere considerare RT +/- CT concomitante preoperatoria;

² Stadio patologico pT1-2 N0;

³ Stadio patologico pT3-4 N+.

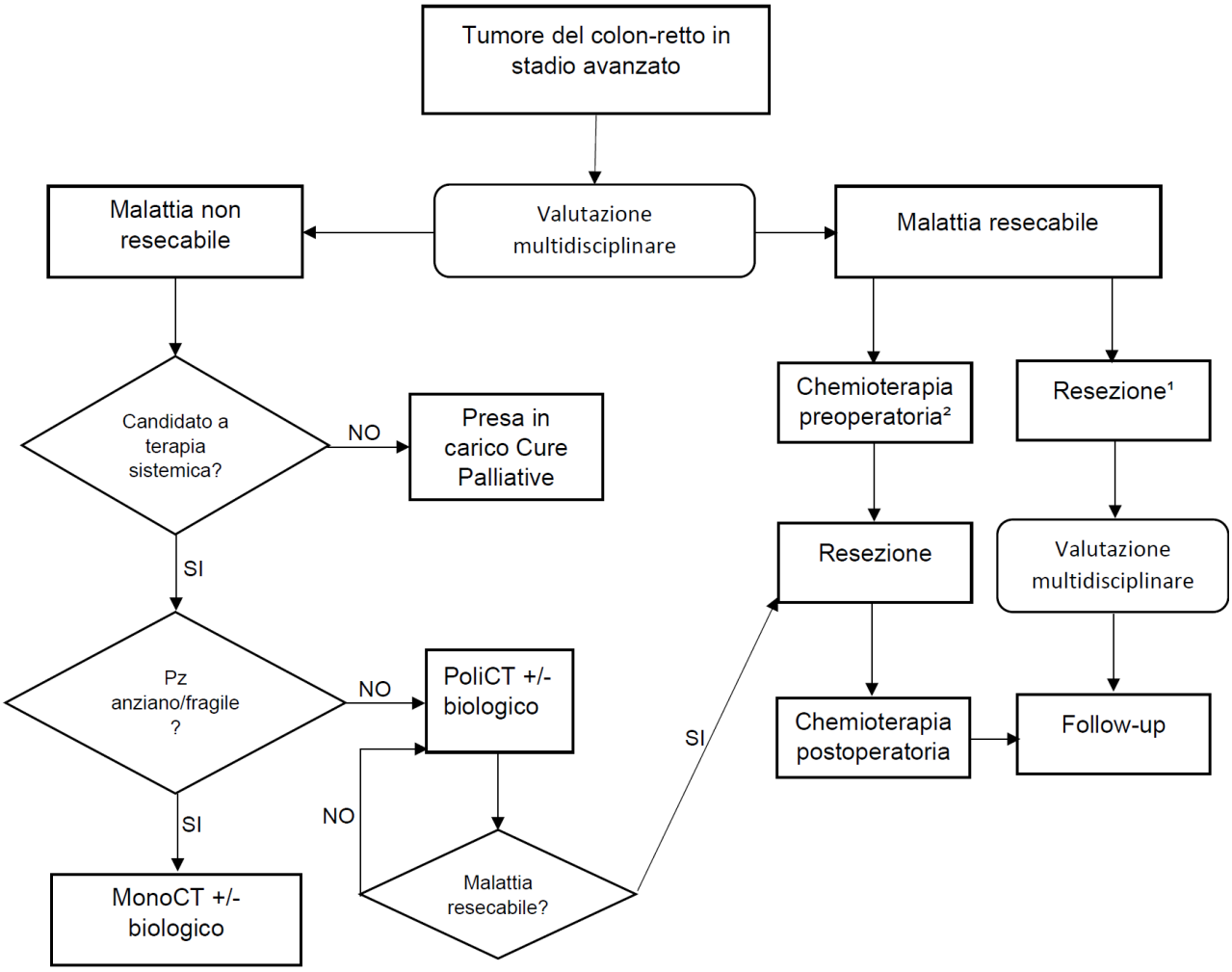
All 5. Diagramma di flusso tumore del retto localmente avanzato



¹ Buona risposta alla terapia neoadiuvante: pCR o pT1-2 N0; pz unfit per PS o comorbidità

² Scarsa risposta al trattamento neoadiuvante: pT3-4 e/o N+; pz in buon PS/no comorbidità significative

All. 6 Diagramma di flusso tumore del colon-retto metastatico



¹ Chirurgia tecnicamente fattibile upfront + no fattori prognostici negativi (CEA ↑, malattia N+ alla diagnosi, breve intervallo libero da malattia)

² Chirurgia tecnicamente non fattibile upfront + presenza di fattori prognostici negativi

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dei tumori del colon-retto ai sensi del DCA 98 /2016

Obiettivi del PDTA

Gli obiettivi che ci si prefigge di raggiungere mediante l'applicazione di un processo decisionale multidisciplinare di presa in carico del soggetto affetto da gastrica sono i seguenti:

- Fornire al paziente un percorso unico che consenta una maggiore facilità di accesso alle cure, nel rispetto dei tempi suggeriti dalla normativa regionale per la ROC
- Fornire al paziente un'assistenza di elevata qualità per gli aspetti sia diagnostici che terapeutici, mediante l'adozione di percorsi personalizzati, secondo protocolli basati sulle più recenti evidenze scientifiche
- Assicurare la multidisciplinarietà in tutti gli snodi decisionali diagnostici e terapeutici nel corso della malattia
- Implementare la comunicazione e la partecipazione alla storia oncologica del paziente delle diverse figure professionali, incluso il medico di medicina generale
- Garantire al paziente la migliore assistenza - specifica per la patologia oncologica e relativa a tutte le terapie collaterali e di supporto - in tutte le fasi della malattia

L'obiettivo finale è di garantire a tutti i pazienti affetti da tumore dello stomaco una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche cliniche, biologiche e molecolari del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo.

Estensori del PDTA

Il coordinatore del presente PDTA è il prof Sabino De Placido, Direttore UOC di Oncologia Medica, DAI di Onco-Ematologia, Diagnostica per Immagine e Morfologica e Medicina Legale.

Hanno partecipato alla stesura del presente documento:

Camera Luigi	Radiologo
Carlomagno Chiara	Oncologo
D'Armiento Maria	Anatomo-Patologo
De Placido Sabino	Oncologo
Milone Marco	Chirurgo
Pacelli Roberto	Radioterapista

Destinatari del PDTA

Le UO aziendali coinvolte a vario titolo nella gestione del paziente affetto da tumore del colon e del retto sono:

- UOC di Oncologia Medica (resp: Sabino De Placido)
- UOC di Chirurgia Generale ad indirizzo emergenziale (resp: Francesco Milone)
- UOC di Chirurgia Generale e dei trapianti di rene (reso: Michele Santangelo)
- UOC di Chirurgia Generale oncologica mini-invasiva (resp: Francesco Corcione)

- UOC di Chirurgia Endoscopica (resp: Giovanni Domenico De Palma)
- UOC di Gastroenterologia ed Epatologia (resp: Gerardo Nardone)
- UOC di Diagnostica per immagini e radioterapia (resp: Arturo Brunetti)
- UOC di Biologia molecolare clinica (resp: Paola Izzo)
- UOC di Anatomia Patologica (resp: Stefania Staibano)
- UOC di Medicina Interna e Nutrizione Clinica (resp: Fabrizio Pasanisi)
- UOC Anestesia Rianimazione e Terapia Antalgica (Resp. Giuseppe Servillo)
- Prog. Diagnostica medico-nucleare oncologica (resp: Silvana del Vecchio)
- Prog. Diagnostica Molecolare in Citopatologia (resp: Giancarlo Troncone)
- Prog di Radioterapia (resp: Roberto Pacelli)
- Prog. Di Endocrinologia della Riproduzione (resp: Carlo Alviggi)
- UOSD di Nuove Tecnologie in Chirurgia (resp: Michele Danzi)
- UOSD in Anestesia in chirurgia epatobiliare e trapianti di fegato (Resp: Giuseppe De Simone)
- Farmacia Centralizzata e UFA (Resp: Antonietta Vozza)

Linee Guida e Normativa Regionale

Nella stesura del presente PDTA sono stati tenuti in considerazione i seguenti documenti:

- Linee guida AIOM 2019 (www.aiom.it) Tumori dello Stomaco e della Giunzione Gastro-Esofagea
- Linee guida AIOM 2019 (www.aiom.it) Preservazione della fertilità nei pazienti oncologici
- Linee Guida ESMO (www.esmo.org) Gastric cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 27 (Suppl 5): v38–v49, 2016
- ESMO-Magnitude of Clinical Benefit Scale (MCBS) table for new therapies in gastric cancer (www.esmo.org)
- legge finanziaria 1996: art.1 comma 28 -sui tetti di spesa: "….i medici conformano le proprie autonome decisioni tecniche a PDTA cooperando in tal modo al rispetto degli obiettivi di spesa"
- DL 229/99 "...Il PSN 1998-2000 indica le linee guida ed i relativi Percorsi diagnostico terapeutici allo scopo di favorire lo sviluppo di modalità sistematiche di revisione e valutazione della pratica clinica ed assistenziale e assicurare i LEA"
- Decreto Legislativo 19 giugno 1999, n. 229: "Norme per la razionalizzazione del Servizio sanitario nazionale, a norma dell'articolo 1 della legge 30/11/1998, n. 419"
- DCA n.98 del 20/9/2016 Istituzione Rete Oncologica Campana (ROC)
- DCA n.19 del 5/3/2018 relativi alla definizione della Rete oncologica regionale e approvazione di 13 PDTA Oncologici
- Piano Regionale della Prevenzione 2014-2018;
- Piano Sanitario Regionale 2017/2019

Metodologia del PDTA

I PDTA, come definito dall'European Pathway Association v 2008, sono la "*descrizione operativa di un intervento complesso per prendere decisioni ed organizzare in modo condiviso l'assistenza di un definito gruppo di pazienti in un intervallo di tempo precisato. Le caratteristiche che definiscono i percorsi includono: la definizione esplicita degli obiettivi e degli elementi chiave dell'assistenza basati su evidenze, best practice e aspettative del paziente, la facilitazione di comunicazione, coordinamento dei ruoli, e messa in sequenza delle attività di team assistenziali multidisciplinari,*

pazienti e familiari, la documentazione, il monitoraggio e la valutazione degli scostamenti e degli outcome, l'identificazione delle risorse appropriate. Lo scopo di un percorso assistenziale è aumentare la qualità delle cure nel continuum dell'assistenza, migliorando gli esiti clinici risk adjusted, promuovendo la sicurezza e aumentando la soddisfazione dei pazienti, e ottimizzando l'uso delle risorse[1]".

Il percorso in oggetto è stato quindi elaborato secondo un rigoroso protocollo metodologico in base alle indicazioni specificate nel manuale "Qualità Professionale E Percorsi Assistenziali – Manuali Di Formazione Per La Valutazione E Il Miglioramento Della Qualità Professionale (Quarta edizione, Roma – maggio 2005)" e articolato nelle seguenti fasi:

1. Scelta e condivisione dell'approccio metodologico;
2. Scelta delle neoplasie dello stomaco come problema di salute da affrontare;
3. Costituzione di un gruppo di lavoro multiprofessionale e multidisciplinare;
4. Individuazione dei criteri di inclusione ed esclusione nel PDTA;
5. Indicazione delle pratiche professionali appropriate nelle varie fasi della patologia;
6. Analisi del processo in corso;
7. Stesura del percorso assistenziale modificato;

Le tappe successive previste dal progetto sono:

8. Valutazione dell'applicazione e degli esiti del percorso attraverso la conduzione di specifici audit clinici ad opera delle Unità Operative e Servizi interessati;
9. Predisposizione di eventuali aggiustamenti al PDTA sulla base dei risultati degli audit effettuati;
10. Diffusione dei risultati del progetto e sistematizzazione delle conoscenze acquisite;

Avvertenza sull'applicazione del PDTA
È doveroso sottolineare che questo percorso, così come tutti i percorsi assistenziali, è costruito per supportare le scelte in ambito clinico ed organizzativo intraprese all'interno di una gamma generalmente accettabile di interventi ed esiti. In questo senso il documento definisce, alla luce delle evidenze scientifiche[2] e dell'esperienza del Gruppo di Lavoro, le possibilità terapeutico-assistenziali che incontrano i bisogni della maggior parte dei soggetti con neoplasia del colon-retto. Tuttavia, come sempre nei percorsi diagnostico-terapeutici, il giudizio definitivo dell'Operatore deve essere basato sulle circostanze rilevanti per il singolo caso e il percorso va condiviso con il paziente e adeguato in accordo ai suoi specifici bisogni.

GOM (Gruppo Oncologico Multidisciplinare)

Il DCA n. 98 del 20/09/2016 istitutivo della Rete Oncologica Campana ha individuato l'AOU Federico II quale uno dei Centri Oncologici di Riferimento Polispecialistici Universitari (CORPUS) che è definito come una aggregazione di Unità Operative Complesse, Semplici e Dipartimentali, e di Programmi di I e II fascia, coordinati dal Dirigente Medico di II livello dell'UOC aziendale di Oncologia Medica, la cui funzione viene svolta mediante l'attività del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM), composto dalle figure professionali necessarie all'attuazione del PDTA.

Compito del GOM sarà, quindi, definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente, ciascuno per i propri ambiti di competenza specialistica. La *governance* dei percorsi stabiliti dai GOM è affidata ad un Oncologo Medico partecipante al GOM stesso, individuato dal Coordinatore del CORPUS e del presente PDTA. Le figure professionali rappresentative del *core team* multidisciplinare deputato alla presa in carico dei pazienti con tumore dello stomaco sono: Oncologo Medico, Chirurgo, Radioterapista, Radiologo e *Case Manager*. Le altre figure professionali che, per i rispettivi ambiti di competenza, parteciperanno alle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico, pur senza far parte del *core team* sono: Endoscopista, Radiologo Interventista, Anatomo-patologo, Biologo molecolare, Ginecologo con esperienza nel campo della preservazione della fertilità in pazienti oncologici, Genetista Medico con esperienza nel settore dei tumori eredo-familiari, Psico-oncologo, Medico Specialista con esperienza nella gestione della terapia antalgica, Anestesista-Rianimatore, anche con esperienza nell'impianto di accessi venosi centrali (port-a-cath e PICC-line), Nutrizionista, Personale infermieristico con esperienza nella gestione degli accessi venosi centrali, nella manipolazione e somministrazione di farmaci antiblastici, Farmacista, Data Manager.

La tabella che segue indica la composizione del GOM e i rispettivi ruoli

Figura professionale	Compiti	Ruolo
Oncologo	Coordina il GOM; gestisce la valutazione globale del paziente, il trattamento integrato e il follow-up	Core
Chirurgo	Responsabile della valutazione del tumore primitivo, della stadiazione e delle fasi pre, intra e postoperatorie	Core
Radiologo	Responsabile della valutazione radiologica in termini di diagnosi, stadiazione e rivalutazione strumentale	Core
Radioterapista	Responsabile dell'indicazione e gestione del trattamento radioterapico per i tumori dello stomaco operati R1 e della giunzione gastro-esofagea	Core
Case Manager	Responsabile della gestione operativa delle attività del GOM (convocazione incontri, prenotazione esami/consulenze, verbalizzazione, rendicontazione delle attività); funge da *hub* per le prenotazioni sia intra-aziendali che extra-aziendali; prende in carico il paziente dal punto di vista organizzativo, facilitando la partecipazione al	Core

	percorso di cura, coordinando le prestazioni assistenziali durante l'intero percorso e nel follow-up, archivia le schede ai fini della valutazione di performance e di risultato; favorisce l'arruolamento in studi clinici	
Anatomo-Patologo	Responsabile della refertazione istologica delle biopsie diagnostiche, del tumore primitivo operato e della valutazione molecolare in IHC	non-Core
Biologo Molecolare	Responsabile della esecuzione e refertazione di valutazioni molecolari necessarie a scopo prognostico e/o predittivo per la corretta pianificazione del trattamento	non-Core
Endoscopista/gastroenterologo	Responsabile della EGDS diagnostica e di controllo, dei trattamenti resettivi per via endoscopica e del posizionamento di protesi esofagee	non-Core
Radiologo interventista	Responsabile delle procedure diagnostiche invasive TC-guidate e delle procedure terapeutiche eseguite per via percutanea	non-Core
Anestesista/Rianimatore	Responsabile del posizionamento di accessi venosi centrali e della terapia del dolore e dell'anestesia operatoria	non-Core
Nutrizionista	Responsabile della pianificazione nutrizionale pre e post-intervento di gastrectomia, durante il trattamento chemioterapico e nelle fasi avanzate/terminali della malattia	non-Core
Ginecologo	Responsabile delle procedure per la preservazione della fertilità nei pazienti giovani sottoposti a chemio e/o radioterapia	non-Core
Genetista/Psico-oncologo	Responsabili della valutazione diagnostica e della gestione del paziente con sospetta o confermata sindrome familiare o ereditaria	non-Core

Le figure professionali con ruolo "core" devono essere sempre presenti alla riunione del GOM; la collaborazione delle altre figure professionali è fortemente incoraggiata per tutti i pazienti che afferiscono al PDTA e sarà comunque richiesta dal coordinatore del GOM per la valutazione clinica di casi specifici.

Le riunioni del GOM si svolgono di norma con cadenza settimanale (lunedì, ore 14:30) – contestualmente agli incontri del GOM tumori colon-retto, dal momento che le figure professionali coinvolte sono in larga parte coincidenti - presso la ex-biblioteca oncologia, edificio 1, piano terra, piastra G. Lo spazio dedicato agli incontri del GOM deve essere dotato di un tavolo/scrivania per accogliere tutti i partecipanti e un PC per la visualizzazione delle immagini radiologiche. Il GOM potrà anche riunirsi per via telematica, utilizzando le più comuni piattaforme (MSTeams, Skype, Zoom).
Il *case manager* invierà con almeno 24 ore di anticipo a tutti componenti "core" del GOM l'elenco dei casi da discutere (ordine del giorno) per posta elettronica; a tal fine è stato identificato un account aziendale di posta elettronica dedicato.

Il coordinatore del GOM valuta la necessità di convocare altri specialisti "no core".
Per ciascun paziente sarà redatta una scheda sintetica che contiene le principali notizie cliniche e la decisione diagnostico-terapeutica adottata nel corso della riunione.
L'esito della valutazione multidisciplinare sarà comunicato al paziente in un incontro apposito (con modalità di visita ambulatoriale) dallo specialista (chirurgo, gastroenterologo, oncologo …) che ha presentato il caso al GOM; nel caso in cui il paziente sia stato riferito al GOM dal MMG o da specialista extra-aziendale, questi riceverà una relazione con l'esito della valutazione multidisciplinare e l'indicazione degli specialisti che la hanno condivisa.
Tutta la documentazione relativa agli incontri del GOM sarà archiviata e indicizzata (in formato elettronico) a cura del *case manager* in un server dedicato presso la UOC di Oncologia Medica.
Il *case manager*, sarà individuato preferenzialmente in un infermiere/data manager con competenze nella pratica clinico-assistenziale e con conoscenze sull'organizzazione dei servizi in ambito aziendale e regionale.

Epidemiologia e Prevenzione dei tumori dello stomaco e giunzione gastro-esofagea

I tumori dello stomaco possono essere divisi in due grandi categorie: tumori del cardias (o giunzione gastro-esofagea) e tumori dello stomaco propriamente detto. Essi rappresentano due entità distinte da un punto di vista epidemiologico, biologico, genetico e clinico e necessitano, pertanto, di una trattazione separata. Nell'ultimo decennio si e registrata una riduzione dell'incidenza del cancro gastrico distale con un contemporaneo aumento delle neoplasie del cardias e della giunzione gastroesofagea, che, attualmente, rappresentano attualmente circa il 40% di tutti i tumori dello stomaco.
L'infezione da *Helicobacter pylori* (HP) rappresenta il principale fattore di rischio, soprattutto per i carcinomi di tipo intestinale dell'antro gastrico, insieme a abitudine al fumo, storia familiare e abitudini alimentari (quali basso consumo di verdura e frutta e alto consumo di carni rosse, di cibi conservati con sale, nitrati e affumicatura). Il principale fattore di rischio per le neoplasie cardiali e rappresentato, invece, dalla malattia da reflusso gastro-esofageo mentre piu dell'85% dei tumori della giunzione gastro-esofagea non si associa ad infezione da HP.
La possibilità di sviluppare un tumore dello stomaco nell'arco della vita è pari a 1/38 negli uomini e 1/75 nelle donne. In Italia, nel 2019, sono stati stimati 14.300 i nuovi casi di tumore dello stomaco (8.400 negli uomini e 5.900 nelle donne). La distribuzione del tumore dello stomaco è diversa nelle tre macro-regioni italiane: negli uomini è 8% al Centro e
-29% al Sud; nelle donne è 19% al Centro e -23% al Sud.
Nel 2016 i decessi per il tumore dello stomaco in Italia sono stati 9.281 (5.458 negli uomini e 823 nelle donne) (ISTAT 2016).
La sopravvivenza a 5 anni dei pazienti con tumore dello stomaco in Italia è pari al 32% e presenta valori decrescenti all'aumentare dell'età (39,8% nella fascia 5-44 anni e 21,6% nei soggetti ≥ 75 anni). Tra le diverse aree geografiche italiane non si osservano sostanziali differenze di sopravvivenza.
Nei Paesi occidentali, differentemente da quanto avviene in alcuni paesi asiatici, lo screening del carcinoma gastrico non è proponibile sia per la relativa bassa incidenza della neoplasia, sia perchè non esistono studi randomizzati condotti in queste regioni finalizzati a valutarne l'efficacia.

Diagnosi e la Stadiazione del tumore dello stomaco

La diagnosi di carcinoma gastrico può essere effettuata su esame bioptico da gastroscopia, su resezione endoscopica o chirurgica.
Il referto dovrebbe essere redatto da un patologo con esperienza nel settore e la diagnosi istologica dovrebbe essere classificata secondo i criteri WHO.

In caso di malattia metastatica la diagnosi istologica dovrebbe includere la valutazione dell'espressione di HER-2 con immunoistochimica +/- FISH.
Le procedure di valutazione iniziale (diagnosi e stadiazione) dovrebbero comprendere:
- Esame obbiettivo;
- Esami ematochimici (emocromo, funzionalità epatica e renale);
- Gastroscopia con biopsia (preferibili biopsie multiple alla periferia della lesione) - in caso di tumori della giunzione gastro-esofagea, la EGDS dovrebbe precisare la localizzazione secondo la classificazione di Siewert;
- TAC collo-torace-addome-pelvi.
Lo stadio deve essere assegnato secondo quanto descritto nella VIII edizione del manuale TNM redatto dalla American Joint Committee on Cancer (Allegato 1).
L'ecografia endoscopica (EUS) può essere utile nel determinare l'estensione distale e prossimale del tumore nella parete dell'organo e lo stadio T soprattutto nelle neoplasie prossimali. Essa ha una elevata accuratezza diagnostica nel differenziare i carcinomi in fase iniziale (T1 e T2) da quelli in stadio avanzato (T3 e T4), così come nel differenziare le forme T1 dalle lesioni T2. Una recente revisione Cochrane che ha analizzato 66 articoli pubblicati tra il 1988 e il 2012 riferiti a 7747 pazienti stadiati con EUS, ha dimostrato una sensibilità e una specificità dell'EUS nel discriminare le forme iniziali (T1 e T2) rispetto alle forme avanzate (T3 e T4) pari al 86% e 90%, rispettivamente; risultati simili sono stati osservati anche per la sensibilità e specificità del T1 vs T2 (85% e 90%, rispettivamente). L'accuratezza diagnostica si riduce notevolmente nella differenziazione delle forme T1a dalle lesioni T1b e nel discriminare i pazienti N0 da quelli N+.
Nella stadiazione del cancro gastrico, la EUS viene proposta soprattutto per differenziare l'Early Gastric Cancer dalle forme di carcinoma gastrico avanzato.
La TAC con mezzo di contrasto somministrato per via endovenosa, deve sempre essere eseguito previa distensione (mediante polveri effervescenti o acqua) ed ipotonizzazione (preferibilmente mediante glucagone) delle pareti gastriche, al fine di una corretta valutazione del T. Tale metodica consente infatti di distinguere, con una buona accuratezza, i carcinomi cT2 dai carcinomi cT3. Essa dovrebbe inoltre prevedere uno spessore di strato sottile (2mm) ed un intervallo di ricostruzione tra gli strati 50%, oltre che adeguati valori di KpV (120-140 in accordo al peso del paziente) e mA (mA minimo 250) al fine di ottenere immagini di adeguata qualità diagnostica, anche su piani anatomici differenti dal piano assiale, per una corretta valutazione del T e dell'eventuale presenza di diffusione peritoneale.
La laparoscopia (con o senza lavaggio peritoneale) può essere utilizzata nei pazienti considerati potenzialmente resecabili allo scopo di escludere malattia metastatica peritoneale.
La PET con fdg (o meglio PET-TC con doppio mdc) può portare ad una migliore definizione dello stadio in alcuni pazienti senza apparente diffusione metastatica con le metodiche tecniche radiologiche convenzionali, ma può risultare falsamente negativo soprattutto in pazienti con istotipo diffuso. Essa inoltre presenta importanti limitazioni per la valutazione del T e dello status linfonodale, per la scarsa risoluzione anatomica delle immagini e non deve, pertanto, essere utilizzata in sostituzione della TAC con mdc.

Trattamento neoadiuvante per i tumori dello stomaco

La revisione sistematica Cochrane del 2013 - che ha incluso 14 studi randomizzati per un totale di 2422 pazienti affetti da carcinoma gastrico, della giunzione gastroesofagea e dell'esofago distale – ha dimostrato che la chemioterapia peri-operatoria, indipendentemente dall'aggiunta della radioterapia, è associata ad un prolungamento significativo della sopravvivenza (HR 0.81, 95% CI 0.73-0.89), maggiore nei pazienti con tumore della giunzione rispetto al corpo gastrico.

Studi più recenti che hanno confrontato una chemioterapia con schema a tre farmaci (studio inglese MAGIC) o a due farmaci (studio francese ACCORD 07/FFCD) verso la sola chirurgia, hanno dimostrato un vantaggio in termini di sopravvivenza per la chemioterapia peri-operatoria.
Il gruppo tedesco AIO ha recentemente pubblicato i risultati dello studio randomizzato di fase 3 che ha confrontato una terapia perioperatoria con regime ECF/ECX con una strategia perioperatoria con regime FLOT in 716 pazienti affetti da adenocarcinoma dello stomaco e della giunzione esofago-gastrica, in stadio clinico ≥ cT2 e/o cN+. Gli autori hanno riportato un vantaggio in sopravvivenza a favore del regime FLOT (HR=0.77; 95%CI 0.63-0.94; P=0.012) e in tempo libero alla progressione (HR=0.75; 95%CI 0.62–0.91; p=0.0036) e un maggiore tasso di tumori piccoli (ypT1: 25% vs 15%; P=0.0008) e senza linfonodi metastatici (ypN0: 49% vs 41%; P=0.025).
Le Linee Guida AIOM raccomandano la chemioterapia peri-operatoria come prima opzione terapeutica nel trattamento del carcinoma gastrico uT3/N+. Inoltre, la coerenza dei risultati del braccio di controllo dello studio FLOT4 con i precedenti studi MAGIC e FNCLCC-FFCD dimostra che uno schema a tre farmaci con docetaxel è la scelta preferibile per i pazienti con malattia localmente avanzata in buone condizioni generali.
Al momento non ci sono evidenze solide o definitive in merito all'associazione della chemio-radioterapia nel trattamento neo-adiuvante dei tumori gastrici. E' in corso lo studio TOPGEAR, che confronta la chemioterapia perioperatoria (3 cicli pre-operatori e 3 post-operatori) con la chemioterapia preoperatoria (2 cicli) seguita da radiochemioterapia, intervento chirurgico e successiva chemioterapia postoperatoria.

Trattamento neoadiuvante per i tumori della giunzione gastro-esofagea

Dal punto di vista topografico la giunzione gastroesofagea viene suddivisa in 3 segmenti secondo la classificazione di Siewert con caratteristiche istopatologiche e biologiche differenti che rendono il tipo III più affine al cancro gastrico e il tipo I e II più affini al cancro esofageo.
Negli ultimi anni sono state pubblicate tre revisioni sistematiche che hanno confrontato la chemioterapia perioperatoria verso la sola chirurgia. La prima è la revisione sistematica Cochrane del 2013, già citata al paragrafo precedente, che ha mostrato un vantaggio in sopravvivenza più pronunciato nei tumori della giunzione gastroesofagea e dell'esofago
Distale per la chemioterapia peri-operatoria rispetto alla sola chirurgia.
Una seconda revisione sistematica e meta-analisi del 2015 ha analizzato 1036 pazienti inclusi in 14 trial randomizzati, di cui 8 confrontavano la chemioterapia neoadiuvante con la sola chirurgia. Il beneficio in termini di sopravvivenza non è risultato statisticamente nell'utilizzo di una chemioterapia neoadiuvante rispetto alla sola chirurgia (HR 0.83; 95% CI 0.67-1.01; p = 0.065). La terza revisione sistematica e meta-analisi del 2015 ha valutato 14 studi osservazionali o RCT (per un totale di 2097 pazienti) divisi in quattro categorie in base alle diverse strategie terapeutiche: (1) chemioterapia neoadiuvante e chirurgia vs chirurgia da sola, (2) chemioterapia peri-operatoria (neoadiuvante e adiuvante) e chirurgia vs chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante, (3) chemioterapia peri-operatoria e chirurgia vs chirurgia da sola, (4) chemioterapia neoadiuvante e chirurgia vs chirurgia seguita da chemioterapia adiuvante, senza, tuttavia, distinguere fra carcinoma della giunzione esofago-gastrica e carcinoma gastrico. I risultati sono inconclusivi rispetto alla sola localizzazione giunzionale
Le Linee Guida AIOM raccomandano la chemioterapia peri-operatoria come prima opzione terapeutica nel trattamento dell'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea cT3/N+ (se di tipo Siewert II-III, altrimenti deve essere trattato secondo le indicazioni per neoplasia esofagea).
Per quanto riguarda l'aggiunta della radioterapia neoadiuvante, disponiamo di studi per lo più di piccole dimensioni e molto eterogenei. Recentemente, è stata pubblicata una meta-analisi di studi randomizzati di confronto tra chemio-radioterapia verso sola chemioterapia neoadiuvante in pazienti con tumori dell'esofago e della giunzione gastroesofagea in stadio I-III, che ha evidenziato un

vantaggio in sopravvivenza a 3 e 5 anni (RR=0.78, 95%CI=0.62–0.98, P=0.03; RR=0.69, 95%CI=0.50–0.96, P=0.03, rispettivamente), un maggior tasso di resezioni R0 (RR=0.87, 95%CI=0.81–0.92, P<0.0001) e di risposte patologiche complete (RR=0.16, 95%CI=0.09–0.28, P<0.00001) a favore della combinazione. Tuttavia, maggiori erano anche le complicanze postoperatorie polmonari, cardiovascolari e le deiscenze anastomotiche.
Le Linee Guida AIOM, tenuto conto della qualità dell'evidenza, indicano la radio-chemioterapia preoperatoria come possibile opzione nel trattamento dell'adenocarcinoma della giunzione gastro-esofagea cT3/N+ di tipo Siewert I-II.

Chirurgia del tumore primitivo

Secondo indicazione del PDTA Regione Campania, l'intervento chirurgico deve essere effettuato entro i 30 giorni successivi alla visita multidisciplinare che ne ha posto l'indicazione.

Early Gastric Cancer

Nei casi di EGC con ben definite caratteristiche di basso rischio di metastasi linfonodale (T1a, diametro <2 cm, senza ulcera intra-lesionale, ben differenziato e assenza di invasione linfatica o vascolare) la resezione endoscopica della lesione neoplasica può essere considerata in alternativa alla resezione chirurgica, in quanto consente sopravvivenze sovrapponibili, degenza più breve e minori complicanze. Si riconoscono due tipi di resezione per via endoscopia: 1) EMR (Endoscopic Mucosal Resection) limitata alla mucosa; 2) ESD (Endoscopic Submucosal Dissection) che comprendente anche la sottomucosa.
Per tutti gli altri tumori cT1 con caratteristiche diverse da quelle prima menzionate, il trattamento di scelta è la resezione chirurgica, possibilmente limitata e con linfadenectomia anche solo D1 o D1+.

cT2-T4a o N+

L'indicazione chirurgica è la gastrectomia totale con intento radicale (R0). La gastrectomia sub-totale può essere presa in considerazione quando si riesce a lasciare un margine macroscopico prossimale di almeno 5 cm dalla giunzione gastro-esofagea (8 cm per l'istotipo diffuso).
La splenectomia non è indicata.
La linfadenectomia D2 (linfonodi perigastrici + stazioni lungo arteria gastrica sin, arteria splenica, arteria epatica e asse celiaco) è da considerarsi l'opzione di scelta, almeno nei soggetti in buone condizioni generali e andrebbe comunque eseguita in centri specializzati ad alto volume. In ogni caso è raccomandata l'asportazione di almeno 15 linfonodi.

cT4b

Nei casi in cui agli esami radiologici di stadiazione sia evidente una estensione della neoplasia oltre la parete gastrica, agli organi limitrofi, è indicato un trattamento neo-adiuvante. Successivamente, qualora il tumore diventi operabile, valgono le stesse indicazioni riportate al paragrafo precedente. Tuttavia, in caso di infiltrazione diretta o estesa localizzazione metastatica ai linfonodi ilo splenico può rendersi necessaria la splenectomia o la resezione della coda del pancreas.

Referto istologico

Secondo indicazione del PDTA Regione Campania, il referto istologico deve essere disponibile entro 15 giorni dalle procedure bioptiche o dall'intervento chirurgico.

Il 90% dei tumori gastrici è un adenocarcinoma; altri istotipi sono GIST, linfomi e tumori neuroendocrini.

ll referto anatomo-patologico include:

- Descrizione del reperto macroscopico e identificazione di ciascuna delle sedi campionate
- Tipo macroscopico della neoplasia (secondo Borrmann),
- Diametro della neoplasia
- Istotipo della neoplasia (WHO 2010),
- Istotipo della neoplasia secondo Lauren (diffuso/ intestinale)
- Grading della neoplasia (WHO 2010)
- Profondità di infiltrazione della neoplasia
- Esplicitazione di presenza di invasione di piccoli vasi angiolinfatici
- Esplicitazione di presenza di invasione di invasione di grandi vasi (arterie e vene)
- Esplicitazione di presenza di invasione di invasione peri-neurale,
- Stato dei margini di resezione (prossimale, distale, omentale e circonferenziale)
- Numero e stato dei linfonodi esaminati
- Grado di regressione della neoplasia dopo eventuale chemio-radioterapia neoadiuvante
- Stadio patologico della neoplasia (pTNM VIII ed – allegato 1)
- Status Helicobacter pylori (specie su biopsia)
- Valutazione dello status HER2 (se stadio TNM IV)

Lo screening molecolare dei tumori gastrici insorti in sospetta sindrome di Lynch è rappresentato dalla valutazione della presenza di instabilità microsatellitare (MSI). Il test molecolare per MSI (metodica più utilizzata: PCR) può essere sostituito dal test immunoistochimico di espressione delle quattro proteine principali del sistema del *mismatch repair* del DNA (i.e. MLH1, MSH2, MSH6, PMS2).
Il ruolo di alcuni fattori prognostici in grado di selezionare e, quindi guidare la strategia terapeutica nella malattia localizzata e radicalmente operata è oggetto di interesse. Particolare attenzione merita la valutazione dell'instabilita' microsatelliti (MSI). Una metanalisi di dati individuali dei pazienti inclusi in quattro studi di terapia adiuvante e perioperatoria (MAGIC, CLASSIC, ITACA-S e ARTIST) ha mostrato che: a) l'incidenza dello status di elevata instabilità dei microsatelliti (MSI-H) ha una incidenza del 7.8%; b) globalmente i pazienti MSI-H hanno una prognosi migliore (sopravvivenza libera da malattia a 5 anni = 71.8% versus 52.3%; sopravvivenza a 5 anni = 77.5% versus 59.3%); c) l'instabilità dei microsatelliti è un fattore prognostico indipendente all'analisi multivariata; d) i pazienti con tumori MSI-basso/MSS traggono beneficio dalla chemioteraopia peri- o post-operatopria (HR per sopravvivanza: 0.75; 95% CI, 0.60 to 0.94), mentre i pazienti con neoplasia MSI-H, no (HR per sopravvivenza: 1.50; 95% CI, 0.55 to 4.12).

Chemioterapia adiuvante nei tumori gastrici

Dopo l'intervento chirurgico, il paziente verrà sottoposto ad una nuova visita oncologica per decidere il proseguo terapeutico sulla base della diagnosi istopatologica (pTNM).

Nei pazienti radicalmente operati e con malattia allo **stadio TNM I** non è indicato alcun trattamento adiuvante. Tuttavia, nei tumori pT2N0 con presenza di fattori di rischio (G3, invasione vascolo-linfatica, istotipo diffuso) può essere presa in considerazione la chemioterapia adiuvante

Nei pazienti con carcinoma gastrico in **stadio TNM II/III** operato radicalmente la chemioterapia adiuvante con uno schema contenente una fluoropirimidina dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione.

Il ruolo della chemioterapia adiuvante nel carcinoma gastrico radicalmente operato è stato valutato mediante diverse metanalisi. La più significativa è quella condotta dal gruppo GASTRIC su dati individuali di 3838 pazienti arruolati in 17 studi clinici randomizzati. In questa meta-analisi la

chemioterapia adiuvante è risultata capace di indurre una riduzione relativa della mortalità a 5 anni del 18% (HR 0.82; 95% CI 0.76-0.90). In altri termini, l'incremento assoluto di probabilità di sopravvivenza aumenta dal 49.5% al 53%. L'effetto della monoterapia adiuvante in pazienti operati radicalmente è stato valutato anche in uno studio randomizzato giapponese che ha confrontato la fluoropirimidina orale (S-1) verso solo chirurgia (linfadenectomia D2). Il trattamento ha indotto un incremento della probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 61% al 71% (HR: 0.66).
La meta-analisi condotta dal gruppo GASTRIC non ha chiarito il regime ottimale, né il ruolo della poli-chemioterapia rispetto alla mono-chemioterapia.
La combinazione di capecitabina e oxaliplatino (regime XELOX) è stata confrontata con la sola chirurgia in uno studio randomizzato condotto in Corea, con un vantaggio significativo sia in termini di sopravvivenza libera da malattia (HR: 0.58 95% CI 0·47-0·72; p<0·0001), che di sopravvivenza globale (HR: 0.66, 95% CI 0·51–0·85; p=0·0015).
Una meta-analisi pubblicata nel 2016 che ha considerato 7 studi per un totale di 3572 pazienti conclude che la poli-chemioterapia adiuvante riduce il rischio di morte rispetto alla mono-chemioterapia, anche nel sottogruppo sottoposto a linfadenectomia D2.
Recentemente è stata pubblicata una network meta-analisi, il cui obiettivo era comparare le differenti strategie neoadiuvanti, peri-operatorie ed adiuvante (denominata NMA-1) e confrontare nell'ambito delle terapie adiuvanti quale fosse la migliore chemioterapia dopo resezione curativa (denominata NMA-2). Dai risultati emerge che nell'analisi NMA-1 un regime di peri-operatoria con taxani sia ad oggi la migliore terapia, e nell'ambito dell'analisi NMA-2 una doppietta con fluoropirimidine ed oxaliplatino sia lo schema più promettente dopo resezione radicale.
Alla luce dei dati sopra riportati, sia pur con una limitata qualità dell'evidenza, le Linee Guida AIOM riportano che in pazienti con carcinoma gastrico in stadio II/III operato radicalmente la poli-chemioterapia adiuvante comprendente fluoropirimidina e oxaliplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica.

Radioterapia adiuvante nei tumori gastrici

Nei pazienti con carcinoma gastrico in **stadio II/III** sottoposti ad **intervento chirurgico sub-ottimale (<D2) o non radicale (R1 o R2)** un trattamento radio-chemioterapico adiuvante dovrebbe essere preso in considerazione se non sottoposti a trattamenti pre-operatori.
Questa indicazione scaturisce soprattutto dai risultati dello studio americano INT 0116, pubblicato nel 2001, che ha dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza per i pazienti trattati con radiochemioterapia post-operatoria concomitante con 5-FU rispetto alla chirurgia da sola. Lo studio INT 0116 è stato molto criticato per la bassa qualità della chirurgia - solo il 10% dei pazienti aveva ricevuto una linfadenectomia D2, mentre più della metà aveva ricevuto una linfadenectomia D0.
Inoltre, lo studio ARTIST ha randomizzato pazienti con cancro gastrico e sottoposti a gastroresezione D2 a ricevere chemioterapia con CDDP e capecitabina per 6 cicli oppure due cicli della stessa chemioterapia seguiti da chemio-radioterapia concomitante e da altri 2 cicli di chemioterapia. Con un follow-up mediano di 53.2 mesi non è stato dimostrato un vantaggio significativo di sopravvivenza libera da malattia con la chemio-radioterapia rispetto alla sola chemioterapia (78.2 vs 74.2%; p <0.086). Tuttavia, la sopravvivenza
libera da malattia è risultata superiore con la chemio-radioterapia nell'analisi del sottogruppo di pazienti pN+ (77.5 vs 72.3%; p = 0.036).
Tale risultato ha indotto lo stesso gruppo cooperativo a intraprendere lo studio ARTIST 2, volto a testare il ruolo della chemioradioterapia solo nei pazienti pN+ sottoposti a resezione D2: l'interim analysis presentata al congresso ASCO 2019 non ha riportato al momento un beneficio nella riduzione del rischio di recidiva dall'aggiunta della radioterapia alla polichemioterapia con S1 e oxaliplatino (HR 0.910, P = 0.667).

Agli studi sopra riportati si aggiungono tre meta-analisi che hanno valutato il ruolo della radioterapia nel trattamento integrato del carcinoma gastrico: due hanno incluso studi molto eterogenei per schedula di trattamento e non sono emersi dati significativi sulla comparazione fra chemioradioterapia e chemioterapia adiuvante; la terza si è focalizzata sul confronto fra chemioradioterapia e chemioterapia in 1171 pazienti sottoposti a chirurgia curativa (R0) e linfoadenectomia D1 o D2 e ha riportato una sopravvivenza libera da malattia superiore con la chemioradioterapia rispetto alla chemioterapia (OR: 1.48; 95% CI 1.08-2.03), senza alcuna differenza in termini di sopravvivenza globale (OR: 1.27; 95% CI 0.95-1.71).
Le Linee Guida AIOM pongono una raccomandazione positiva debole al possibile impiego della radio-chemioterapia adiuvante nei pazienti con carcinoma gastrico in **stadio II/III sottoposti ad intervento chirurgico radicale pN+**.

Riassumendo, la radioterapia in associazione a mono-chemioterapia con fluoropirimidina può offrire un miglior controllo locale della malattia, senza conferire un vantaggio in termini di sopravvivenza; andrebbe pertanto limitata alle seguenti indicazioni:
• insufficiente campionamento linfonodale (<D2),
• N+ con N+/N ratio >25%,
• invasione linfonodale extracapsulare,
• residuo di malattia R1 o R2.

Il trattamento dei tumori gastrici in stadio metastatico

Nei pazienti con tumore dello stomaco o della giunzione gastro-esofagea non operabile o in fase metastatica, gli obiettivi del trattamento sono rappresentati dal prolungamento della sopravvivenza, dalla palliazione dei sintomi e dal miglioramento della qualità della vita. In questa categoria di pazienti l'opzione terapeutica di riferimento è la chemioterapia che ha dimostrato, in diversi studi, di essere superiore alla sola terapia di supporto nel migliorare la sopravvivenza, in particolare quando viene effettuata al momento della diagnosi piuttosto che al momento della comparsa dei sintomi.
In tutti i pazienti con malattia metastatica deve essere effettuata l'analisi dell'espressione di HER-2 mediante immunoistochimica e FISH.

Chemioterapia di 1°linea

Una metanalisi condotta analizzando complessivamente 3475 pazienti inclusi in 21 studi clinici randomizzati di fase II-III ha valutato il ruolo delle combinazioni a tre farmaci rispetto alle doppiette quale trattamento di prima linea nella malattia metastatica. Le combinazioni a tre farmaci hanno prodotto un modesto ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza globale (HR 0.90, 95 % CI 0.83–0.97) e libera da progressione (HR 0.80, 95 % IC 0.69–0.93). Inoltre l'impiego delle triplette si è associato ad un tasso di risposte obiettive superiore (RR 1.25, 95 % IC 1.09–1.44). La tossicità [infezioni (10.2 vs 6.4 %); piastrinopenia (6.2 vs 3.8 %) e mucositi (9.7 vs 4.7 %) di grado 3-4 è tuttavia risultata significativamente maggiore. Inoltre, nella maggior parte degli studi non sono state condotte valutazioni sulla qualità di vita.
Le Linee Guida AIOM indicano la possibilità di impiego di regimi a tre farmaci in pazienti in buone condizioni cliniche generali e senza comorbidità significative.
In linea generale l'oxaliplatino può sostituire il cisplatino e la capecitabina può sostituire il 5Fluorouracile.
Nei pazienti i cui tumori esprimono HER2 (3+ all'immunoistochimica oppure 2+ con FISH+) deve essere presa in considerazione l'aggiunta di Trastuzumab alla chemioterapia con CDDP + 5-FU (o capecitabina).

L'utilizzo di farmaci anti-EGFR o anti-angiogenici non trova indicazione nei regimi di prima linea per il trattamento del carcinoma gastrico metastatico.

Chemioterapia oltre la 1° linea

I pazienti che progrediscono dopo una prima linea di terapia, possono essere canditati ad una seconda linea, e successive linee di trattamento, sulla base del performance status, del numero e sedi metastatiche, età, e delle condizioni cliniche generali.

In particolare la combinazione di Paclitaxel e Ramucirumab ha dimostrato un vantaggio in sopravvivenza nei pazienti con tumore dello stomaco trattati in seconda linea, rispetto al solo Paclitaxel.

Altri regimi chemioterapici utilizzabili sono:

- FOLFIRI
- Irinotecano in monoterapia
- Docetaxel
- Ramucirumab in monoterapia

Pazienti anziani

Pazienti di età superiore a 70 anni, devono essere valutati con strumenti che permettono di valutarne lo stato globale di salute.

Strumenti di **screening rapido come il G8** permettono di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione al tumore e alle comorbidità associate.

Per pazienti vulnerabili al G8 è consigliata una **Valutazione Geriatrica Multidimensionale** (VGM), attraverso la quale è possibile definire lo stato di salute globale del paziente, la sua indipendenza e gli eventuali bisogni socio-sanitari. L'esito della VGM permette di orientare l'oncologo nella scelta del trattamento più opportuno e stabilire il grado di tollerabilità dei trattamenti oncologici e definire l'attesa di vita in relazione allo stadio del tumore e alle comorbidità associate. In breve, la VGM consente di identificare tre categorie di pazienti:

- fit, tollerano il trattamento chemioterapico standard, che ha dimostrato ottenere un beneficio simile a quello nei pazienti più giovani, in termini di risposta sintomatica, tasso di risposte e sopravvivenza;
- fragili, per i quali appare più indicata la sola terapia sintomatica e di supporto;
- tra questi due estremi si colloca la categoria di anziani vulnerabili per i quali si utilizzano trattamenti con dosaggio modificato in base al profilo di tossicità e alla riserva funzionale del paziente (mono-chemioterapia, generalmente una fluoropirimidina).

Ruolo della chirurgia nella malattia metastatica

Secondo la più recente letteratura, la chirurgia potrebbe avere un ruolo nel trattamento del cancro gastrico sia a scopo palliativo che radicale.

La chirurgia ad intento palliativo può essere presa in considerazione in presenza di sintomi come il sanguinamento o l'occlusione non trattabili con procedure endoscopiche per cui si debba ricorrere a gastrectomia evitando interventi chirurgici demolitivi o non sulle metastasi.

La chirurgia ad intento radicale (R0) può essere presa in considerazione in pazienti con cancro gastrico metastatico. Tuttavia, è necessario individuare i casi in cui la chirurgia sia tecnicamente fattibile e biologicamente vantaggiosa. A tale proposito, il gruppo giapponese di Yoshida ha recentemente identificato 4 categorie di adenocarcinoma gastrico metastatico:

1. pazienti senza carcinosi peritoneale con metastasi tecnicamente resecabili quali metastasi ai linfonodi para-aortici nelle stazioni 16 a2 e 16 b1 o singola metastasi

epatica < 5 cm tecnicamente asportabile o citologia peritoneale positiva. In questi pazienti una resezione R0 è tecnicamente fattibile ed oncologicamente plausibile soprattutto dopo una chemioterapia preoperatoria.
2. assenza di coinvolgimento peritoneale, la presenza di più di 2 lesioni epatiche oppure una lesione epatica singola di dimensioni > 5 cm o lesione vicina alla vena porta, oppure linfonodi paraortici delle stazioni 16a1 and 16b2 o linfonodi a distanza (mediastinici, sovraclaveari o ascellari)
3. carcinosi peritoneale senza metastasi in altre sedi
4. carcinosi peritoneale e contemporaneo coinvolgimento di altre sedi metastatiche.
I casi appartenenti alle categorie 2-4 sono considerati tecnicamente e/o oncologicamente non resecabili.
L'eventuale chirurgia ad intento radicale (R0) sia sul primitivo che sulle sedi metastatiche è ipotizzabile solo in casi strettamente selezionati in cui vi sia stata una risposta eccezionale alla chemioterapia.
La presenza di carcinomatosi peritoneale (peritoneal carcinomatosis, PC) sincrona o metacrona è un evento molto frequente nel carcinoma gastrico avanzato (T3 e T4), soprattutto nelle forme di tipo diffuso. La chirurgia resettiva tradizionale non consente di trattare adeguatamente la PC e, con la chemioterapia sistemica, si ottengono nel complesso risultati insoddisfacenti. La chirurgia citoriduttiva e la chemioterapia ipertermica intraperitoneale (Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy,HIPEC) rappresentano le metodiche proposte per il trattamento delle carcinosi peritoneale. In pazienti portatori di carcinoma gastrico la HIPEC viene proposta con le seguenti finalità: 1) in presenza di
PC per ridurre al minimo la malattia residua dopo citoriduzione; 2) in assenza di PC come possibile terapia adiuvante nei carcinomi gastrici infiltranti la sierosa (T4a e T4b). Tuttavia l'efficacia della HIPEC in associazione con la citoriduzione non è stata confermata per la PC da carcinoma gastrico e gli studi multicentrici condotti su un numero limitato di pazienti hanno fornito risultati contrastanti. Pertanto questo trattamento va considerato tuttora sperimentale e può essere proposto solo nell'ambito di studi clinici.

Follow-up
Non esistono studi prospettici che abbiano valutato la sopravvivenza a lungo termine di specifici schemi di follow up. Gli unici dati disponibili derivano da studi retrospettivi, dal linee-guida internazionali e dal consenso di esperti.
Un Consensus Meeting del 2013 con la partecipazione di esperti internazionali ha concluso che non c'è nessuna evidenza che, dopo intervento chirurgico R0 ed eventuale terapia adiuvante, un follow-up intensivo sia associato ad una maggiore sopravvivenza. Gli stessi esperti, tuttavia, ritengono che vi sono motivazioni oncologiche, gastroenterologiche e psicologiche per consigliare un programma standard di sorveglianza, legate alla possibilità potenziale di terapie efficaci, al supporto dietetico-nutrizionale e al contenimento delle preoccupazioni del paziente relative alla sua malattia.
Inoltre, uno studio retrospettivo dell'Italian Research Group for Gastric Cancer su 1754 pazienti sottoposti a gastrectomia, di cui 814 (46.4%) erano recidivati ha evidenziato che l'aumento dei biomarcatori era in grado di identificare il 40% delle recidive a fronte del 90% con la TAC e con la PET/TC.
Sulla base di tali osservazioni le Linee Guida AIOM v 2019 suggeriscono, per i pazienti asintomatici e operati radicalmente, le indicazioni riportate nella tabella seguente.

Procedura	Raccomandazione	Qualità dell'evidenza	Forza della raccomandazione

Esame clinico	Visita clinica, incluso il peso, ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 3 anni	Bassa	Positiva forte
Esami ematochimici (inclusi Vit D, Vit B12, CEA e CA 19.9)	Ogni 3-4 mesi per 2 anni, quindi ogni 6 mesi per i successivi 5 anni	Bassa	Positiva debole
TAC torace + addome	Solo in caso di sospetto clinico di recidiva	Bassa	Positiva forte
EGDS	Entro 2 anni nei pazienti sottoposti a gastrectomia subtotale o R1, quindi ogni 3-5 anni. Ogni 3-5 anni per tutti gli altri pazienti	*opinione del panel	Positiva debole
Gestione delle complicanze	Valutazione stato nutrizionale (anemia, sarcopenia, dumping syndrome)	Molto Bassa	Positiva forte
Interruzione del follow-up	Interruzione del follow-up specialistico dopo 5 anni e invio al MMG	Molto Bassa	Positiva forte

Tuttavia, in ottemperanza alle direttive del PDTA Regione Campania e alle indicazioni generalmente formulate per i pazienti inseriti in studi clinici sulla terapia adiuvante/neoadiuvante, gli esami strumentali radiologici (TAC TB alternata con Ecografia addome) verranno eseguiti ogni 6 mesi per i primi 5 anni di follow up.

Allegato 1

Stadiazione dei tumori dello stomaco e giunzione gastro esofagea – TNM AJCC VIII

(pT) Tumore primitivo

- Tx: Tumore primitivo non valutabile
- T0: Nessuna evidenza del tumore primitivo
- Tis: Carcinoma in situ: tumore intraepiteliale senza invasione della lamina propria; displasia di alto grado
- T1: Tumore invade la lamina propria, muscularis mucosae o sottomucosa
  - T1a: Tumore invade la lamina propria o muscularis mucosae
  - T1b: Tumore invade la sottomucosa
- T2: Tumore invade la muscularis propria
- T3: Tumore penetra il tessuto connettivo sottosieroso senza invasione del peritoneo viscerale o delle strutture adiacenti
- T4: Tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale) o le strutture adiacenti*
  - T4a: Tumore invade la sierosa (peritoneo viscerale)
  - T4b: Tumore invade strutture e/o organi adiacenti

(pN) Linfonodi regionali^

- Nx: Linfonodi regionali non valutabili
- N0: Assenza di metastasi nei linfonodi regionali
- N1: Metastasi in 1 o 2 linfonodi regionali
- N2: Metastasi in 3 – 6 linfonodi regionali
- N3: Metastasi in 7 o più linfonodi regionali
  - N3a: Metastasi in 7 – 15 linfonodi regionali
  - N3b: Metastasi in >16 linfonodi regionali

(pM) Metastasi a distanza

- M0: Assenza metastasi a distanza
- M1: Presenza di metastasi a distanza

Note:

*le strutture adiacenti sono: milza, colon trasverso, fegato, pancreas, diaframma, parete addominale, surreni, reni, piccolo intestino e retroperitoneo; l'estensione intramurale a duodeno e esofago NON viene considerata in questa categoria

^i linfonodi regionali includono: grande e piccola curvatura dello stomaco, grande e piccolo omento, pericardici destri e sinistri (cardioesofagei), soprapilorici, gastroduodenali, intrapilorici, gastroepiploici, lungo arteria gastrica destra, arteria celiaca, arteria epatica comune, arteria epatoduodenale, arteria splenica, ilo splenico, linfonodi portali.

Stadiazione clinica (cTNM)

	cT	cN	M
Stage 0:	Tis	N0	M0
Stage I:	T1-2	N0	M0
Stage IIA:	T1-2	N1-3	M0
Stage IIB:	T3-4a	N0	M0
Stage III:	T3-4a	N1-3	M0
Stage IVA:	T4b	N1-3	M0
Stage IVB:	ogni T	ogni N	M1

Stadiazione patologica (pTMN)

	pT	pN	M
Stage 0:	Tis	N0	M0
Stage IA:	T1	N0	M0
Stage IB:	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Stage IIA:	T1	N2	M0
	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Stage IIB:	T1	N3a	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T4a	N0	M0
Stage IIIA:	T2	N3a	M0
	T3	N2	M0
	T4a	N1-2	M0
	T4b	N0	M0
Stage IIIB:	T1-2	N3b	M0
	T3-4a	N3a	M0
	T4b	N1-2	M0
Stage IIIC:	T3-4a	N3b	M0
	T4b	N3a-3b	M0
Stage IV:	Ogni T	Ogni N	M1

Allegato 1

Stadiazione patologica dopo terapia neoadiuvante (ypTNM)

	ypT	ypN	M
Stage I:	T1-2	N0	M0
	T1	N1	M0
Stage II:	T3-4a	N0	M0
	T2-3	N1	M0
	T1-2	N2	M0
	T1	N3	M0
Stage III:	T4b	N0	M0
	T4a-4b	N1	M0
	T3, 4a, 4b	N2	M0
	T2, 3, 4a, 4b	N3	M0
Stage IV:	Ogni T	Ogni N	M1

Schemi di chemioterapia per i carcinomi dello stomaco (prospetto riassuntivo)

B) Trattamento chemioterapico neoadiuvante/perioperatorio

Stadio clinico	SCHEMA	FARMACI e SOMMINISTRAZIONE
cT3 o superiore e/o cN+	**FLOT**	Docetaxel 50 mg/mq ev g1, Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 2600 mg/mq ev in IC di 24 h g1, Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori**
	mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1, Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg per 6 cicli preoperatori e 6 cicli postoperatori**
	XELOX	Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1, Capecitabina 2000 mg/mq per os in due dosi giornaliere, gg 1-14 **ogni 21 gg per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori**
	CISPLATINO + 5-FLUOROURACILE	Cisplatino 100 mg/mq ev g1, 5-FU 800 mg/mq/die IC di 5 gg **ogni 28 gg per 2 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori**
	CISPLATINO + CAPECITABINA	Cisplatino 80 mg/mq ev g1, Capecitabina 2000 mg/mq per os in due dosi giornaliere, gg 1-14 **ogni 21 gg per 4 cicli preoperatori e 4 cicli postoperatori**

C) Trattamento chemioterapico adiuvante

Stadio patologico	SCHEMA	FARMACI e SOMMINISTRAZIONE
II/III (I con fattori di rischio)	**XELOX**	Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 Capecitabina 2000 mg/mq per os in due dosi giornaliere gg 1-14 **ogni 21 gg per 8 cicli**
	mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1, Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg per 12 cicli**
	CISPLATINO + 5-FLUOROURACILE	Cisplatino 1000 mg/mq ev g1, 5-FU 1000 mg/mq/die ev IC di 5 gg **ogni 21 gg per 12 cicli**
	CISPLATINO + 5-FLUOROURACILE (Sec. De Gramond)	Cisplatino 60 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1, Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1

		ogni 14 gg per 12 cicli
	5-FLUOROURACILE	5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1 5-FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1 Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg per 12 cicli**
	CAPECITABINA	Capecitabina 2500 mg/mq per os in due dosi giornaliere g 1-14 **ogni 21 gg per 8 cicli**

D) Trattamento chemioradioterapico adiuvante[1]

Stadio patologico	SCHEMA	FARMACI e SOMMINISTRAZIONE	RADIOTERAPIA
II/III	**5-FLUOROURACILE**	5-FU 225 mg/m2/die IC protratta per tutta la durata della RT (5 settimane circa)	45 Gy tot in 25 frazioni da 1,8 Gy per frazione, per 5 giorni settimanali per 5 settimane[2,3]

[1]Fattori rischio: insufficiente campionamento linfonodale <D2, N+ con N ratio >25%, invasione linfonodale extracapsulare, R1 o R2

[2]Nei casi R1 può essere previsto un incremento di dose a 50,4 Gy o 54 Gy totali in 28-30 frazioni

[3]Nei casi R2 con paziente fit per intervento radicale può essere previsto incremento di dose fino a 64,8 Gy in 36 frazioni, riducendo il volume bersaglio alle sedi di malattia di dimensioni maggiori

E) Trattamento della malattia metastatica e/o localmente avanzata non operabile

Opzioni di 1^ linea

SCHEMA	FARMACI e SOMMINISTRAZIONE
CISPLATINO + 5-FLUOROURACILE + TRASTUZUMAB (neoplasie HER-2 +)	Cisplatino 80 mg/mq ev g1, 5-FU 800 mg/mq/die IC di 5 gg, Trastuzumab 8 mg/kg 8 per il primo ciclo, poi 6 mg/kg **ogni 21 gg**
CISPLATINO + CAPECITABINA + TRASTUZUMAB (neoplasie HER-2 +)	Cisplatino 80 mg/mq ev g1, Capecitabina 2000 mg/mq per os, in due dosi giornaliere, gg. 1-14, Trastuzumab 8 mg/kg ev per il primo ciclo, poi 6 mg/kg **ogni 21 gg**
mFOLFOX6	Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1 Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 21 gg**
XELOX	Oxaliplatino 130 mg/mq ev g1 Capecitabina 2000 mg/mq per os in due dosi giornaliere gg 1-14 **ogni 21 gg**
CISPLATINO + 5-FLUORURACILE (regime De Gramont)	Cisplatino 60 mg/mq ev g1, 5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1, 5-FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1, Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg**
FLOT	Docetaxel 50 mg/mq ev g1, Oxaliplatino 85 mg/mq ev g1, 5-FU 2600 mg/mq ev in IC di 24 h g1 Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg**
EOX	Epirubicina 50 mg/m^2 g1, oxaliplatino 130 mg/m^2 g1, Capecitabina 625 mg/m^2 BID g 1-21 **ogni 21 gg**
EOF	Epirubicina 50 mg/m^2 g1, oxaliplatino 130 mg/m^2 g1, 5 FU 200 mg/m^2 in IC 24 h g 1-21 **ogni 21 gg**
ECX	Epirubicina 50 mg/m^2 g1, cisplatino 60 mg/m^2 g1, Capecitabina 625 mg/m^2 BID g 1-21 **ogni 21 gg**

ECF	Epirubicina 50 mg/m^2 g1, cisplatino 60 mg/m^2 g1, 5 FU 200 mg/m^2 in IC 24 h g 1-21 **ogni 21 gg**
DCF	Docetaxel 75 mg/mq ev, g.1 Cisplatino 75 mg/mq ev, g1, 5-FU 750 mg/mq/die IC di 5 gg **ogni 21 gg**
DCF **(settimanale)**	Docetaxel 35 mg/mq gg 1- 8-15, Cisplatino 25 mg/mq gg 1- 8-15, 5-FU 200 mg/mq/die in IC di 7 gg **ogni 21 gg**
5-FLUOROURACILE	5-FU 400 mg/mq ev in bolo g1 5-FU 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1 Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg**
CAPECITABINA	Capecitabina 2500 mg/mq per os in due dosi giornaliere g 1-14 **ogni 21 gg**

Opzioni terapeutiche successive alla prima linea

SCHEMA	**FARMACI e SOMMINISTRAZIONE**
PACLITAXEL + RAMUCIRUMAB	Ramucirumab 8 mg/kg ev gg 1-15, Paclitaxel 80 mg/mq g 1, 8, 15 **ogni 28 gg**
RAMUCIRUMAB	Ramucirumab 8mg/kg ev g 1 e 8 **ogni 14 gg**
FOLFIRI	Irinotecan 180 mg/mq ev g 1, 5-Fluorouracile 400 mg/mq ev in bolo g 1, 5-Fluorouracile 2400 mg/mq ev in IC di 46 h g1, Calcio L-folinato 200 mg/mq ev g1, **ogni 14 gg**
IRINOTECANO	Irinotecan 250–350 mg/mq ev g1 **ogni 21 gg** ***oppure*** Irinotecan 150–180 mg/mq ev g1 **ogni 14 gg** ***oppure*** Irinotecan 125 mg/mq ev g 1,8 **ogni 21 gg**
DOCETAXEL **(settimanale)**	Docetaxel 35 mg/mq ev gg. 1, 8, 15 **ogni 28 gg**
DOCETAXEL	Docetaxel 60 mg/mq ev gg. 1 **ogni 21 gg**

2.5 GOM tumori cerebrali

Il CORPUS AOU Federico II si pone nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento delle Neoplasie Cerebrali.
La possibilità di disporre nello stesso centro di un servizio di Neuroradiologia, di Neurochirurgia, di Oncologia Medica e di Radioterapia con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche nel campo della patologia neoplastica cerebrale ed un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare su pezzi tumorali e campioni ematici, risulta quanto mai opportuna per consentire:

- L'accesso a terapie multimodali integrate
- L'impiego di a terapie sistemiche personalizzate grazie anche all'ausilio di piattaforme oncogenomiche
- L'adozione di strategie terapeutiche che prevedano un maggiore impiego di trattamenti sistemici e di fornire lo studio delle caratteristiche biomolecolari del tumore e la valutazione della sua chemiosensibilità

Pertanto, il CORPUS A.O.U. Federico II ha attivo un GOM di patologia neoplastica cerebrale deputato alla presa in carico multidisciplinare di cittadini con massa cerebrale. Compito del GOM di patologia neoplastica cerebrale sarà quello di definire ed attuare il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia.
Di seguito specificate le figure professionali, che compongono il CORE-TEAM del GOM – Neoplasie Cerebrali.

Oncologia/ UO Neuroncologia	
	Prof. Sabino De Placido
	Prof. Alfredo Marinelli
	Dott. Ghassan Merkabaui

Neurochirurgia	
	Prof. Francesco Maiuri
	Prof. Oreste De Divitiis
	Dott.ssa Teresa Somma

Neuroradiologia	
	Prof. Arturo Brunetti
	Prof. Andrea Elefante

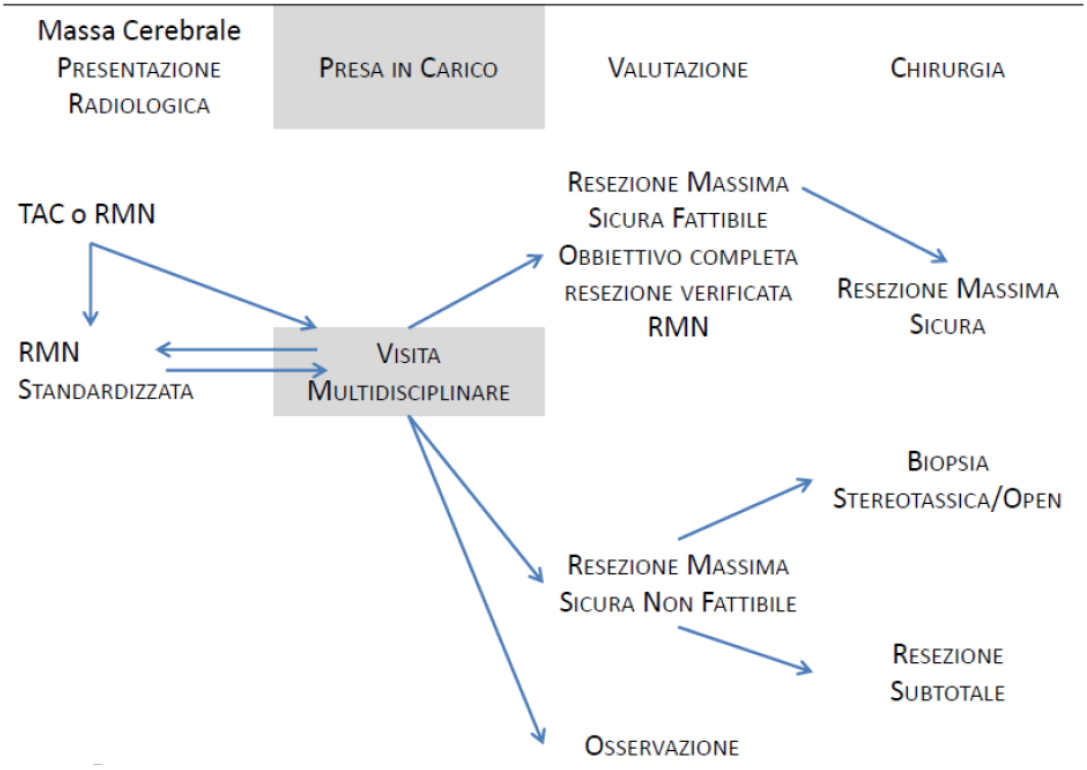
Radioterapia	
	Prof. Roberto Pacelli
	Dott. Manuel Conson

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof.ssa Laura del Basso de Caro

Psicologia/Psichiatria	
	Prof. Nelson Maldonato

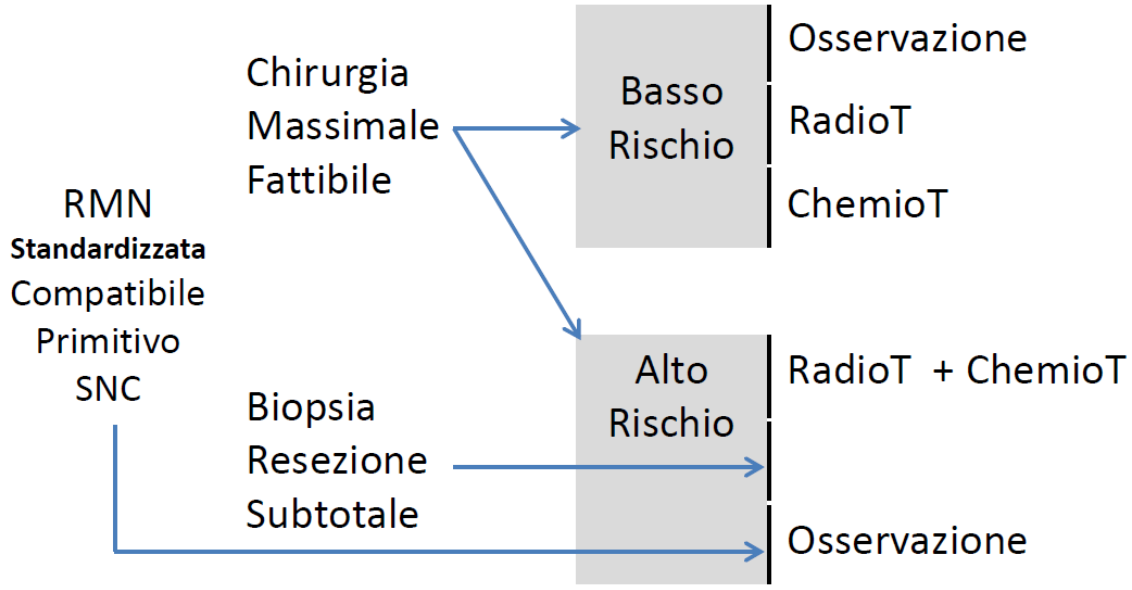
Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) delle Neoplasie Sistema Nervoso ai sensi del DCA 98 /2016

Le Persone Assistite che ricevono diagnosi radiologica di massa cerebrale saranno sottoposte a RMN STANDARDIZZATA. Ciò è indispensabile per consentire alla Visita Multidisciplinare della Presa in Carico di stabilire l'adeguata e corretta valutazione della fattibile procedura chirurgica



DIAGNOSI		
ISTOLOGICA	NEOPLASIA BASSO GRADO NEOPLASIA ALTO GRADO EPENDIMOMA CEREBRALE/SPINALE MEDULLOBLASTOMA / PNET LINFOMA METASTASI MENINGIOMA G1 - 3	Diagnosi effettuate dopo approccio chirurgico che permette valutazione biomolecolare utile nella scelta terapeutica successiva
RADIOLOGICA RMN STANDARDIZZATA	COMPATIBILE PRIMITIVO CEREBRALE NEOPLASIA BASSO GRADO NEOPLASIA ALTO GRADO EPENDIMOMA CEREBRALE/SPINALE MEDULLOBLASTOMA / PNET LINFOMA METASTASI MENINGIOMA	Diagnosi radiologica in Persone non operabili. Priva di valutazione biomolecolare. La strategia terapeutica con chemioterapia e/o radioterapia è assimilabile, solo ove possibile, con quella delle Persone con dati istologici biomolecolari

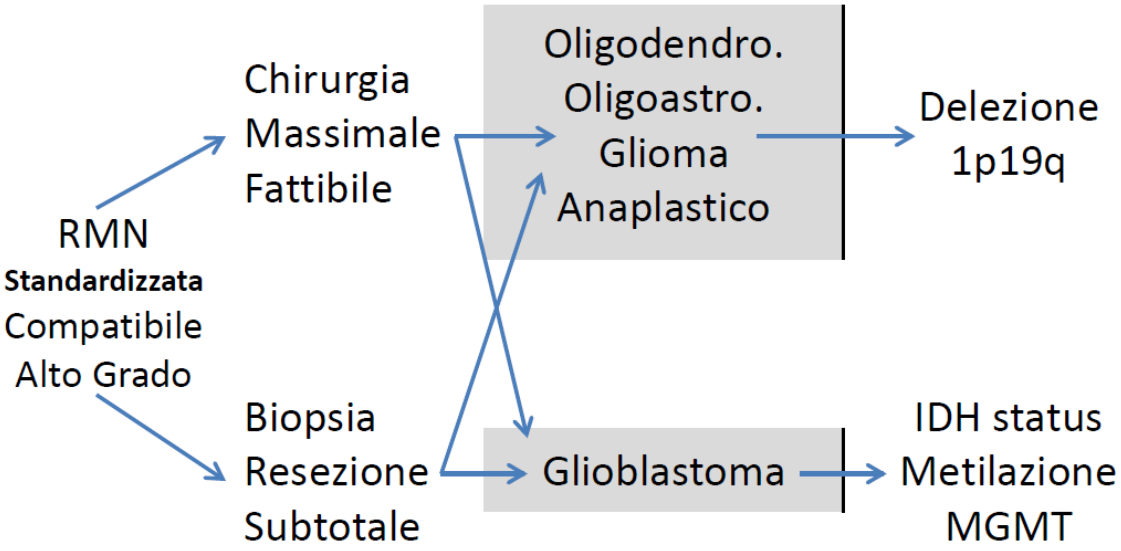
- **GLIOMA BASSO GRADO – ASTROCITOMA/OLIGODENDROGLIOMA**



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Primitivo SNC in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO ricevono un indirizzo verso la sola Osservazione, la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale. Nella

valutazione del Rischio e della Prognosi si terrà conto dell'età superiore o meno a 40 anni, della tipologia di resezione con valutazione RMN postoperatoria a 24-72 ore e del test di delezione cromosomica 1p19q.
FOLLOW UP Le persone che saranno destinate all'osservazione effettueranno RMN Standardizzata ogni 3 – 6 mesi. In corso di chemioterapia la RMN STANDARDIZZATA sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia è valutata. Alla progressione sarà valutata la eventuale precedente Radioterapia, la resecabilità chirurgica, la chemioterapia ed eventualmente la Best Supportive Care. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

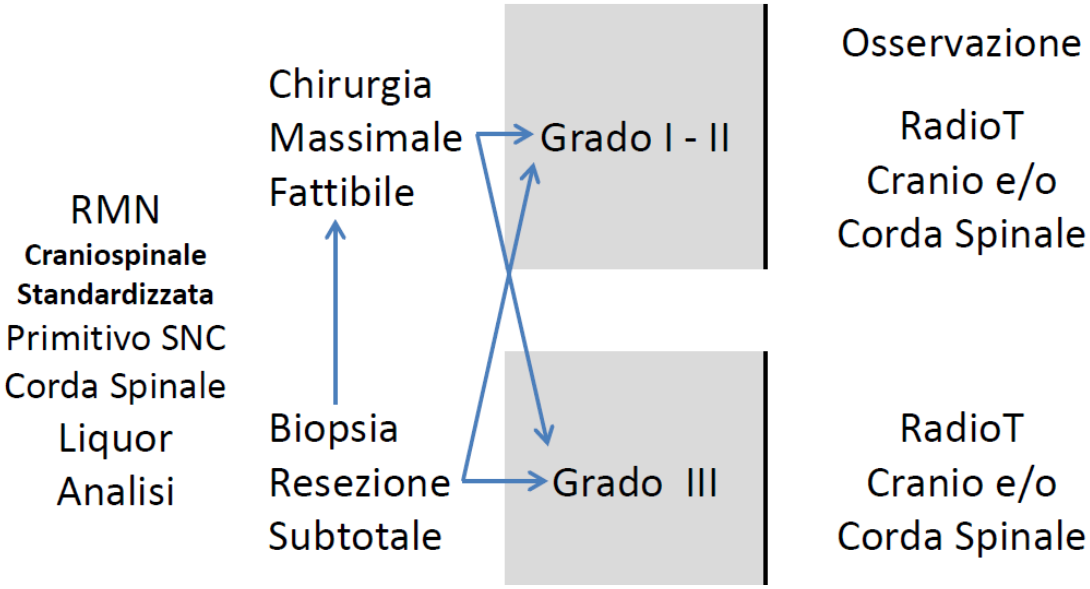
- **GLIOMA ALTO GRADO – GLIOBLASTOMA**



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Glioma di Alto Grado in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare ricevono un indirizzo verso la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale. L'esame Istologico è fondamentale come anche le informazioni genetiche al fine di scegliere i farmaci per la Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia. La valutazione RMN postoperatoria è a 24-72 ore. Considerare se necessario ripetere la valutazione diagnostica con RMN a circa 30 giorni dall' intervento chirurgico.
FOLLOW UP La valutazione RMN STANDARDIZZATA avverrà dopo 4 – 6 settimane dalla fine della Radioterapia ed avrà una cadenza ogni 8 – 12 settimane per i primi 2-3 anni o secondo sopravvenute esigenze cliniche. Le Persone con diagnosi di Glioma ad Alto Grado saranno stratificate in base all'età se superiore o inferiore a 70 anni. Inoltre, la strategia terapeutica postoperatoria terrà conto del Performance Status secondo Karnofsky ed avrà 60 come cut-off decisionale al fine di individuare anche chi è candidato a Best Supportive Care. Tale valore potrà esser variato al variare dello stesso nelle Linee Guida Internazionali.
La progressione sarà valutata con RMN STANDARDIZZATA in corso di Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO dirimerà per progressione locale, diffusa o

multipla. Per le Persone affette da ripresa locale sarà valutata la resecabilità e l'impianto in loco di farmaco antineoplastico. Le Persone rioperate saranno valutate con RMN dopo 24-72 ore. Sia dopo la prima diagnosi che a ripresa sarà valutata terapia con Campi Elettrici Alternanti se disponibili. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

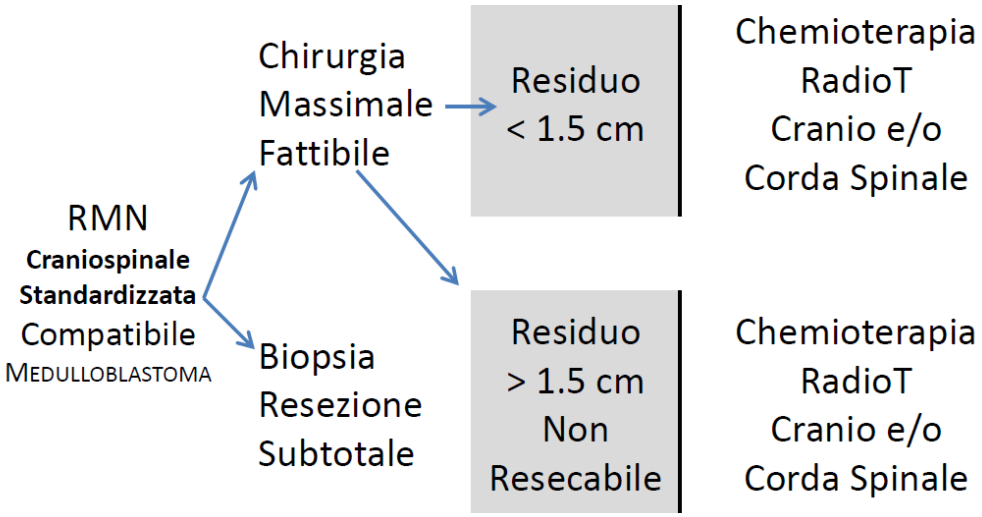
- **EPENDIMOMA**



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Ependimoma in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO ricevono un indirizzo verso la sola Osservazione, la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale.

FOLLOW UP Le persone che saranno destinate all'osservazione effettueranno RMN Standardizzata ogni 3 – 6 mesi. In corso di chemioterapia la RMN Standardizzata sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia è valutata in base all'andamento di Studi di Fase II, di Trials Clinici in corso e per eventuale trattamento in regime off-label. Alla progressione sarà valutata la precedente Radioterapia (anche craniospinale), la resecabilità chirurgica, la Chemioterapia ed eventualmente la Best Supportive Care. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

- **MEDULLOBLASTOMA – PNET SOPRATENTORIALE**

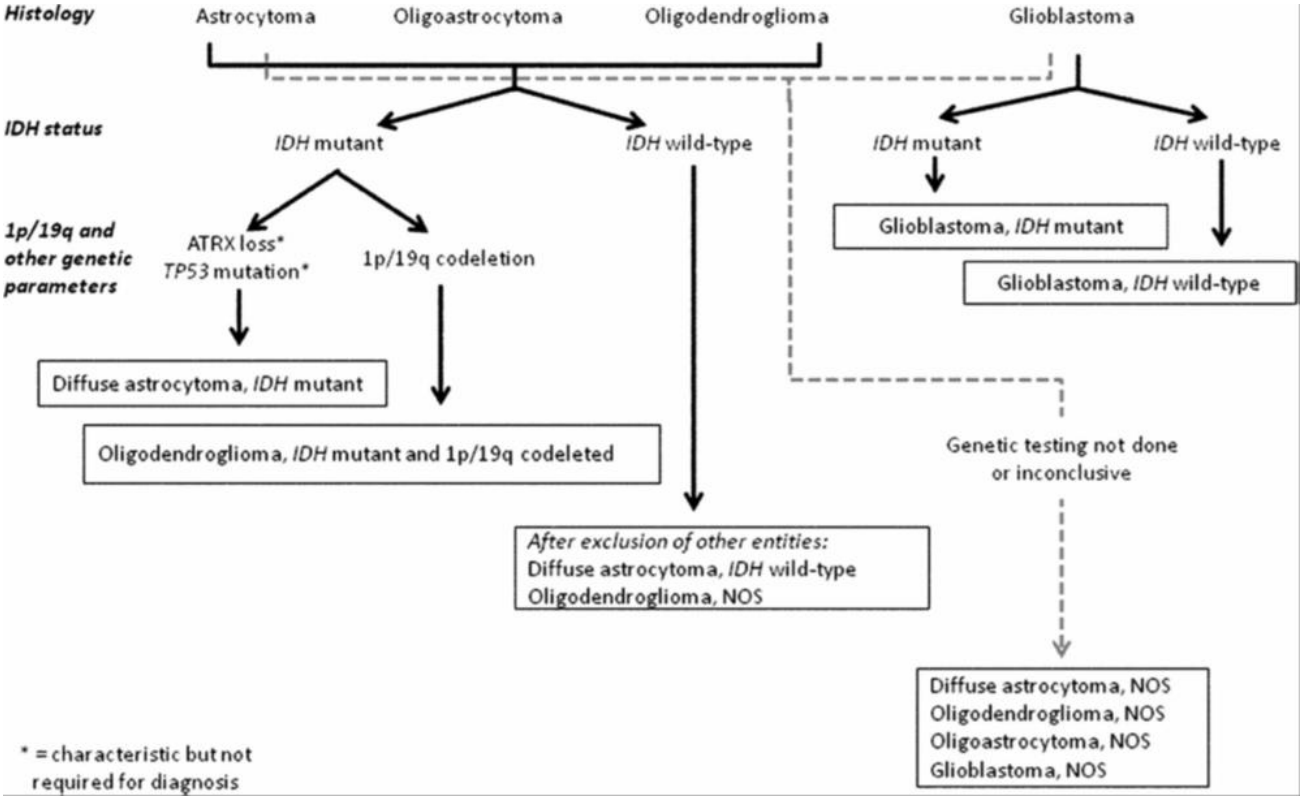


Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Medulloblastoma in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO ricevono un indirizzo verso la sola Osservazione, la Biopsia (stereotassica o open), la Chirurgia Massimale o Subtotale.

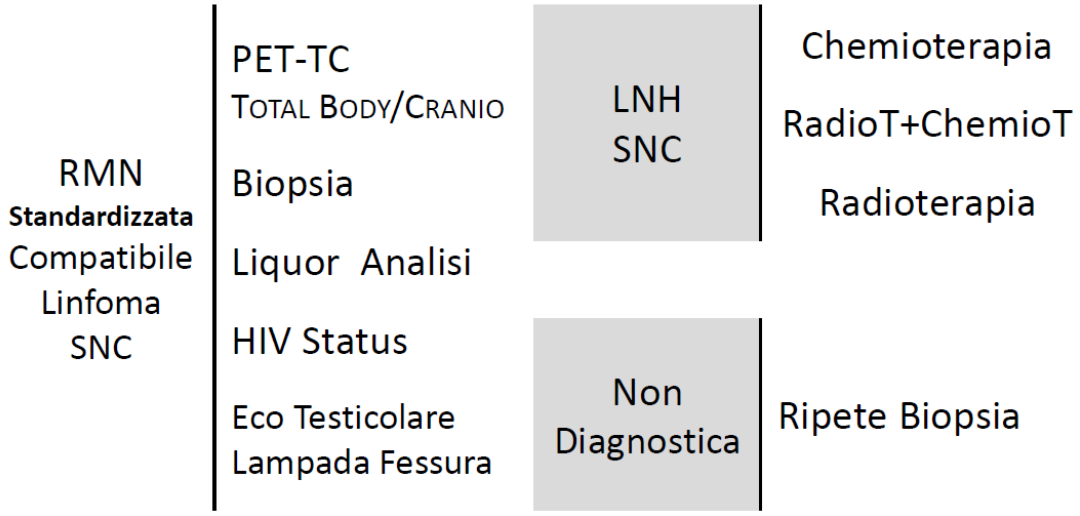
FOLLOW UP In corso di chemioterapia la RMN Standardizzata sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Radioterapia potrà essere concomitante alla Chemioterapia e questa potrà ove previsto essere successiva alla Radioterapia. Alla progressione sarà valutata l'eventuale disseminazione, la precedente Radioterapia (anche craniospinale), la resecabilità chirurgica, la Chemioterapia ed il Trapianto di Midollo Autologo, ed eventualmente la Best Supportive Care. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso di chemioterapici.

- **GLIOMA ALTO GRADO – GLIOBLASTOMA**

Il Percorso Diagnostico Terapeutico per le Persone Assistite che ricevono diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Glioma di Alto Grado sono assimilate ed una procedura unica. Ciò è fattibile grazie al più recente inquadramento e sistematicizzazione, aggiornata nel 2016, dalla WORLD HEALTH ORGANIZATION attraverso la publicazione de: Classification of Tumors of the Central Nervous System. Da questa, a scopo riassuntivo, si propone la tabella di sintesi qui di seguito riportata. La stessa è anche esplicativa delle informazioni di Genetica e di Biologia Molecolare attualmente indispensabili.


Histology
Astrocytoma
Oligoastrocytoma
Oligodendroglioma
Glioblastoma
IDH status
IDH mutant
IDH wild-type
IDH mutant
IDH wild-type
1p/19q and other genetic parameters
ATRX loss*
TP53 mutation*
1p/19q codeletion
Glioblastoma, IDH mutant
Glioblastoma, IDH wild-type
Diffuse astrocytoma, IDH mutant
Oligodendroglioma, IDH mutant and 1p/19q codeleted
Genetic testing not done or inconclusive
After exclusion of other entities:
Diffuse astrocytoma, IDH wild-type
Oligodendroglioma, NOS
Diffuse astrocytoma, NOS
Oligodendroglioma, NOS
Oligoastrocytoma, NOS
Glioblastoma, NOS
* = characteristic but not required for diagnosis

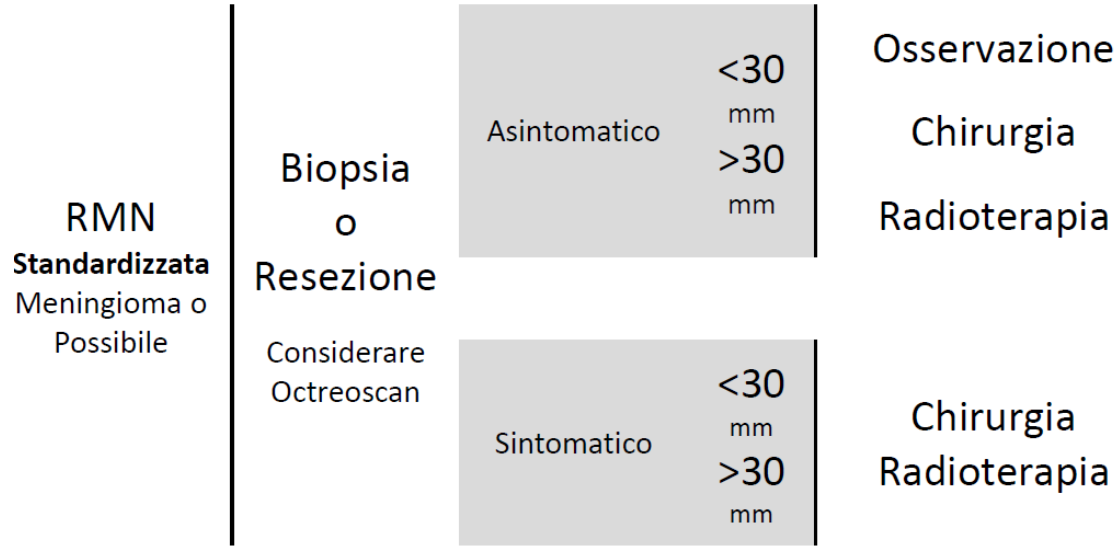
- **LINFOMA PRIMITIVO SNC**



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Linfoma del SNC in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO effettueranno completamento della diagnosi con HIV Status, Ecografia Testicolare e PET-TC total body.

FOLLOW UP In corso di chemioterapia la RMN STANDARDIZZATA sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia è valutata. Alla progressione sarà valutata la eventuale precedente Radioterapia, la chemioterapia ed eventualmente la Best Supportive Care. La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN, AIFA per l'uso di chemioterapici, e linee di indirizzo di Ematologia con erogazione nel regime di ricovero indicato per la specifica terapia.

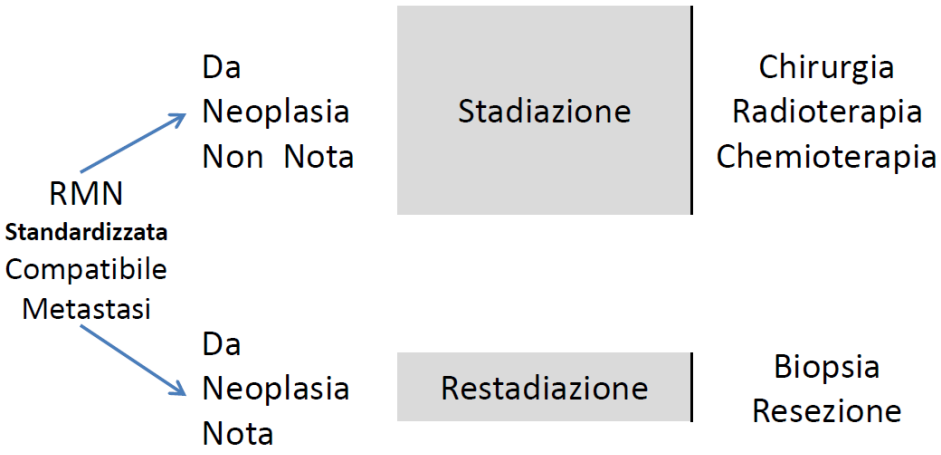
- **MENINGIOMA**



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con Meningioma in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO effettueranno completamento della diagnosi con eventuale Otreoscan. Per formazioni inferiori ai 30 mm ed asintomatiche è preferibile l'osservazione. La Chirurgia dovrà prendere in considerazione il danno neurologico. La Radioterapia prenderà in considerazione l'eventuale residuo chirurgico ed il Grado.

FOLLOW UP prevederà RMN ogni 3 – 6 mesi a secondo del Grado o della non resecabilità. In caso di progressione si valuterà la Chirurgia se possibile, la radioterapia se possibile eventualmente la Chemioterapia. In corso di chemioterapia la RMN STANDARDIZZATA sarà effettuata ogni 8 – 12 settimane o secondo sopravvenute esigenze cliniche. La Chemioterapia avverrà secondo indicazioni NCCN, AIFA, ed eventuali Clinical Trials.

- **METASTASI CEREBRALI ≤ 4**



Le Persone Assistite che ricevono la prima diagnosi radiologica con RMN STANDARDIZZATA di neoplasia compatibile con metastasi tumorale in sede di Presa in Carico con Visita Multidisciplinare ricevono l'indirizzo verso la Stadiazione se in assenza di storia di neoplasia, o di Restadiazione se con storia di neoplasia pregressa. Gli esami di stadiazione/restadiazione avranno il valore di ricontestualizzare la Persona Assistita individuando anche coloro che necessiteranno di Biopsia (stereotassica o open), o resezione cerebrale. L'esame Istologico è fondamentale come anche le informazioni genetiche al fine di scegliere i farmaci per la Chemioterapia concomitante e/o sequenziale alla Radioterapia. La valutazione RMN postoperatoria è a 24-72 ore. La progressione cerebrale sarà valutata con RMN STANDARDIZZATA che si aggiunge agli altri esami di Restadiazione. Sarà valutata la progressione locale o diffusa in corso di Visita Multidisciplinare effettuata dal GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO.

La strategia terapeutica avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso dei chemioterapici e potrà essere affidata ai GOM relativi al tumore primitivo specifico ove costituiti.

Analogamente per le Persone che avranno metastizzazione a solo sede meningea si terrà conto della storia di malattia neoplastica, della capacità di essere sintomatica. Pertanto la strategia terapeutica terrà conto di tali informazioni ed avverrà secondo indicazioni NCCN ed AIFA per l'uso dei chemioterapici. FOLLOW UP La valutazione RMN STANDARDIZZATA avverrà dopo 4 – 6 settimane dalla fine della Radioterapia ed avrà una cadenza ogni 8 – 12 settimane in caso di Chemioterapia o secondo sopravvenute esigenze cliniche. Il follow-up sarà determinato nella Visita Multidisciplinare, pertanto l'Oncologo lo indicherà tenendo conto della storia naturale di malattia e degli altri trattamenti del percorso terapeutico.

PRESA IN CARICO. Gli specialisti Oncologo Medico, Neurochirurgo, Radioterapista, Neuroradiologo e Neurologo, Psicologo effettueranno la Visita Multidisciplinare Sincrona. I prodotti terapeutici saranno allineati e rispondenti alle principali linee guida nazionali AIOM/internazionali, AIRO, ESMO, NCCN, ASCO, con adeguamento all'aggiornamento delle susseguentesi versioni. Le procedure operative delle attività del GOM dovranno essere comprensive di tracciabilità e di criteri valutativi che possano giungere fino all'attivazione delle procedure di Controllo di Qualità e di Certificazione del Lavoro, nonché produrre report capaci di essere strumento per Indicatori di Risposta, Qualità, Efficacia, Efficienza. Per le Persone Assistite sottoposte a biopsia e/o intervento chirurgico di riduzione della massa neoplastica saranno effettuati oltre la prevista Istologia la caratterizzazione biomolecolare e genetica in accordo con il loro costante aumento inserito nelle LINEE GUIDA e GOOD CLINICAL PRACTICE. Ciò avverrà tramite la figura di:Genetista/Biologo Molecolare/Biotecnologo Genetista esperto nel settore Neuroncologico. In considerazione dell'alta specialità delle competenze di tali figure e della loro presenza in Strutture specializzate in neuroscienze, ed ai sensi del punto 3.4.1 del DCA 98 «*tali professionisti possono provenire anche da altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia*» possono essere definiti atti di convenzione specifici. Ciò con lo scopo di estendere alle Persone della Regione Campania servizi e procedure specialistiche di rilievo non diffuse sul territorio regionale e/o poco presenti su quello nazionale. Perseguendo al tempo stesso quanto richiesto al punto 2 del DCA 98 «*essere capace di acquisire nuove tecnologie insostenibili per le singole strutture ospedaliere*».A tal Fine in ottemperanza del punto 3.1 *Funzioni dei Centri e Prestazioni per la Rete* del Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati presso i GOM dei Centri e che possono essere considerati User o Provider della Rete Nazionale Tumori Rari, attiveranno Teleconsulto Istopatologico e Teleconsulto Radiologico secondo le caratteristiche e modalità allo scopo previste.
Pertanto il Direttore del CORP/CORPUS in cui incede il GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO potrà attuare anche in collaborazione con Enti, e Società specifiche, il censimento degli erogatori di Servizi al fine di garantire appropriatezza di esami, evitare ripetizioni, e non generare ritardi nelle scelte decisionali. Ciò permetterà di censire quanti Erogatori di Servizi di Diagnostica RMN siano in grado di offrire esami effettuati secondo la STANDARDIZZAZIONE TECNICA individuata in questo atto.

ONCOLOGIA MEDICA. Come previsto dal DCA 98/2016, l'Oncologo Medico del CORP/CORPUS ha la responsabilità della GOVERNANCE. Le attività di Governance sono relative al processo, all'attuazione ed al compimento del Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

delle Persone Assistite per Neoplasie del Sistema Nervoso. L'Oncologia Medica del CORP/CORPUS ha la responsabilità della somministrazione delle terapie, dei Piani Terapeutici e delle Schede di Monitoraggio AIFA ove previste.

Gli Oncologi del GOM Neoplasie Sistema Nervoso dedicheranno almeno il 50% della propria attività clinica alla patologia neoplastica cerebrale. L'Oncologia Medica del CORP/CORPUS individuerà, come previsto da DCA 98, altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia al fine di: favorire l'accesso al GOM specifico delle Persone da assistere. Lo stesso per gli Specialisti elettivi per le attività del GOM per cui richiedere attività di "servizio esterno". Nonché di individuare servizi e risorse impiegabili per aumentare l'offerta assistenziale in termini qualitativi e quantitativi tendente al completamento dell'adeguato Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Per tali scopi potrà attuare appositi Atti di Convenzione. Inoltre, al fine di intercettare la popolazione che si affida a IRCCS o Aziende Sanitarie con alta specificità nella Neuroncologia, i CORP/CORPUS che hanno attivato GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO possono effettuare con questi Istituti/Aziende Atti di Convenzione per offrire il completamento del Percorso Terapeutico Assistenziale evitando dispersione delle Persone ed abbandono delle cure. L'Oncologo deciderà in riunione multidisciplinare su eventuali Terapie Intratecali.

NEURORADIOLOGIA. È fondamentale in fase di definizione diagnostica, caratterizzazione, stadiazione, verifica post-operatoria e follow-up attraverso procedure specifiche. Contribuisce ad indirizzare e migliorare la diagnosi pre-operatoria; prevedere il grading tumorale e la prognosi; pianifica l'intervento chirurgico e la radioterapia; valuta la risposta al trattamento. I Neuroradiologi partecipano alla PRESA IN CARICO nell'attività multidisciplinare sincrona. I Neuroradiologi che partecipano ai GOM in ottemperanza del punto 3.1 Funzioni dei Centri e Prestazioni per la Rete del Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati attiveranno Teleconsulto Radiologico.

La STANDARDIZZAZIONE del protocollo di diagnostica e la valutazione comparativa tra gli esami è indispensabile al Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale. Pertanto questo PDTA traccia la modalità alla stesura del Referto rispondente alle esigenze diagnostico-terapeutiche secondo le correnti possibilità tecnico-scientifiche. Tali modalità subiranno tempestivo adattamento all'avanzamento tecnologico. Le Persone con diagnosi di Massa Cerebrale effettuata con qualsiasi strumento devono effettuare un successivo Esame RMN secondo la seguente:

STANDARDIZZAZIONE TECNICA

•MAGNETE ≥1.5 Tesla

Esame pre-contrasto

•Spessore massimo delle slice (2D) ≤ 4 mm (3D) ≤ 1.5mm

•Acquisizione assiale 2D TSE T2 sui tre piani.

•Acquisizione assiale FLAIR, se disponibile acquisizione FLAIR 3D sul piano sagittale.

•Acquisizione assiale 2D SE/TSE T1,

•Acquisizione 3D, isotropica, IR T1w Gradient Echo (tipoMPRAGE, FSPGR, Thrive, VIBE)

•Acquisizione assiale 2D DWI con tecnica EPI o radiale ed elaborazione mappe di ADC

•Acquisizione GRE T2 o basata sulla suscettibilità (SWI, SWAN, VENBOLD)

Esame post-contrasto da eseguire come nella sequenza indicata

•Studio di PERFUSIONE con tecnica contrastografica (DSC) con o senza valutazione dell'"input arterioso" (AIF) nei follow-up post-trattamento (chirurgico, chemio-radioterapico), valutazione della permeabilità vascolare con l'impiego della tecnica (DCE) da eseguire prima della DSC

•Acquisizione 3D, isotropica, IR T1w Gradient Echo (tipo mprage o Thrive) con geometria analoga alla acquisizione pre-iniezione ev di mdc

•Acquisizione TSE T1 assiale tardiva post-contrasto

•SPETTROSCOPIA con tecnica single voxel con TE lungo/breve e con tecnica CSI (multi-voxel) in correlazione alle dimensioni, sede e segnale della lesione e indicazione del Neuroradiologo.

E su indicazione richiesta e/o condizione evidenziata dal Neuroradiologo:

•In caso di localizzazione in aree critiche dette "eloquenti" è utile integrare l'esame RM "diagnostico" con studio "funzionale", con task di attivazione motoria e/o del linguaggio associata a TRATTOGRAFIA mediante tensore di diffusione (DTI) per la pianificazione chirurgica.

NEUROCHIRURGIA. Comprende tutti gli atti chirurgici eseguiti a scopo, diagnostico, terapeutico e palliativo. Si avvarrà di aggiornamento intraoperatorio tramite NEURONAVIGATORE e di TECNICHE DI FLUORESCENZA INTRAOPERATORIA integrate nei microscopi operatori, nonché saranno effettuate le tecniche di MONITORAGGIO NEUROFISIOLOGICO INTRAOPERATORIO. Al GOM Patologia Neoplastica Cerebrale afferiranno neurochirurghi con formazione/attività specifica. Terapie Antineoplastiche Intratecali saranno effettuate solo presso Centri ove sono attivi GOM NEOPLASIE CEREBRALI.

Alla luce delle normative vigenti quali il:

•PIANO REGIONALE CONTENIMENTO TEMPI DI ATTESA (PRCTA) REGIONE CAMPANIA - Giunta Regionale - 10 febbraio 2007 - Deliberazione N. 170 BURC N. 16 del 26 marzo 2007

•PIANO NAZIONALE DI GOVERNO DELLE LISTE DI ATTESA - PNGLA 2010-2012 e delle eventuali modifiche migliorative all'efficienza dei PDTA nelle Reti Oncologiche presenti Piano Nazionale di Governo delle Liste di Attesa (PNGLA 2016-2018) ed al fine della riduzione della migrazione stessa l'intervento chirurgico di BIOPSIA diagnostica ove necessaria dovrà essere effettuata entro 7 giorni dalla presa in carico. L'INTERVENTO chirurgico di resezione con finalità terapeutiche e/o palliative dovrà essere effettuato entro 14 giorni dalla presa in carico. In tal modo il PDTA NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO contribuirà agli obiettivi aziendali di riduzione e contenimento delle Liste d'Attesa. I Neurochirurghi partecipano alla Presa in Carico nell'attività multidisciplinare sincrona. Come dal punto 3.4.3 del DCA 98 «Il modello di Presa in Carico in precedenza definito renderà evidente quali prestazioni (di Chirurgia, Radioterapia ecc.) sono state erogate in aderenza ai PDTA garantendo l'appropriatezza prescrittiva». Al fine di favorire la

convergenza della casistica oncologica presso le Neurochirurgie che si caratterizzino per alto volume, le stesse, previo Atto Aziendale concordato, potranno ospitare Neurochirurghi di altra provenienza.

NEUROLOGIA. I Neurologi partecipano alla visita multidisciplinare della Presa in Carico, hanno il compito fondamentale di valutazione delle limitazioni neurologiche e delle loro variazioni. Inoltre, sono indispensabili per il completamento della strategia terapeutica mediante la prescrizione di farmaci specifici e loro monitoraggio. Seguiranno la terapia antiepilettica secondo le correnti Linee Guida.

ANATOMIA PATOLOGICA. L'Anatomopatologo partecipa all'ottenimento della diagnosi di tumore ed alla sua caratterizzazione biomolecolare, immunoistochimica, di proliferazione e di parametri di valore prognostico e/o predittivo. Il referto di procedura istologica dovrà essere fornito entro 14 giorni dall'esecuzione della procedura diagnostica BIOPSIA/INTERVENTO chirurgico. Gli Anatomopatologi che partecipano al GOM dei Centri che rientrano nel quarto quartile, che possono essere considerati User o Provider della Rete Nazionale Tumori Rari, come da Tabella 1, in ottemperanza del punto 3.1 Funzioni dei Centri e Prestazioni per la Rete del Rep. n° 158/CSR del 21.09.17 e Collegati attiveranno Teleconsulto Istopatologico.

GENETICA/BIOMOLECOLARE. Indagini Genetiche, di Biologia Molecolare, specifiche del settore Neuroncologico, la cui necessità è in espansione, saranno effettuate presso i Centri di Genetica delle AAOO presso cui risiedono i CORP/CORPUS. In considerazione dell'alta specialità delle competenze di tali prodotti diagnostici e descrittivi di patologia come anche della presenza di Professionisti di questi settori in poche Strutture Italiane specializzate in Neuroscienze, possono essere definiti Atti di Convenzione specifici ed ai sensi del punto 3.4.1 del DCA 98 con altre Aziende Sanitarie, IRCCS, Enti e Centri di Ricerca Biotecnologica, Centri di Diagnostica e/o Terapia. Ciò con lo scopo di estendere alle Persone della Regione Campania servizi e procedure di rilievo non diffuse sul territorio nazionale. Perseguendo al tempo stesso quanto richiesto al punto 2 del DCA 98 / 2016 «essere capace di acquisire nuove tecnologie insostenibili per le singole strutture ospedaliere» adottando Protocolli d'Intesa. Per le indagini effettuate su campione in paraffina il materiale biologico sarà fornito dall'Anatomia Patologica. Determinazioni effettuate con materiali e procedure di ricerca scientifica potranno essere utilizzate per individuare Target molecolari di farmaci specifici.

INFORMAZIONE. CONSENSO. SOSTEGNO. Il GOM NEOPLASIE SISTEMA NERVOSO attuerà con la Presa in Carico le procedure indispensabili per fornire completo PROCESSO INFORMATIVO. L'assistenza di queste Persone è complessa e richiede informazione familiare per le necessità di aiuto e partecipazione ai differenti momenti della storia naturale di patologia. Raccoglierà il CONSENSO previsto ai trattamenti nonché la Nomina della Persona che sarà informata oltre l'Assistito stesso dell'andamento dello stato di salute. Inoltre, attuerà procedure per consentire Accesso alle Cure e Sostegno alla Persona Assistita nelle forme giuridiche possibili e/o previste per questo. Sarà sviluppata modulistica specifica per il Processo Informativo di patologia, Disposizioni Anticipate, Consenso alle Cure ed alle Indagini Genetiche

PSICHIATRIA. I pazienti affetti da neoplasia cerebrale devono essere sottoposti a un costante e dettagliato assessment neuropsicologico, emotivo e comportamentale, per una più accurata

identificazione dei problemi e una migliore scelta terapeutica. Il ruolo dello psichiatra è essenziale nel trattamento farmacologico della depressione, il cui decorso ha sovente caratteri di severità, instabilità e mutevolezza, in ragione dei cambiamenti nel metabolismo cerebrale dei pazienti provocati, e talora accentuati, da presidi terapeutici come la chemioterapia, la radioterapia e la chirurgia.

PSICONCOLOGIA. Il sostegno psicologico indirizzato al paziente e ai suoi familiari/caregiver è decisivo per rinforzare le risorse psicologiche presenti nel contesto e a gestire ed elaborare il disagio psicologico individuale e familiare. Fornisce supporto in tutte le fasi dell'iter diagnostico, terapeutico, assistenziale. Inoltre, permette l'obiettivo, ovvero la presa in carico globale della persona affetta da neoplasia nel difficile itinerario della malattia.

Le attività di PSICHIATRIA e PSICONCOLOGIA rientreranno negli Indicatori di Risposta, Qualità, Efficacia, Efficienza.

CASE MANAGEMENT. Nel GOM è individuata la figura del CASE MANAGER con specifiche competenze formative che accompagna il percorso individuale di cura divenendo riferimento e facilitatore della continuità del percorso stesso, occupandosi del coordinamento organizzativo del percorso assistenziale. Il Case Manager è anche la figura di collegamento per la integrazione con le cure territoriali (Distretto Sanitario). Si occuperà della prenotazione degli esami necessari per la diagnosi nella Rete interna alla struttura o di indirizzare il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale. Partecipa alla costituzione e rispetto degli Indicatori di Risposta, Qualità, Efficacia, Efficienza.

RADIOTERAPIA. Il servizio di Radioterapia garantisce il trattamento radiante rispetto ai trattamenti integrati con le terapie sistemiche proposte. Le risorse aziendali disponibili sono conformi alla normativa nazionale ed alle raccomandazioni delle principali società scientifiche nazionali ed internazionali. Gli specialisti in Radioterapia partecipano alla visita multidisciplinare sincrona della PRESA IN CARICO. Come dal punto 3.4.3 del DCA 98 «Il modello di Presa in Carico in precedenza definito renderà evidente quali prestazioni (di Chirurgia, Radioterapia ecc.) sono state erogate in aderenza ai PDTA garantendo l'appropriatezza prescrittiva». Inoltre, come nel punto 3.4.1 del DCA 98 «potranno svolgere la loro attività elettiva presso la loro Azienda di provenienza, così da integrare l'offerta di servizi ed evitare: l'eccessiva concentrazione delle prestazioni nei CORP/CORPUS, potenzialmente responsabile di un eccessivo allungamento dei tempi di attesa; l'erogazione di percorsi difformi dalle linee guida». Il Servizio terrà conto di quanto nel DECRETO COMMISSARIO AD ACTA N° 19 del 05.03.2018: STANDARD DI TRATTAMENTO IN RADIOTERAPIA e qui di seguito riportato:

- <u>GLIOMI A BASSO GRADO Gliomi I-II</u>

La radioterapia post-operatoria è indicata in caso di fattori prognostici negativi (1. correlati al paziente: età >40 anni; KPS, dimensioni > 4 cm; lesione che oltrepassa la linea mediana; 2. correlati all'intervento: chirurgia parziale; 3. correlati all'anatomia patologica della malattia: istotipo astrocitario o misto; assenza di codelezione 1p19q); al contrario, pazienti con profilo prognostico favorevole possono essere seguiti con stretto follow-up, riservando la RT alla ripresa, in quanto ci si può aspettare che la malattia abbia un comportamento meno aggressivo.

•Volumi bersaglio: letto operatorio + malattia macroscopicamente visibile come iperintensità nelle sequenze T2- pesate o flair della RM + eventuali aree con presa di contrasto nelle sequenze T. CTV= GTV+1-1.5 cm eccetto per presenza di barriere anatomiche (ventricoli, tentorio, meningi e linea mediana tranne quando c'è evidenza di coinvolgimento di una struttura mediana quale il corpo calloso) dove 0,5 cm sono considerati sufficienti. •Dosi: dose di prescrizione compresa tra 50.4 e 54 Gy con frazionamento convenzionale.

•Sistema immobilizzazione: maschera termoplastica.

•Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. Le immagini dovrebbero essere acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.

•Contouring, planning e tecnica di radioterapia: per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT

- <u>GLIOMI AD ALTO GRADO</u>

Gliomi anaplastici (GIII) (astrocitomi anaplastici, gli oligoastrocitomi e gli oligodendrogliomi).

La radioterapia (RT) frazionata a fasci esterni dopo chirurgia è il trattamento adiuvante standard per gli astrocitomi anaplastici

•Volumi bersaglio: Il volume è costituito dal cavo chirurgico e dall'eventuale residuo di malattia con aggiungendo un margine di 1-2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate

•Dose: tipica del trattamento radiante è di 59.4-60 Gy in 33-30 frazioni da iniziare entro 4-6 settimane dall'intervento chirurgico.

•Sistema di immobilizzazione: maschera termoplastica

•Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm, consigliabile con mdc.

•Contouring, planning e tecnica di radioterapia: per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc.

La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. Reirradiazione per i gliomi anaplastici ricorrenti. L'uso di radiochirurgia con dosi di 12-16 Gy in singola frazione o radioterapia stereotassica frazionata alla dose di 25-36 Gy in 5-18 frazioni possono essere utilizzate in pazienti selezionati con recidive inferiori a 4 cm e buon performance status.

- <u>GLIOBLASTOMA</u>

La radioterapia post-operatoria associata a TMZ costituisce il trattamento standard (nda: ove indicato)

•Dose: Paziente con età ≤ 70 anni La dose di radioterapia considerata standard è 60 Gy con frazionamento giornaliero di 2 Gy sulla sede iniziale di malattia con margine. Nel paziente anziano > 70 anni e/o con KPS basso possono essere prese in considerazioni dosi pari a 40 Gy in 15 frazioni, 25Gy in 5 frazioni o 34Gy in 10 frazioni.

•Volumi: Il volume è costituito dal cavo chirurgico e/o dall'eventuale residuo (persistenza) di malattia con aggiungendo un margine di almeno 2 cm al tumore identificato sulle sequenze T1 dopo contrasto e/o T2 pesate •Sistema immobilizzazione: Per la radioterapia a fasci esterni è consigliabile usare dei sistemi di immobilizzazione per la testa (maschera termoplastica) che consenta l'adeguato posizionamento del paziente nel corso del trattamento.

•Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm, consigliabile con mdc.

•Contouring, planning, tecniche: per contornare la neoplasia, è indispensabile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM volumetrica (1 mm) od almeno con TC con mdc etc. La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT.

•Le opzioni terapeutiche alla recidiva sono molto condizionate dalla dimensione della recidiva, dal tempo intercorso dal primo trattamento e dal performance status del paziente. Tali parametri sono anche da considerare come i principali fattori predittivi di risposta al trattamento. Per quel che riguarda la radioterapia sono stati molteplici i frazionamenti (ipofrazionamento o stereotassi) per il ritrattamento, ma vi è un generale accordo sull'opportunità di utilizzare dosi maggiori di 30-35 Gy, ma non superiori a 40-45 Gy per aumento del rischio di necrosi. Per ridurre il rischio di radionecrosi associato alla re-irradiazione non dovrebbe essere superata la dose biologica cumulativa (1°+ 2° trattamento) di 100 Gy, normalizzata a 2Gy/frazione (NTD).

- <u>MENINGIOMI:</u>

La radioterapia è indicata in caso di resezione parziale, controindicazioni chirurgiche,Meningiomi

atipici o maligni.

•Volumi bersaglio: Nei pazienti non sottoposti a chirurgia l'intero volume tumorale che si impregna di mdc alla TC e RM, la sua inserzione sulla dura fino ai primi 3 mm e tutte le anomalie ossee visibili alla TC con finestra ossea. Nei pazienti operati o recidivati il residuo tumorale evidenziato alle immagini RM T1 pesate con mdc, includendo aree microscopiche di malattia in base alla descrizione dell'intervento chirurgico, con un margine fino a circa 2 cm nei meningiomi G 3

•Dosi: la dose di prescrizione varia in base al grado WHO: grado 1: 45-54 Gy/25-30 frazioni; grado 2: 54-60 Gy/1.8-2 Gy fz; grado 3: 60-66 Gy/2.0 Gy. La dose di radiochirurgia è 12-14 Gy.

•Sistema immobilizzazione: maschera termoplastica

•Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. In caso di SRS/FSRT è consigliabile eseguire la simul-TC con mdc.

•Contouring, planning e tecnica radioterapica: per contornare la neoplasia e gli organi critici è utile l'utilizzo di software di fusione fissa o deformabile di immagini con RM con mdc etc. La pianificazione deve prevedere l'utilizzo di sistemi evoluti di calcolo della dose del tipo collapsed cone o Montecarlo.

La tecnica radioterapica deve essere almeno 3D conformazionale, con pianificazione di tipo forward, o, meglio, ad intensità modulata (IMRT) eventualmente volumetrica VMAT. La radiochirurgia (SRS)/radioterapia stereotassica (FSRT) può essere somministrata mediante acceleratore lineare, GammaKnife o CyberKnife. La FSRT è preferibile alla radiochirurgica per i meningiomi di grandi dimensioni (>3,5 cm) o che sono in stretta prossimità di strutture critiche (come l'apparato ottico o del tronco cerebrale), e in tutti i casi di meningioma del nervo ottico.

- <u>METASTASI CEREBRALI</u>

La scelta terapeutica fra radioterapia panencefalica e radioterapia stereotassica (e/o radiochirurgia) dipende dalle caratteristiche del paziente (età, performance status) e della neoplasia (istologia, situazione patologica extracranica, numero e sede delle metastasi cerebrali). In particolare, sono eleggibili a Radiochirurgia pazienti con buon KPS, numero di lesioni metastatiche ≤4, nessuna metastasi superiore a 4 cm di diametro. In casi isolati, è ammissible un trattamento radiochirurgico o radioterapico stereotassico in caso di pazienti con oltre 4 metastasi cerebrali

In caso di metastasi singola sottoposta a resezione chirurgica, la radioterapia adiuvante trova applicazione. La dose sarà correlata al volume della cavità chirurgica. È importante che ci sia un breve intervallo di tempo tra la chirurgia e la radioterapia, circa 3 settimane, quando fattibile.

•Volumi bersaglio: Le aree di enhancement all'esame RM o TC dopo somministrazione di mezzo di contrasto

•Dosi: Per quanto riguarda l'irradiazione panencefalica la dose indicata è un frazionamento di 30 Gy in 10 sedute. Regimi ipofrazionati più concentrati (es. 20 Gy in 4-5 sedute) possono essere riservati a pazienti con prognosi peggiore. Per il trattamento radiochirurgico la dose varia in base al diametro del bersaglio: fonte: http://burc.regione.campania.it n. 22 del 12 marzo 2018: diametro della lesione ≤ 20 mm, dose fino a 24 Gy; diametro di 21-30 mm, dose fino a 18 Gy; diametro di 31-40 mm, dose fino a 15 Gy. Per il trattamento adiuvante la dose varia tra 30Gy-36Gy in 5-6 frazioni e 27 Gy in 3 frazioni.

•Sistema immobilizzazione: maschera termoplastica. Per il trattamento radiochirurgico: in caso di tecnica "frame-based" un frame stereotassico potrebbe essere applicato; in caso di tecnica "frameless" il paziente dovrebbe essere immobilizzato tramite un sistema stereotassico

•Simulazione: Il paziente deve eseguire simul-TC a spessore slice da 1-3 mm. In caso di SRS/FSRT è consigliabile eseguire la simul-TC con mdc. Le immagini dovrebbero essere acquisite dal vertice fino ai primi metameri cervicali.

•Contouring, planning e tecnica radioterapica: Il contouring dovrebbe avvenire dopo coregistrazione della TC con RM volumetrica (spessore 1 mm) acquisita dopo somministrazione di mezzo di contrasto o in alternativa dopo co-registrazione della TC con mdc. Il trattamento panencefalico può essere pianificato in 2D, in 3D, in IMRT o tecniche volumetriche che consentono SIB e risparmio dell'ippocampo. In entrambi i casi, la tipica tecnica di trattamento consiste in due campi opposti latero-laterali. La radiochirurgia (SRS)/radioterapia stereotassica (FSRT) può essere somministrata mediante acceleratore lineare, GammaKnife o CyberKnife.

Nei pazienti sottoposto a radiochirurgia e/o radioterapia stereotassica, non vi è indicazione al trattamento panencefalico se non dopo progressione di malattia.

In caso di resezione chirurgica è indicata la radiochirurgia/radioterapia stereotassica sul letto chirurgico o la RT panencefalica.

Follow-up dei pazienti con neoplasia cerebrale

Il Follow up delle Persone affette da Neoplasia Cerebrale è molto differente ed è specifico per caratteristiche di patologia. Pertanto è rappresentato all'interno dei singoli PERCORSI PER SEGMENTAZZIONE.

2.6 GOM epatocarcinoma

Il CORPUS AOU Federico II si pone nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento della patologia tumorale primitiva epatica, offrendo un'unità di Gastroenterologia ed Epatologia all'avanguardia, disponendo di un centro di Diagnostica in grado di effettuare ecografie con mezzo di contrasto, risonanza magnetica nucleare addominale, agoaspirati con ago sottile e biopsie, e potendo contare sulla possibilità di disporre di tutti i farmaci oncologici approvati per l'uso clinico in Italia. La possibilità di disporre nello stesso centro di un servizio di Gastroenterologia ed Epatologia, di Chirurgia Addominale, di Oncologia Medica con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche nel campo della patologia neoplastica primitiva del fegato ed un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare su pezzi tumorali e campioni ematici, risulta quanto mai opportuna per consentire:

- L'accesso a terapie multimodali integrate, dalla chemioterapia, alla terapia e bersaglio molecolare con farmaci biologici, a trattamenti locoregionali, a seconda dello stato di avanzamento della malattia.
- Il coinvolgimento dei pazienti in studi clinici che permettono l'accesso a terapie innovative, ad oggi la UOC di Oncologia Medica dell'AOU Federico II è in grado di offrire alle pazienti la possibilità di partecipare a studi, anche internazionali.

Compito del GOM di patologia neoplastica primitiva del fegato sarà quello di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Inoltre, le diverse figure professionali coinvolte nel GOM si faranno carico del paziente affetto da tumore primitivo del fegato per i propri ambiti di competenza specialistica.

Di seguito la composizione ed il funzionamento del GOM di patologia neoplastica primitiva del fegato (Epatocarcinoma).

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Dott. Ghassan Merkabaoui
	Prof. Alfredo Marinelli

Chirurgia	
	Prof. Roberto Troisi
	Prof. Francesco Corcione
	Prof. Roberto Montalti
	Dott. Giovanni Vennarecci

Gastroenterologia	
	Prof. Gerardo Antonio Pio Nardone
	Prof. Filomena Morisco
	Dott. Pietro Coccoli
	Dott.ssa Maria Guarino
	Dr. Rocco Alba

Malattie Infettive	
	Prof. Ivan Gentile
	Dott. Francesco Borrelli
	Dott. Antonio Riccardo Buonomo
	Dott. Fabrizio Scordino

Nutrizione	
	Prof. Fabrizio Pasanisi
	Dott.ssa Carmela Di Caprio

Radioterapia	
	Dott. Roberto Pacelli
	Dott Manuel Conson

Radiologia	
	Prof. Arturo Brunetti
	Prof. Simone Maurea
	Prof. Luigi Camera
	Dott. Pietro Venetucci
	Dott. Pierpaolo Mainenti

Medicina Nucleare	
	Prof. Silvana del Vecchio
	Prof. Michele Klain
	Dott Emilia Zampella

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof.ssa Maria D'Armiento

Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott.ssa Elena Vigliar
	Dott. Claudio Bellevicine
	Dott. Umberto Malapelle

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'epatocarcinoma ai sensi del DCA 98/2016

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dell'epatocarcinoma si basa sulle principali e più aggiornate linee guida nazionali e internazionali e nasce dalla necessità di garantire ad ogni paziente della nostra Regione affetto da tale patologia un percorso diagnostico terapeutico ottimale tenendo conto delle peculiarità di questa patologia e di illustrare, organizzare e definire i tempi del percorso diagnostico, terapeutico e assistenziale.

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

1. Sorveglianza del soggetto a rischio di Epatocarcinoma
2. Percorso diagnostico per pazienti con sospetto di Epatocarcinoma
3. Percorso stadiativo/terapeutico per pazienti con Epatocarcinoma accertato − Follow-up per pazienti con pregresso Epatocarcinoma

Sorveglianza del soggetto a rischio di epatocarcinoma

I pazienti a rischio di epatocarcinoma che devono essere sottoposti a sorveglianza sono indicati nella Tabella 1.

Tabella 1. Pazienti a rischio di epatocarcinoma da sottoporre a sorveglianza

Categorie di Pazienti a Rischio di Epatocarcinoma da Sottoporre a Sorveglianza
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh A e B o con fibrosi avanzata (a ponte)
Pazienti cirrotici in stadio Child-Pugh C in attesa di trapianto
Pazienti con epatite cronica HBV, anche dopo negativitizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale
Pazienti con epatite cronica HCV, anche dopo negativizzazione della viremia a seguito di terapia antivirale

Nei paesi occidentali si assiste ad un incremento dell'incidenza di Epatocarcinoma in pazienti con NASH (Steatoepatite Non Alcolica), anche in assenza di cirrosi epatica o fibrosi severa. Tuttavia, in questa specifica categoria, l'utilità e l'implementazione dei programmi di sorveglianza restano dubbi e mancano evidenze scientifiche definitive in relazione al timing dei controlli.

La sorveglianza va effettuata con una ecografia epatica semestrale.

Ogni nuovo nodulo epatico riscontrato in corso di sorveglianza deve essere approfondito secondo la "politica di richiamo" (vedi in seguito). I referti ecografici devono riportare il grado di esplorabilità del fegato. In caso di una insoddisfacente esplorabilità ecografica del fegato è opportuno valutare un proseguimento della sorveglianza con altre metodiche di imaging (TC o RM con contrasto).

Politica di Richiamo in caso di Nodulo Sospetto

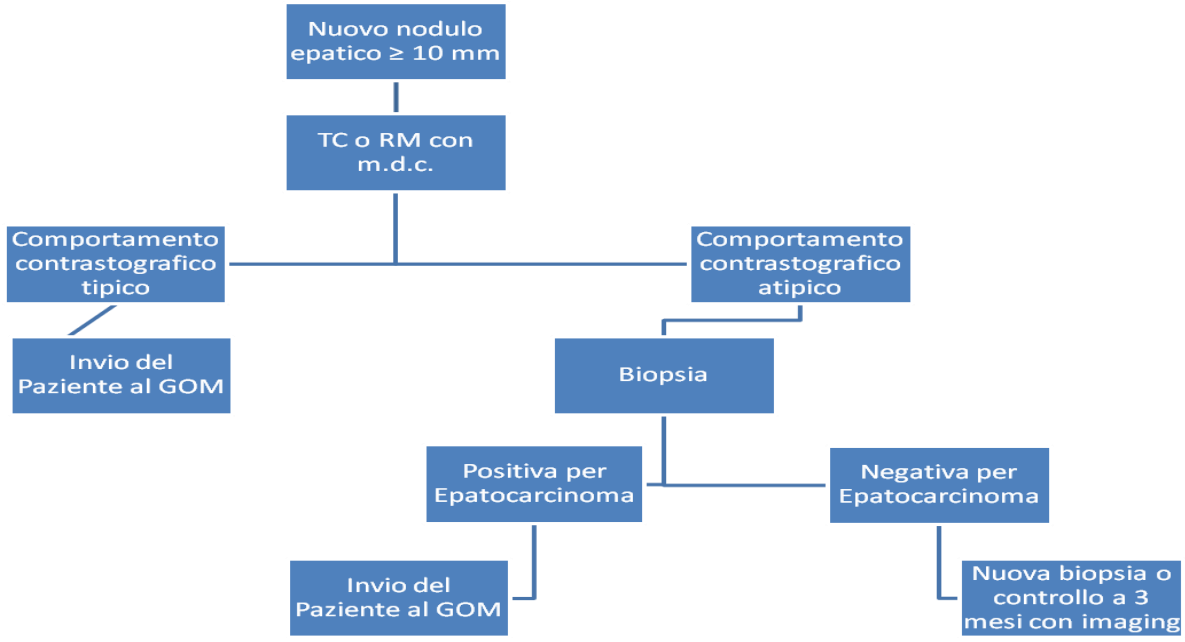
In caso di riscontro di un nodulo di diametro ≥ 10 mm, il paziente va sottoposto a TC o a RM con mezzo di contrasto. Il comportamento contrastografico tipico (wash-in globale arterioso e wash-out venoso/tardivo) consente di porre la diagnosi di Epatocarcinoma ed il paziente sarà inviato al Case Manager designato dal Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) responsabile della presa in carico per la gestione del caso (Figura 1). Qualora le tecniche di *imaging* non siano conclusive, il paziente deve essere sottoposto a biopsia epatica. Se l'esame istologico conferma la diagnosi di Epatocarcinoma il paziente verrà inviato al GOM di riferimento. In caso di negatività dell'esame istologico, la biopsia può essere ripetuta oppure va programmato un controllo a tre mesi con la metodica di *imaging* che ha evidenziato il nodulo (Figura 1).

L'ecografia con mezzo di contrasto (CEUS) può essere utilizzata per la diagnosi di Epatocarcinoma per noduli > 10 mm, ma deve comunque essere associata ad una metodica di *imaging* maggiore (TC o RM con mezzo di contrasto) per la stadiazione della neoplasia.

Nel caso di riscontro ecografico di un nodulo < 10 mm si consiglia l'intensificazione della sorveglianza, ad intervalli trimestrali, e l'esecuzione di *imaging* diagnostico con mezzo di contrasto è solo in caso di aumento dimensionale con raggiungimento o superamento di 10 mm.

Le lesioni di < 10 mm che rimangono stabili ai controlli ecografici trimestrali dopo 12 mesi dovrebbero ritornare alla normale sorveglianza semestrale.

Fig.1 Percorso della sorveglianza e diagnosi dei pazienti a rischio di epatocarcinoma.



PERCORSO DIAGNOSTICO PER PAZIENTI CON SOSPETTO EPATOCARCINOMA

Donne e uomini di almeno 18 anni, con noduli epatici sospetti per Epatocarcinoma evidenziati al di fuori di un programma di sorveglianza potranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento al GOM Epatocarcinoma.

Il percorso diagnostico segue il percorso del nodulo sospetto e in caso di conferma diagnostica, il paziente viene inviato al GOM per una decisione terapeutica.

La biopsia epatica dovrebbe essere eseguita con un ago di calibro 18 o 19G. L'impiego di aghi di calibro inferiore (20-21G), pur associato a un minor rischio di complicanze, ha una resa diagnostica inferiore. Nei casi più dubbi alle tecniche di immagine, oltre al campionamento del nodulo si raccomanda anche una biopsia del parenchima epatico esterno al nodulo.

PERCORSO STADIATIVO/PROGNOSTICO DEI PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA ACCERTATO

I pazienti con diagnosi di epatocarcinoma potranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o altro medico specialista di riferimento al GOM Epatocarcinoma per la stadiazione e la terapia. Compito del GOM sarà quello di definire il percorso stadiativo e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia e di coordinare le diverse figure professionali che si faranno carico del paziente affetto da epatocarcinoma per i propri ambiti di competenza specialistica. In particolare il GOM consentirà la pianificazione del trattamento ottimale per ciascun paziente mediante:

- Un'accurata stadiazione del tumore.
- L'accesso al trattamento più appropriato per lo stadio dell'epatocarcinoma.

La presa in carico del paziente da parte del core-team del GOM (oncologo medico, epatologo, chirurgo) avverrà entro 7 giorni dalla prenotazione mediante l'infermiere Case Manager. Quest'ultimo si occuperà anche della prenotazione degli opportuni esami clinico-strumentali di stadiazione (Figura 2), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali al fine di impostare il più adeguato percorso terapeutico sulla base dello stadio della neoplasia. Tali esami potranno essere praticati presso L'azienda o presso altri centri di I e II livello della Rete, su indirizzo del GOM responsabile della presa in carico del paziente. Il GOM si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta a settimana. Nel caso di diagnosi accertata di epatocarcinoma il paziente sarà sottoposto ad anamnesi, esame obiettivo, esami ematochimici di routine, dosaggio dell'AFP e alla TAC torace-addome-pelvi con mezzo di contrasto. Nel caso non sia stata eseguita nell'anno precedente occorrerà effettuare anche una esofagogastroduodenoscopia per la valutazione del rischio emorragico associato all'ipertensione portale (varici esofagee, gastropatia ipertensiva, ecc.). Si raccomanda che il paziente candidato a un trattamento potenzialmente curativo (chirurgia resettiva, trapianto o terapia ablativa percutanea) sia sottoposto a una RMN epatica con m.d.c. epatospecifico per una precisa stadiazione epatica della neoplasia.

Le procedure stadiative dovranno essere completate entro 2 settimane dalla diagnosi di certezza radiologica o istologica e, qualora una diagnosi di certezza non fosse disponibile al momento della prima visita, entro 4 settimane dalla presa in carico del paziente.

Prima di qualsiasi trattamento si deve procedere alla valutazione prognostica del paziente. Il sistema di stadiazione TNM utilizzato per la maggior parte dei tumori solidi nel caso dell'epatocarcinoma non consente una efficace valutazione prognostica in quanto non tiene conto della ridotta funzione epatica presente nella maggior parte dei pazienti. Pertanto, nel caso di epatocarcinoma insorto su cirrosi epatica bisogna utilizzare un sistema prognostico che tiene conto sia dell'estensione della neoplasia sia della riserva funzionale epatica, che può essere valutata con la classificazione di Child-Pugh (Tabella 3) e MELD (http://www.livercancer.eu/calculators.html) e che deve essere strettamente monitorata dall'epatologo.

I sistemi prognostici CLIP (Tabella 4) e BCLC (Tabella 5) sono i più utilizzati. Il sistema BCLC fornisce anche una indicazione terapeutica per ciascuno stadio. Tuttavia, si tratta di indicazioni spesso controverse e non vincolanti.

Il GOM dovrà valutare l'opportunità di un *counseling* psicologico e la necessità di un supporto nutrizionale.

Tabella 3. Classificazione di Child-Pugh

Parametro	**1 Punto**	**2 Punti**	**3 Punti**
Bilirubina (mg/dl)	< 2	2-3	> 3
Albumina (g/dl)	> 3,5	2,8-3,5	< 2,8
INR	< 1,7	1,71-2,30	> 2,30
Ascite	Assente	Lieve	Da moderata a grave
Encefalopatia epatica	Assente	Grado I-II (trattabile)	Grado III-IV (refrattaria)

Punteggio complessivo	**Classe**
5-6	A
7-9	B
10-15	C

Tabella 4. CLIP score

Parametro	**0 Punti**	**1 Punto**	**2 Punti**
Classe di Child-Pugh	A	B	C
Morfologia del tumore	Uninodulare ed estensione <= 50%	Multinodulare ed estensione <= 50%	Massiva O estensione > 50%
AFP (ng/dl)	< 400	>= 400	
Trombosi della vena porta	Assente	Presente	

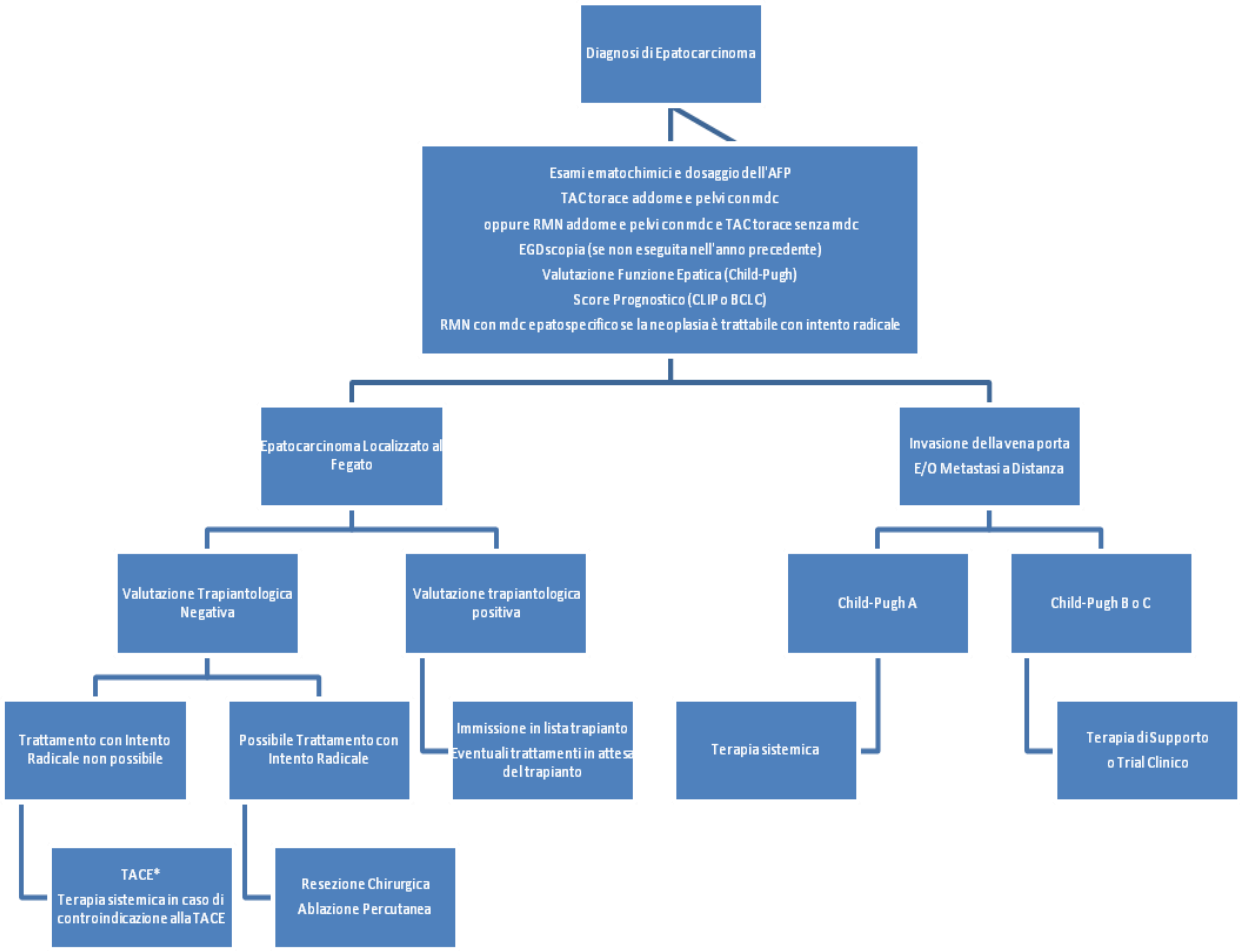
Punteggio complessivo	Sopravvivenza mediana (mesi)
0	42,5
1	32,0
2	16,5
3	4,5
4	2,5
5-6	1

Tabella 5. BCLC

Stadio	Tumore	Classe	ECOG-	Invasione	Elementi	Sopravvivenz

		child-pugh	PS	vascolare e/o metastatsi extraepatiche	aggiuntivi	a mediana (mesi)
A-precoce						
A0	Singolo<2cm	A	0	No	No ipert. Portale, Bil T < 1.0mg/dl	
A1	Singolo	A	0	No	No ipert. Portale, Bil T < 1.0mg/dl	43
A2	Singolo	A	0	No	No ipert. Portale, Bil T < 1.0mg/dl	29
A3	singolo	A	0	No	No ipert. Portale, Bil T < 1.0mg/dl	25
A4	2-3 tumori tutti < 3 cm	A-B	0	No		22
B-intermedio	multifocale	A-B	0	No		18
C-avanzato	Qualsiasi numero e morfologia	A-B	1-2	Si		11

Figura 2. Percorso stadiativo/prognostico e terapeutico per pazienti con epatocarcinoma.



* TACE: Chemioembolizzazione

OPZIONI TERAPEUTICHE

In base alla stadiazione e alla prognosi, verrà definito dal GOM il piano di trattamento per il singolo paziente. La resezione epatica rappresenta il trattamento di scelta per i pazienti con epatocarcinoma su fegato non cirrotico. Qualora la resezione epatica non sia possibile si seguiranno le indicazioni per il trattamento dell'epatocarcinoma su fegato cirrotico.

TRAPIANTO DI FEGATO

Il trapianto di fegato è il trattamento ideale per i pazienti con epatocarcinoma su cirrosi in quanto esso cura sia il tumore sia la cirrosi. Tuttavia, la scarsità dei donatori e controindicazioni specifiche (età avanzata, comorbilità) limitano la sua applicazione. Pertanto, l'immissione in lista è raccomandata prioritariamente per i pazienti che traggono il maggior beneficio globale dal trapianto ("transplant benefit"), ovvero:

1. Pazienti con cirrosi scompensata (MELD > 15) che rispettano criteri validati di predizione di buon risultato post-trapianto (criteri di Milano, TTV-AFP, AFP score, criteri UCSF, istologia favorevole).
2. Alcuni pazienti in stadio BCLC B con epatocarcinoma multinodulare che rispettino "criteri allargati" validati (TTV-AFP, AFP score, UCSF, istologia favorevole) e non trattabili con resezione o ablazione.
3. Pazienti con recidiva/persistenza limitata di epatocarcinoma dopo una prima linea non trapiantologica
4. Pazienti entro i criteri di Milano non trattabili con resezione o ablazione percutanea.

L'invasione vascolare neoplastica o le metastasi sono controindicazioni assolute al trapianto. Si raccomanda che per i pazienti in età trapiantologica che rientrano nelle categorie sopra indicate la strategia terapeutica sia precocemente condivisa con il Centro Trapianti.

PAZIENTI CON EPATOCARCINOMA SINGOLO (FIGURA 5)

Tutti i pazienti con epatocarcinoma singolo e funzionalità epatica conservata dovrebbero essere considerati per un trattamento curativo (chirurgia o ablazione).

Per l'epatocarcinoma < 2 cm la termoablazione va considerata il trattamento di prima linea. Se il nodulo non è identificabile ecograficamente o se vi sono controindicazioni legate alla sede, la resezione è il trattamento di scelta.

Per l'epatocarcinoma di 2,1-3 cm la scelta tra chirurgia e termoablazione andrà fatta caso per caso nell'ambito del GOM, tenendo presente che la resezione offre maggiori prospettive di radicalità. Per gli epatocarcinomi > 3 cm la resezione epatica è il trattamento di prima scelta. In caso di controindicazioni alla chirurgia, nell'ambito del GOM si potranno prendere in considerazione trattamenti alternativi, da selezionare in base alla sede e alle dimensioni della neoplasia.

I pazienti con epatocarcinoma singolo, in classe Child-Pugh A, bilirubina normale (< 1 mg/dl) e senza ipertensione portale clinicamente significativa sono candidati ideali alla resezione epatica. Tuttavia, la presenza di caratteristiche al di fuori di questi criteri non rappresenta una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, la cui valutazione dovrà tenere conto del rapporto rischio (scompenso epatico e morte) /beneficio (massima radicalità) e delle alternative terapeutiche. In generale, l'indicazione alla resezione epatica dei pazienti cirrotici con epatocarcinoma deve basarsi su una valutazione globale del paziente che includa Performance Status, comorbilità, funzionalità epatica, numero e sede delle lesioni ed estensione della resezione prevista per una radicalità chirurgica. Per la sua notevole complessità, questa valutazione multidisciplinare deve essere effettuata all'interno del GOM.

La resezione epatica anatomica (segmentectomia) è da preferire quando possibile.

L'approccio laparoscopico si associa a un minor rischio di scompenso epatico postoperatorio. L'approccio mininvasivo (laparoscopico o robotico) alla resezione di epatocarcinomi < 5 cm di diametro a carico dei segmenti 2-6 è un'alternativa sicura al tradizionale approccio laparotomico. In centri dedicati alla chirurgia epatica vengono riportati risultati sicuri ed efficaci anche per epatocarcinomi di diametro superiore e localizzati in segmenti epatici posteriori.

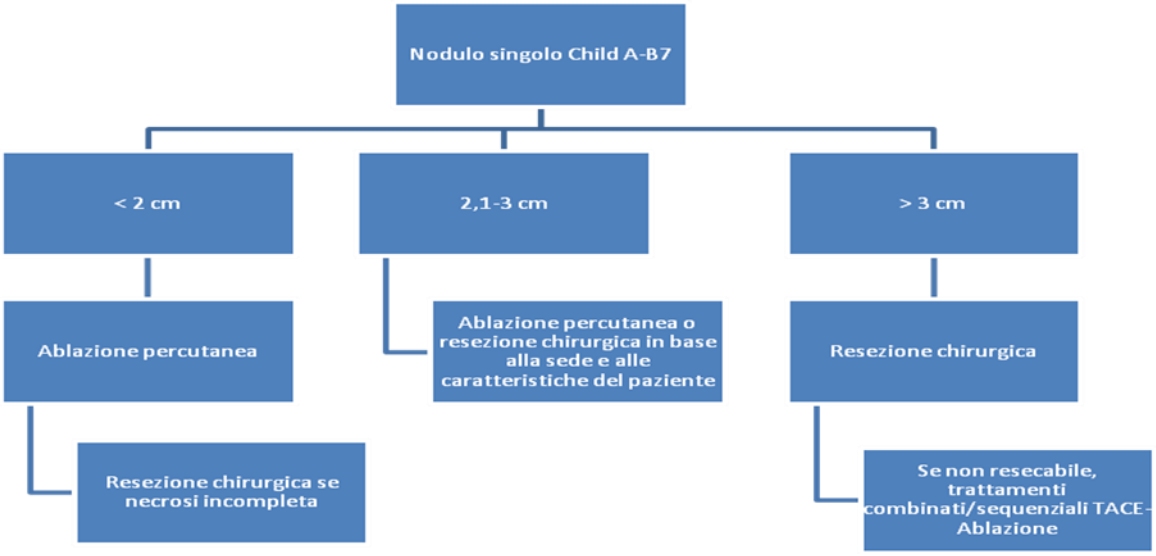
Il paziente potenzialmente resecabile dovrebbe essere sottoposto a uno dei test che ne affinano la valutazione (es.: punteggio MELD, test di ritenzione del verde indocianina) che verrà scelto dal centro di chirurgia epatica in base alle disponibilità e all'esperienza acquisita.

L'invasione vascolare del tronco portale e della biforcazione portale è una controindicazione alla chirurgia epatica. L'invasione vascolare, se confinata ai rami portali segmentali, settoriali o subsegmentari o alle radici delle vene sovraepatiche non è una controindicazione assoluta alla chirurgia resettiva, se è prevedibile un risultato radicale. Tuttavia, in quest'ultimo caso manca la dimostrazione di un vantaggio della chirurgia rispetto ad approcci terapeutici alternativi e, in particolare, alla terapia sistemica.

In caso di non radicalità dei trattamenti chirurgico o locoregionale, la strategia terapeutica andrà riconsiderata nell'ambito del GOM e il paziente andrà riallocato alla migliore terapia possibile, compresa la terapia sistemica.

La radioterapia stereotassica può essere valutata con possibile intento curativo in centri esperti per il trattamento di pazienti compensati (Child-Pugh A o B7) con stadio di epatocarcinoma precoce non suscettibili di terapie chirurgiche o locoregionali per motivi tecnici, a condizione che il volume totale epatico irradiato con una dose ≥30 Gy sia ≤60%.

Figura 5



EPATOCARCINOMA OLIGONODULARE

Per convenzione si intende la presenza fino a 3 noduli. La fattibilità dell'intervento è condizionata dalla estensione della resezione e del volume epatico residuo.

Terapia adiuvante

La terapia adiuvante, locoregionale transarteriosa o sistemica, NON è raccomandata dopo trattamento apparentemente radicale dell'epatocarcinoma**.**

TRATTAMENTO DELL'EPATOCARCINOMA LOCALIZZATO AL FEGATO SENZA POSSIBILITÀ DI RADICALITÀ (FIGURA 6)

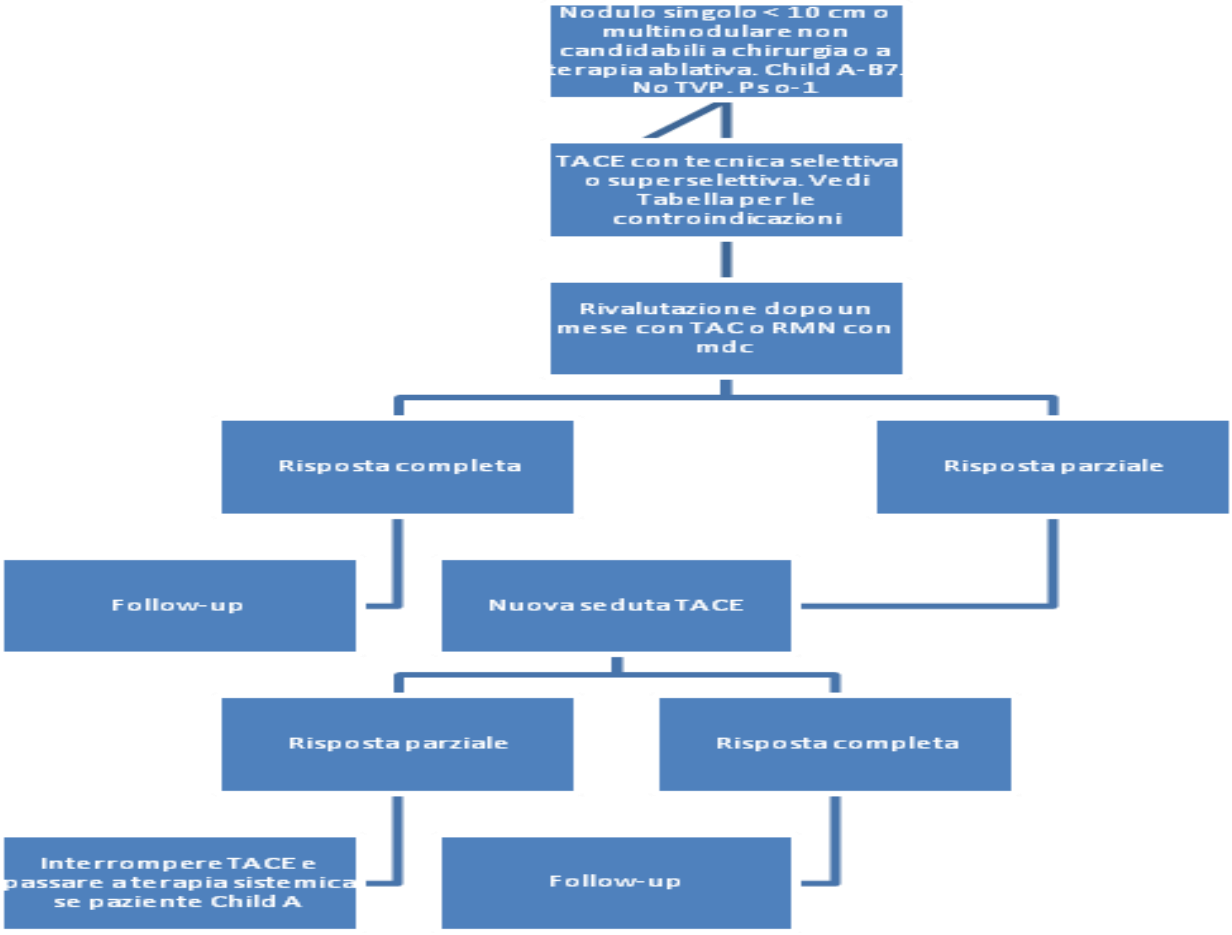
La chemioembolizzazione (TACE) è il trattamento da considerare in caso di epatocarcinoma localizzato al fegato e non candidabile alla chirurgia (resezione o trapianto) o ai trattamenti ablativi. Il candidato ideale alla TACE è il paziente in classe A di Child-Pugh e con PS = 0, ma è possibile eseguire la TACE anche in pazienti in classe B7 di Child-Pugh e PS = 1. Le controindicazioni alla TACE sono riportate nella Tabella 5.

Tabella 5. Controindicazioni alla TACE

ASSOLUTE	RELATIVE
Cirrosi epatica in classe Child-Pugh B >=8 con: - Ascite tesa o refrattaria - Bilirubina > 3 mg/dl - PS > 1 - Encefalopatia clinicamente manifesta - Sindrome epatorenale o creatinina > 2 mg/dl o clearance della creatinina < 30 ml/min - Coinvolgimento neoplastico del fegato > 50% - Trombosi portale	Dimensioni > 10 cm Varici esofagee ad alto rischio di sanguinamento non in trattamento profilattico Gravi comorbilità

La TACE dovrebbe essere sempre eseguita con tecnica selettiva o superselettiva e la risposta al trattamento valutata con TC o RM con mdc a circa un mese dal trattamento con i criteri mRECIST per ogni lesione trattata. Il trattamento con TACE si considera fallito se la lesione trattata non mostra una risposta oggettiva, secondo i criteri mRECIST, dopo due trattamenti o una risposta completa dopo tre trattamenti. Anche la comparsa di invasione vascolare neoplastica o di metastasi indicano il fallimento della TACE.

Figura 6. Trattamento dell'epatocarcinoma localizzato al fegato non trattabile con intento radicale



TERAPIA DELL'EPATOCARCINOMA IN STADIO AVANZATO

Nel passato la terapia medica è stato poco utilizzata per il trattamento dell'HCC, se non su casi selezionati, sia per la scarsa chemio-sensibilità del tumore, sia per la elevata tossicità dei chemioterapici somministrati a pazienti epatopatici, attualmente con l'introduzione dei nuovi farmaci biologici, Il paziente con epatocarcinoma in stadio avanzato (presenza di trombosi vascolare neoplastica e/o metastasi) e con buona funzionalità epatica Child A, è candidato alla terapia sistemica sia di prima linea con Sorafenib o lenvatinib che di seconda linea con Regorafenib.

2.7 GOM tumore del pancreas e delle vie biliari

Il CORPUS AOU Federico II si pone nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento della patologia tumorale pancreatica, offrendo un servizio di Chirurgia Addominale e di Radioterapia all'avanguardia, disponendo di un centro di Diagnostica in grado di effettuare ecografie con mezzo di contrasto, risonanza magnetica nucleare addominale, agoaspirati con ago sottile e biopsie, e potendo contare sulla possibilità di disporre di tutti i farmaci oncologici approvati per l'uso clinico in Italia. La possibilità di disporre nello stesso centro di un servizio di Radioterapia, di Chirurgia Addominale, di Oncologia Medica con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche nel campo della patologia tumorale pancreatica ed un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare su pezzi tumorali e campioni ematici, risulta quanto mai opportuna per consentire l'accesso a terapie multimodali integrate, dalla chemioterapia a trattamenti locoregionali, a seconda dello stato di avanzamento della malattia. Peraltro, in linea con quanto previsto dal DCA 98/2016 relativamente al coinvolgimento dei pazienti in studi clinici che permettono l'accesso a terapie innovative, ad oggi la UOC di Oncologia Medica dell'AOU Federico II è in grado di offrire alle pazienti la possibilità di partecipare a numerosi studi clinici di fase II e III, anche internazionali.

Compito del GOM di patologia pancreatica sarà quello di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Inoltre, le diverse figure professionali coinvolte nel GOM si faranno carico del paziente affetto da tumore del pancreas per i propri ambiti di competenza specialistica.

Di seguito specificate le figure professionali, che compongono il CORE-TEAM del GOM-Pancreas.

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Prof. Roberto Bianco
	Dott. Luigi Formisano

Chirurgia	
	Prof. Francesco Corcione
	Prof. Roberto Ivan Troisi
	Prof. Roberto Montalti
	Prof. Umberto Bracale
	Prof. Michele Santangelo
	Prof. Michele Danzi

Radiologia	
	Prof. Arturo Brunetti

Medicina Nucleare	

	Prof. Alberto Cuocolo

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof.ssa Maria D'Armiento

Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone

Radioterapia	
	Prof. Roberto Pacelli

2.8 GOM tumori genito-urinari

Il CORPUS AOU Federico II si afferma nel contesto della ROC quale uno dei centri di riferimento per il trattamento dei tumori della prostata, del rene e delle vie escretrici urinarie. Rispetto a tali patologie, rappresenta centro chirurgico di I fascia per numero di interventi, disponendo altresì dell'avanzato sistema di chirurgia robotica minimamente invasiva "Da Vinci Xi".Oltre ad offrire un servizio di Radioterapia in grado di erogare trattamenti radianti a fasci esterni secondo i più elevati standard qualitativi internazionali, un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare e genetica su tessuto bioptico, un Servizio di Patologia Generale in grado di offrire i più avanzati test molecolari su liquidi biologici, il CORPUS AOU "Federico II" può contare sulla possibilità di somministrare la totalità dei farmaci antiblastici al momento approvati per uso clinico in Italia.

Tale disponibilità di risorse organizzative, umane e tecnologiche risulta quanto mai opportuna per consentire:

- L'accesso a terapie multimodali integrate
- L'impiego di terapie sistemiche personalizzate grazie anche all'ausilio di piattaforme oncogenomiche
- L'adozione di strategie terapeutiche imperniate su un reale approccio multidisciplinare, importante soprattutto nella gestione della malattia non metastatica renale, prostatica e vescicale.
- Peraltro, relativamente al coinvolgimento dei pazienti in studi clinici che permettono l'accesso a terapie innovative, ad oggi la UOC di Oncologia Medica dell'AOU Federico II è in grado di offrire ali pazienti la possibilità di partecipare a numerosi studi clinici prospettici, anche internazionali.

Pertanto, il CORPUS A.O.U. Federico II attiverà un GOM di patologia genito-urinaria deputato alla presa in carico tanto di cittadini positivi allo screening basato su PSA e visita urologica per tumore della prostata quanto di pazienti con sospetto, sulla base di reperti incidentali o clinici oppure con diagnosi già effettuata di tumore dell'apparato urinario e genitale maschile. Compito del GOM di patologia genito-urinaria sarà quello di definire ed attuare il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Le diverse figure professionali coinvolte nel GOM si faranno carico del paziente affetto da tumore urologico per i propri ambiti di competenza specialistica.

Di seguito si propone la composizione ed il funzionamento del GOM di patologia genito-urinaria.

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Dott. Carlo Buonerba

Urologia	
	Prof. V. Mirone
	Prof. C. Imbimbo
	Prof. N. Longo

Chirurgia generale	
	Prof. Michele Santangelo
	Dott. Vincenzo D'Alessandro

Radiologia	
	Prof. Arturo Brunetti
	Dott. M. Imbriaco

Anatomia Patologica	
	Prof. Luigi Insabato
	Prof.ssa S. Staibano

Radioterapia	
	Prof. Roberto Pacelli
	Dott. Manuel Conson

Medicina Nucleare	
	Prof. Michele Klain
	Dtt.ssa Emilia Zampella

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del tumore della prostata ai sensi del DCA 98 /2016

PERCORSO DIAGNOSTICO

Uomini adulti, con sospetto di neoplasia prostatica sulla base di un rialzo del PSA o sospetto clinico all'esplorazione rettale, dovranno afferire autonomamente od opportunamente indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)] per la gestione diagnostico-terapeutica del caso da parte del Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale prostatica (figura 1).
Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 15 giorni dalla prenotazione.
La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).
L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della biopsia prostatica (figura 2) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione (figura 3) in Rete interna alla struttura o di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il cittadino presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.
La biopsia prostatica sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 15 giorni.

Nel caso in cui gli approfondimenti diagnostici risultino negativi per malignità, il paziente sarà re-indirizzato al percorso di screening per la diagnosi precoce della neoplasia prostatica come previsto dalle linee guida più attuali in carico al medico di medicina generale o urologo territoriale;

- I casi dubbi o d'incerta interpretazione saranno sottoposti agli approfondimenti che saranno ritenuti più opportuni caso per caso;
- Nel caso in cui l'esame istologico confermi il sospetto di malignità, il risultato istologico sarà comunicato al paziente ed al proprio medico di medicina generale che provvederà alla richiesta degli esami strumentali di stadiazione (TAC total body + scintigrafia ossea) (figura 3), conformemente a quanto previsto dalle più recenti linee guida nazionali ed internazionali IOM, NCCN, ESMO) Gli esami potranno essere praticati presso i centri di I e II livello della Rete.
- Appena disponibili l'esame istologico e gli esami strumentali di stadiazione il caso sarà valutato dal GOM specialistico di patologia presso un ambulatorio dedicato alla patologia prostatica di un Centro di II livello della rete per la decisione terapeutica.

Ricordiamo che l'accesso al GOM avverrà tramite prenotazione del medico di medicina generale.

PERCORSO TERAPEUTICO

Per malattia "localizzata" si intende una malattia clinicamente intracapsulare (T1a-b-c, T2a-b-c). In realtà la scelta terapeutica oggi si fonda su vari parametri inerenti la malattia e non solo sullo stadio clinico. Si preferisce fare riferimento a categorie di rischio differenti (bassissimo – basso – intermedio – alto – altissimo), in base a diverse caratteristiche (PSA alla diagnosi, Gleason score bioptico, numero dei prelievi bioptici positivi sul totale di quelli campionati, stadio clinico) che definiscono delle classi prognostiche omogenee. In funzione di queste variabili prognostiche aggiuntive, il paziente con malattia organo-confinata può più propriamente essere candidato a una condotta attendistica, ovvero a un trattamento locale con fini di radicalità basato su chirurgia e/o radioterapia, piuttosto che a trattamenti di tipo multimodale (figura 4) Nei pazienti con malattia extra-prostatica (cT3 – cT4 e/o cN1) o comunque a rischio alto o altissimo, dovrebbe essere preso in considerazione in prima intenzione un trattamento integrato radio- ormonoterapico. L'ormonoterapia (Agonista/Antagonista LHRH) va effettuata per 2-3 anni. Se il paziente è sottoposto a prostatectomia radicale un trattamento endocrino di tipo neoadiuvante non dovrebbe essere preso in considerazione. L'ormonoterapia adiuvante va utilizzata laddove il paziente prostatectomizzato presenta metastasi linfonodali.
La deprivazione androgenica rappresenta il trattamento di scelta nei pazienti con malattia metastatica. La deplezione androgenica attraverso la somministrazione di LH-RH analogo o antagonista è lo standard terapeutico, mentre l'orchiectomia bilaterale viene utilizzata solo per pazienti con scarsa
compliance o in cui l'LH-RH analogo non ottenga adeguata soppressione dei livelli circolanti di testosterone. La castrazione farmacologica ottenuta mediante l'impiego di LH-RH agonisti può indurre, nella fase iniziale del trattamento, un peggioramento dei sintomi, a causa di un iniziale, transitorio, incremento dei livelli di testosterone che possono stimolare la crescita tumorale (fenomeno del flare-up). Il flare-up va evitate mediante un trattamento iniziale con antiandrogeni.
La terapia con l'antiandrogeno viene mantenuta di solito per 4 settimane poiché la terapia di associazione (Blocco Androgenico Totale, BAT) ha dimostrato solo un marginale incremento di sopravvivenza rispetto alla sola terapia con LH-RH analogo, ma è gravata da più importanti effetti indesiderati e incremento di costi.
In pazienti con malattia limitata o poco aggressiva, o in pazienti che desiderino limitare alcuni effetti

indesiderati della deprivazione androgenica come l'impotenza e l'ipotrofia muscolare, può essere proposto l'impiego degli antiandrogeni in monoterapia dopo adeguata informazione sul possibile svantaggio nel controllo a lunga distanza della malattia.
L'utilizzo dell'LHRH antagonista è stato introdotto più di recente e ha dimostrato di ottenere più rapida deplezione del testosterone circolante e pertanto rappresenta una valida alternativa all'LH-RH analogo.
Durante il trattamento con LH-RH analogo è necessario valutare l'avvenuta soppressione del testosterone plasmatico (almeno < 50 ng/dl, meglio se < a 20).
La deprivazione androgenica (ADT), comunque ottenuta, è in genere ben tollerata, ma non scevra da effetti collaterali (vampate di calore, perdita della potenza e della libido, fatigue, riduzione della massa muscolare, osteoporosi, anemia), che possono ripercuotersi sullo stato di salute generale del paziente e sulla sua qualità di vita.
Oltre a questi effetti collaterali, negli ultimi anni è cresciuta l'attenzione della comunità medica nei confronti della cosiddetta "sindrome metabolica", correlata all'ADT e contraddistinta da un incremento dei livelli ematici di colesterolo, LDL e trigliceridi, bassi livelli di colesterolo HDL, ipertensione arteriosa e ridotta tolleranza glucidica. Tale sindrome si associa ad aumentato rischio cardio-vascolare e a sviluppo di diabete mellito di tipo II.
Il trattamento intermittente con LH-RH analogo nella malattia metastatica è considerato approccio alternativo proponibile solo a pazienti con basso carico di malattia e asintomatici, che desiderino limitare gli effetti indesiderati, pur in assenza di dimostrazione di equivalente outcome a lungo termine rispetto al trattamento continuativo. Recenti risultati degli studi CHAARTED e STAMPEDE, forniscono un solido supporto alla possibilità di migliorare la sopravvivenza dei pazienti hormone-naive metastatici con malattia high volume alla diagnosi mediante l'aggiunta di Docetaxel alla terapia ormonale standard. I pazienti metastatici resistenti alla castrazione e affetti da malattia asintomatica o paucisintomatica, possono essere trattati in prima linea con abiraterone acetato (1000 mg/die per os, in associazione a Prednisone 5 mgx2/die per os, continuativamente fino a progressione) oppure Enzalutamide (140 mg al giorno per os) in presenza di controindicazioni all'uso di una chemioterapia con docetaxel o qualora si ritenga preferibile differire l'uso della chemioterapia.

Il Docetaxel resta lo standard chemioterapico di prima linea in particolare nei pazienti molto sintomatico. La risposta al trattamento deve essere effettuata con esami strumentali (da ripetere lo stesso esame radiologico eseguito precedentemente), sintomi (dolore in particolare) e valore del PSA, tenendo presente che un iniziale aumento del PSA non deve fare interrompere la chemioterapia (temporaneo PSA flare). La terapia con LH-RH analogo viene proseguita in corso di chemioterapia, con lo scopo di agire sulle cellule tumorali ancora sensibili al testosterone. Il Radium-223 può essere considerato una delle opzioni terapeutiche possibili nei pazienti con metastasi ossee sintomatiche in assenza di metastasi viscerali o linfonodali "bulky" (> 3 cm). Il farmaco viene somministrato per via endovenosa in Medicina Nucleare da personale esperto (una volta al mese per 6 volte).

Nei pazienti con malattia metastatica, resistente alla castrazione, in progressione dopo un trattamento di prima linea, può essere preso in considerazione un trattamento di seconda linea in funzione dell'eventuale precedente terapia utilizzata in prima linea. Nei pazienti pre-trattati con docetaxel le possibilità terapeutiche prevedono l'uso di uno dei due nuovi agenti ormonali, dell'abiraterone acetato o di enzalutamide o di un'ulteriore linea chemioterapica con Cabazitaxel Non esistono ad oggi studi di confronto tra questi tre trattamenti, né esistono marcatori predittivi di risposta certi (ci sono studi in corso per valutare l'espressione di ARV7, ARV9, BRCA, RB, la cui positività

indicherebbe una malattia più aggressiva). Al momento la scelta del farmaco si basa sulle caratteristiche della malattia, le condizioni generali del paziente e le sue comorbidità, la risposta e la tolleranza al precedente trattamento.

Non ci sono altri farmaci che hanno dimostrato un vantaggio in sopravvivenza di questi pazienti. In questi casi è possibile inserire un paziente in un trial clinico sperimentale.

Figura 1. Percorso diagnostico-terapeutico per la patologia oncologica prostatica

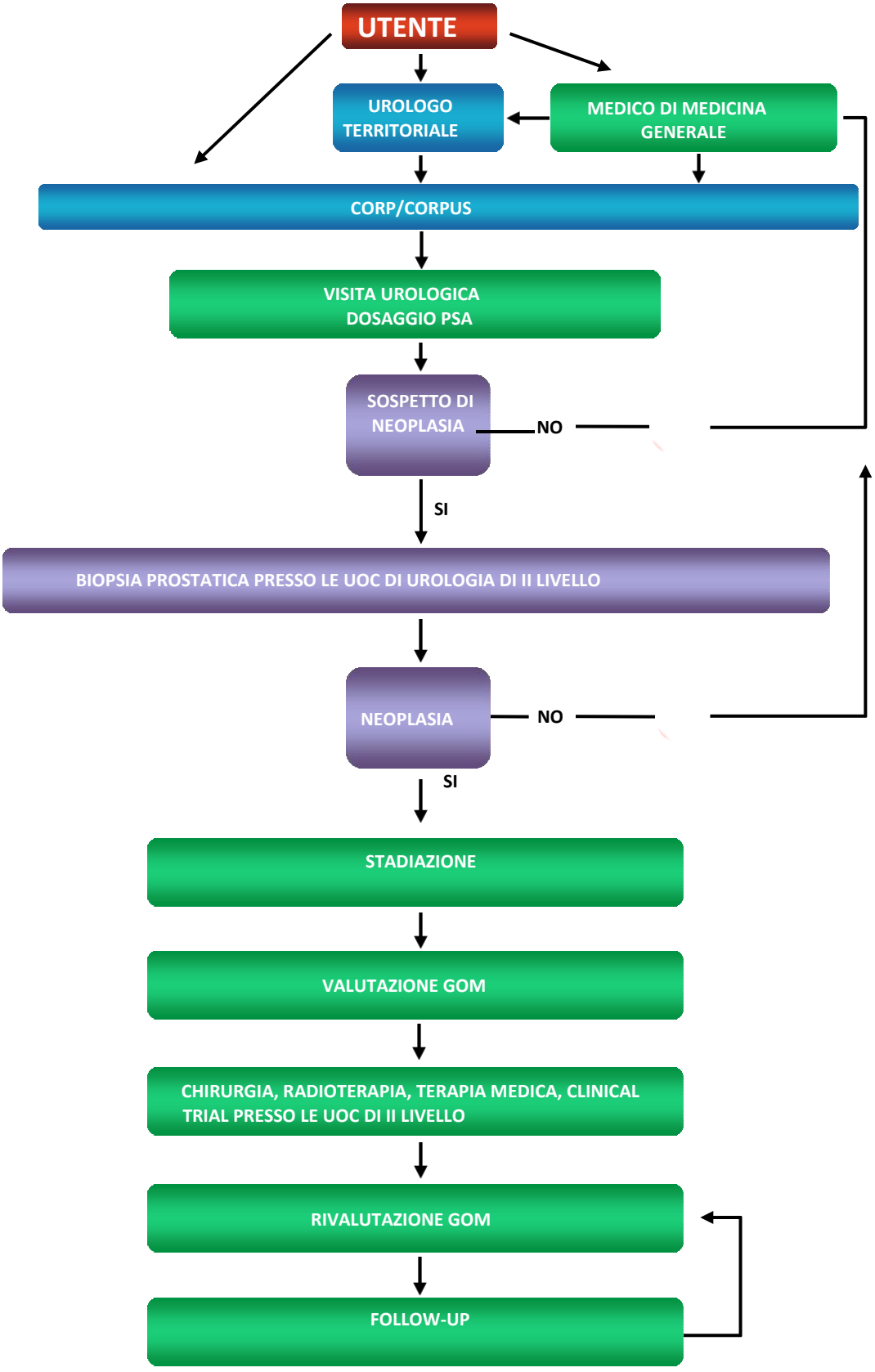


Figura 2. Diagnosi dei tumori della prostata in caso di lesione dubbia

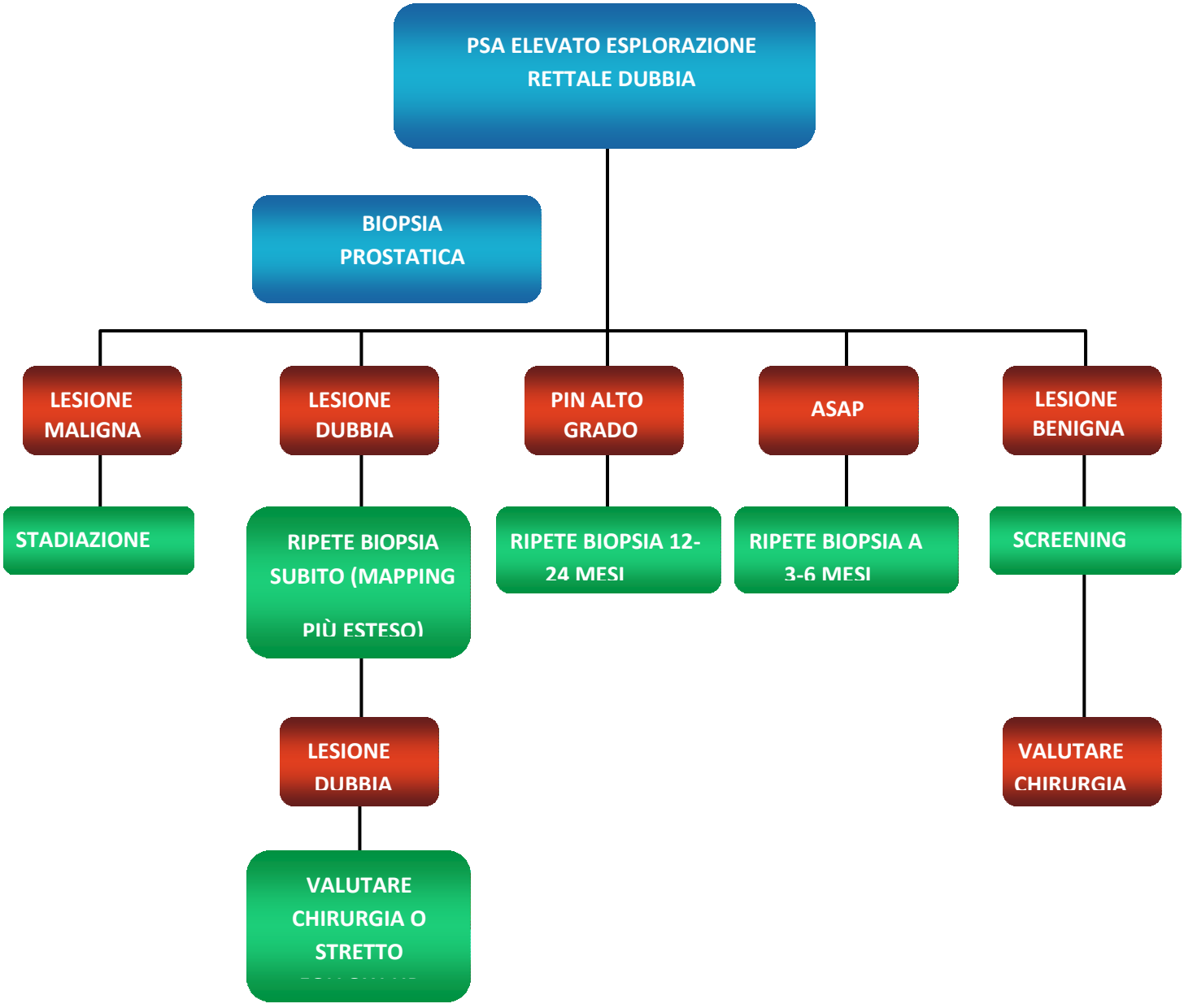


Figura 3. Stadiazione dei tumori della prostata

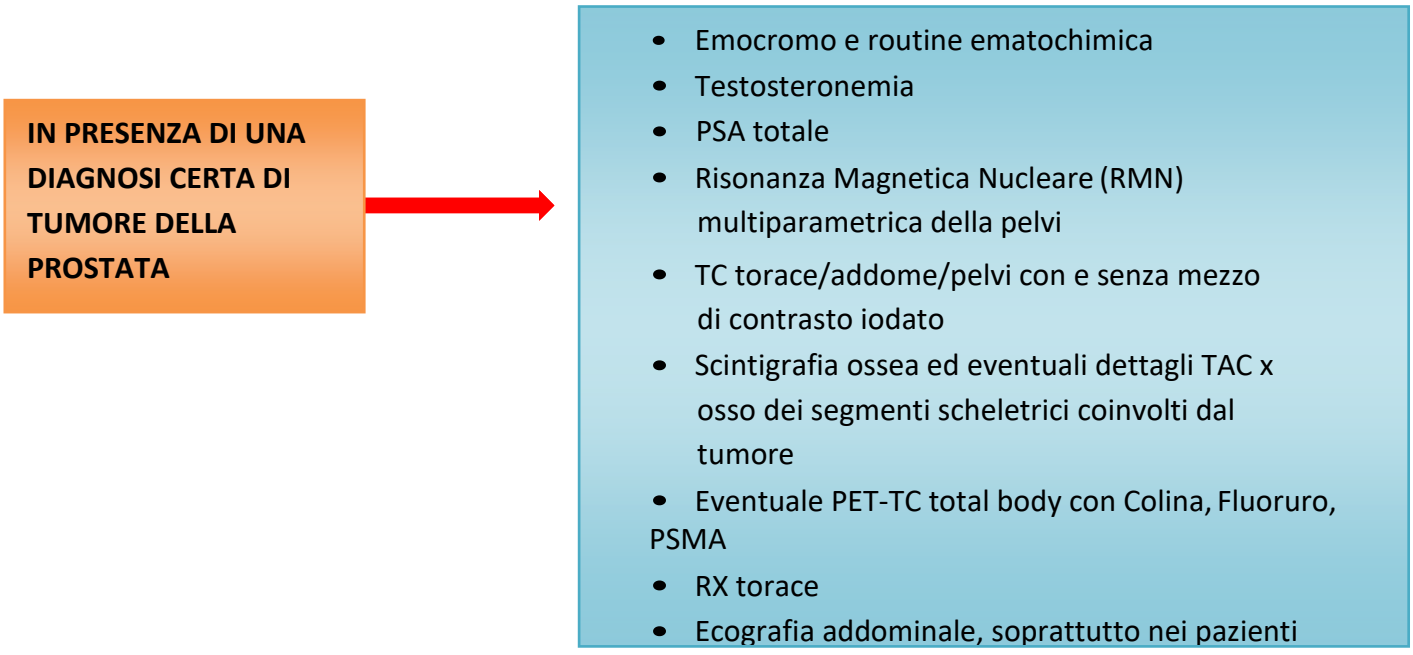


Figura 4. Percorso terapeutico pazienti con malattia localizzata

Classe di rischio	Aspettativa di vita	Terapia iniziale	Terapia adiuvante
Bassissimo • T1c • Gleason score ≤6 • PSA<10 ng/ml; meno di 3 frustoli bioptici positivi con ≤50% di neoplasia in ogni frustolo • PSA density <0.15	>20 anni	- Sorveglianza attiva o - EBRT o brachiterapia o - Prostatectomia radicale	
Bassissimo	10-20 anni	Sorveglianza attiva	
Bassissimo	<10 anni	Osservazione	
Basso • T1-T2a; Gleason score ≤6 • PSA <10 ng/ml	>10 anni	- Prostatectomia radicale o - Radioterapia esterna o - Sorveglianza attiva	Se upstaging dopo chirurgia vedi classi di rischio successive
Basso	< 10 anni	- Radioterapia esterna o - Sorveglianza	
Intermedio • T2b-T2c • Gleason 7 • PSA tra 10 e 20 ng/ml	>10 anni	- Prostatectomia radicale o - Radioterapia esterna + ADT (6 mesi-2 anni)+/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva	**Se post chirurgia** pT3a-pT3b-pT4 margini positivi: RT esterna **Se post chirurgia :** pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni
Intermedio	<10 anni	- Radioterapia esterna + ADT (6 mesi-2 anni)+/- brachiterapia o brachiterapia esclusiva o - Sorveglianza attiva	
Alto • T3a • Gleason score tra 8 e 10 • PSA>20 ng/ml		- Radioterapia esterna + ADT con LH-RH analogo (2-3 anni) o - Radioterapia esterna + ADT (2-3 anni)+ brachiterapia o - Prostatectomia radicale con linfoadenectomia pelvica (in casi selezionati)	**Post chirurgia** Considerare RT esterna **Se post chirurgia:** pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni
Altissimo • T3b-T4 • Gleason primario 5 • >4 biopsie con Gleason score 8-10		- Radioterapia esterna + ADT con LH-RH analogo (2 - 3 anni) o - Radioterapia esterna + ADT (2-3 anni)+ brachiterapia o - Prostatectomia radicale con linfoadenectomia pelvica(in casi selezionati) o - ADT esclusiva (in casi selezionati)	**Post chirurgia** Considerare RT esterna **Se post chirurgia:** pN+: ADT con LH-RH analogo per almeno 2 anni

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del tumore della vescica ai sensi del DCA 98 /2016

PERCORSO DIAGNOSTICO

Nel sospetto clinico di patologia uroteliale vescicale, i pazienti afferiranno perché indirizzati dal proprio medico di Medicina Generale (MMG) o dall'urologo di I livello, presso un centro oncologico di II livello [Centro Oncologico Regionale Polispecialistico (CORP) o Centro Oncologico di Riferimento Polispecialistico Universitario o a carattere Scientifico (CORPUS)]. Della gestione diagnostico-terapeutica del caso si occuperà allora il Gruppo Oncologico Multidisciplinare (GOM) specifico per la patologia tumorale vescicale. Il paziente effettuerà la prima visita necessaria per l'inquadramento del problema presso un ambulatorio dedicato entro 7 giorni dalla prenotazione.

La Presa in Carico del paziente nella sua globalità prevede l'integrazione di più professionisti (oncologo, urologo, radioterapista, radiologo, anatomo-patologo, biologo molecolare, medico nucleare e psiconcologo).

L'infermiere Case Manager incaricato dal GOM si occuperà della prenotazione della cistoscopia e/o della resezione transuretrale vescicale (TURB) (figura 1) e degli eventuali esami strumentali di stadiazione in Rete interna alla struttura oppure di indirizzare, su indicazione degli specialisti del GOM, il paziente presso le strutture della Rete Oncologica Regionale.

La TURB sarà effettuata nei Centri di Urologia di II livello della rete entro 30 giorni (Tabella 1).

La terapia e il follow-up sono dettate dallo stadio di malattia, come specificato di seguito.

Per la netta differenza in termini sia di trattamento che di prognosi la stadiazione delle neoplasie vescicali distingue fra tumori non muscolo-infiltranti (NMIBC) in cui il tumore è confinato all'epitelio di transizionale (T1a e Tis) o alla sottomucosa (T1) e tumori muscolo infiltranti (MIBC) in cui il tumore ha infiltrato o superato la tonaca muscolare (T2-T4) (Tab 2).

La classificazione TNM 2002 è stata aggiornata nel 2009 con solo lievi variazione relative allo status linfonodale. Nel sospetto di patologia uroteliale vescicale l'ecografia e l'endoscopia sono accertamenti mandatori

Alla diagnosi di malattia muscolo-invasiva eseguita mediante TURB, segue la stadiazione della stessa che prevede l'esecuzione di un esame TAC addome e pelvi con e senza mezzo di contrasto. In caso di sospetto di lesioni extraddominali (encefaliche, scheletriche, toraciche), il GOM valuterà la necessità di effettuare ulteriori indagini diagnostiche di approfondimento.

Per i pazienti con malattia metastatica, si rende indispensabile la valutazione con esame TAC torace, addome e pelvi con e senza m.d.c. e scintigrafia ossea. Ulteriori approfondimenti diagnostici saranno indicati a seconda delle necessità. Ad esempio l'esame RMN può ritenersi necessario in caso di approfondimenti diagnostici del distretto encefalico o della pelvi o del fegato od in caso di controindicazione all'esame TAC.

L’esame PET-FDG è in grado di determinare con sufficiente accuratezza l’impegno neoplastico dei linfonodi o di lesioni sospette, tramite la captazione del radiofarmaco, se interessati dalla malattia.

Le evidenze attuali tuttavia non sono ancora sufficienti per considerare l’esame PET-FDG un’indagine di routine nella pratica clinica.

PERCORSO TERAPEUTICO

La resezione endoscopica (TURBT) ha intento stadiativo, diagnostico e terapeutico.

La TURBT è il trattamento di scelta per il tumore della vescica non muscolo invasivo (NMIBC) seguita da instillazioni endovescicali in base alla stratificazione del rischio.

Il trattamento endovescicale ha lo scopo di completare l’eradicazione della neoplasia effettuata mediante TURBT, allungare l’intervallo libero tra TURBT e recidive e prevenire la progressione per stadio e grading.

Il ridotto numero di progressioni in neoplasie a basso grado ha permesso di introdurre forme di terapie personalizzate, supportate da molti esperti nonostante evidenze cliniche di basso livello.

Per esempio, fra le neoplasie appartenenti alla categoria a basso rischio di aspetto papillifero, < 1 cm, a piccola base d’impianto e citologia negativa può essere considerata una sorveglianza con citologia urinaria periodica (3-6 mesi) con cistoscopia periodica (3-6 mesi). Questo tipo di sorveglianza assume particolare significato in caso di pazienti anziani, con comorbidità, in trattamento con anticoagulanti e ad alto rischio di stress chirurgico.

Le tabelle 3 e 4 indicano l’iter terapeutico di una neoplasia non muscolo invasiva alla prima diagnosi e alla recidiva. La cistectomia radicale (RC) con linfoadenectomia estesa è generalmente considerato il trattamento standard per la malattia muscolo-invasiva con una sopravvivenza libera da progressione che oscilla tra il 66 al 68% ed una sopravvivenza a 5 anni che oscilla dal 50% al 60%. La linfoadenectomia *super extended* (fino alla origine della mesenterica inferiore) dimostrerebbe un beneficio di sopravvivenza rispetto alla linfoadenectomia standard (sino alla biforcazione iliaca).

Nei pazienti con malattia muscolo-infiltrante (cT2-T4, N0/N+, M0) è indicata la chemioterapia neoadiuvante a base di platino. L’indicazione è supportata dalla meta-analisi di 11 studi randomizzati con complessivi 3005 pazienti esaminati, che ha mostrato un incremento del 5% di OS a 5 anni e del 9% in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS) a 5 anni rispetto alla sola chirurgia (Tabella 5).

Il ruolo della chemioterapia adiuvante in pazienti sottoposti a cistectomia radicale per tumore della vescica pT3-pT4 e/o N+ è ancora oggetto di discussione.

Una meta-analisi aggiornata di nove studi randomizzati con 945 pazienti esaminati, ha provato un beneficio in OS [hazard ratio (HR) 0,77, 95% intervallo di confidenza (CI) 0,59-,99, P = 0.049] e in DFS (HR 0.66, 95% CI 0,45-0,91, p = 0,014) tra coloro che hanno ricevuto chemioterapia a base di

cisplatino. Il beneficio DFS è risultato maggiormente evidente tra i pazienti con coinvolgimento linfonodale.

E' probabile che i pazienti ad alto rischio, come quelli con la malattia extra-vescicale e / o linfonodi positivi non sottoposti a chemioterapia neoadiuvante, beneficino maggiormente della chemioterapia adiuvante. Tuttavia allo stato attuale la chemioterapia adiuvante a base di platino può essere presa in considerazione nei pazienti con carcinoma della vescica pT3-pT4 pN+, se non precedentemente trattati con chemioterapia neoadiuvante.

Il trattamento non chirurgico (TURBT, radioterapia, chemioterapia) viene generalmente riservato ai pazienti che rifiutano la cistectomia, a quelli unfit per comorbidità alla chirurgia e a quelli che hanno malattia non resecabile. Vari studi hanno dimostrato che la percentuale di risposte aumenta all'aumentare delle strategie impiegate. L'associazione di TURBT, radioterapia e chemioterapia consente una percentuale di risposte del 65-85% nettamente superiore a ciascuna modalità singola.

Circa il 50% dei pazienti sottoposti a cistectomia radicale per carcinoma vescicale infiltrante, sviluppa ripresa di malattia locale o a distanza, il 10-15% circa dei pazienti si presenta invece con malattia metastatica all'esordio.

Lo standard attualmente per il trattamento della malattia uroteliale metastatica è rappresentato da schemi di chemioterapia contenenti cisplatino che risultano in grado di prolungare la sopravvivenza fino a 14 mesi.

Il trattamento di prima linea per pazienti fit per il cisplatino dovrebbe prevedere schemi come GC (Cisplatino + Gemcitabina), M-VAC (Metrotexate, Vinblastina, Doxorubicina e Cisplatino) o HD-

MVAC. L'associazione GC risulta a parità di efficacia, risulta associata ad una minore tossicità con una mediana di sopravvivenza di 14,9 mesi e ad un tasso di risposte obiettive di 49%.

Circa un terzo dei pazienti con malattia metastatica o inoperabile risulta unfit per cisplatino per patologie cardiovascolari concomitanti o insufficienza renale. In questi casi il cisplatino è sostituito dal carboplatino. Tuttavia gli schemi contenti carboplatino sembrano essere inferiori a quelli contenenti cisplatino e non possono essere raccomandati per i pazienti in prima linea fit al cisplatino.

I farmaci testati in seconda linea (paclitaxel, docetaxel, oxaliplatino, gemcitabina) hanno dimostrato una modesta efficacia e attività con tassi di risposta obiettiva compresi tra 0% ed il 30%. Il pembrolizumab è attualmente lo standard di trattamento di seconda linea. La vinflunina, alcaloide della vinca di terza generazione, ha mostrato tassi di risposte del 18% ed un controllo di malattia nel 67% dei pazienti. (Tabella 6)

Figura 1: Percorso diagnostico-terapeutico globale in caso di sospetto diagnostico o diagnosi di tumore vescicale

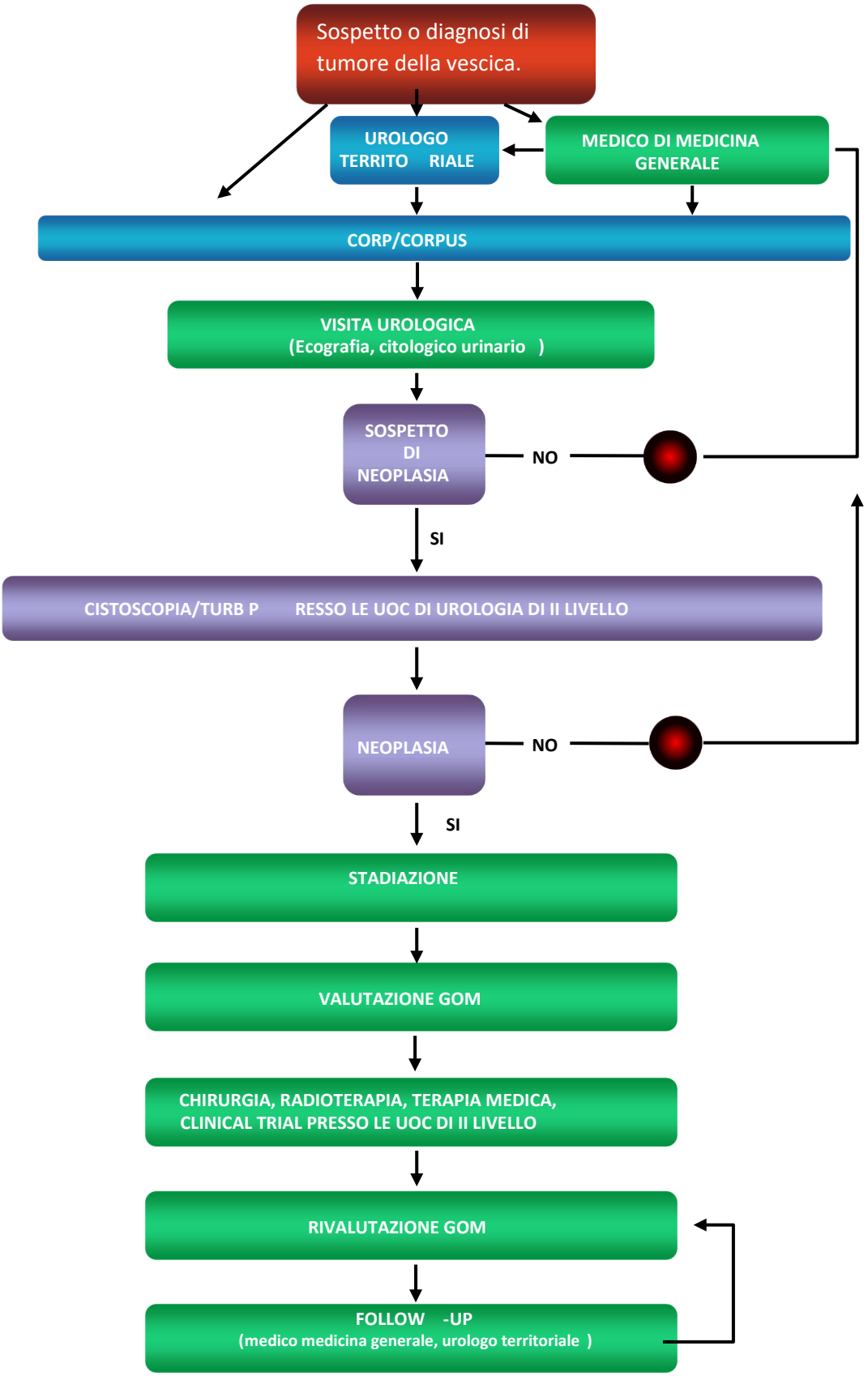


Tabella 1. Tempistiche dell'iter diagnostico

Condizione	Procedura	Tempi previsti di accesso

Ematuria con fattori di rischio per neoplasia vescicale (fumo, età, sesso, esposizione lavorativa)	citologia urinaria	1-7 giorni
	ecografia addome completo	1-7 giorni
	Uretroscistoscopia con eventuale mapping vescicale	7-14 giorni
Citologia urinaria positiva per cellule neoplastiche	Ecografia addome completo	1-7 giorni
	uretrocistoscopia con mapping vescicale	7-14 giorni
Lesione vescicale diagnosticata all'esame endoscopico	Ecografia addome completo	1-7 giorni
	TURB	30 giorni

Tabella 2. Stadiazione della malattia muscolo-invasiva

Condizione	**Procedura**	**Tempi previsti di accesso**
Diagnosi istologica di tumore della vescica muscolo infiltrante	TAC torace/addome/pelvi con e senza mezzo di contrasto iodato	Entro 15 giorni
	Scintigrafia ossea ed eventuali	Entro 15 giorni
	PET-TC total body con FDG in caso di elementi dubbi all'esame TAC	Entro 15 giorni

Tabella 3. Terapia della malattia non muscolo invasiva alla prima diagnosi

Categoria di rischio	**Approccio terapeutico**	**Tempi previsti di accesso**
Tumori a basso rischio	Singola instillazione immediata di chemioterapia (entro 6 h dalla TURBT) con MMC o EPI o DOXO	
Tumori a rischio intermedio	Singola instillazione immediata di chemioterapia seguita da ulteriori instillazioni (Chemioterapia o BCG per 1 anno)	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad alto rischio	Instillazioni endovescicali di BCG per 1/3 anni	Entro 30 giorni dall'intervento
Tumori ad altissimo rischio	Dovrebbe essere considerata una cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Fallimento di BCG	E' raccomandata una cistectomia radicale	Entro 30 giorni

Tabella 4. Iter terapeutico della malattia non muscolo-invasiva alla recidiva

Condizione	**Procedure**	**Tempi previsti di accesso**
Recidiva dopo chemioterapia endovescicale	Chemioterapia endovescicale (se recidiva dopo 1 anno) BCG endovescicale (se recidiva < 1 anno)	Entro 30 giorni
Recidiva entro 1 anno dal BCG endovescicale	Cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Recidiva di basso grado dopo BCG endovescicale	Chemioterapia endovescicale oppure BCG endovescicale	Entro 30 giorni

Tabella 5. Strategia terapeutica della malattia muscolo-invasiva

Condizione	**Procedura**	**Tempi previsti di accesso**
Malattia muscolo-infiltrante (T2-T4, N0, M0)	Chemioterapia neoadiuvante (a base di platino) alla cistectomia radicale	Entro 30 giorni
Stadio pT3-pT4 N0/N+ dopo cistectomia radicale	Prendere in considerazione eventuale chemioterapia adiuvante o arruolamento del paziente in studi clinici	Entro 45 giorni post-intervento
Controindicazioni alla cistectomia o rifiuto del paziente	Terapia trimodale (TURB, radioterapia, chemioterapia)	30 giorni

Tabella 6. Strategia terapeutica per la malattia metastatica

Condizione	**Procedura**
Malattia metastatica I linea	Chemioterapia con schemi a base di cisplatino (carboplatino in caso di pazienti “unfit” per cisplatino)
Malattia metastatica II linea e successive	Re-trattamento con cisplatino/carboplatino se ben tollerato e se progressione oltre i 12 mesi dal precedente trattamento. Pembrolizumab Vinflunina Arruolamento in studi clinici

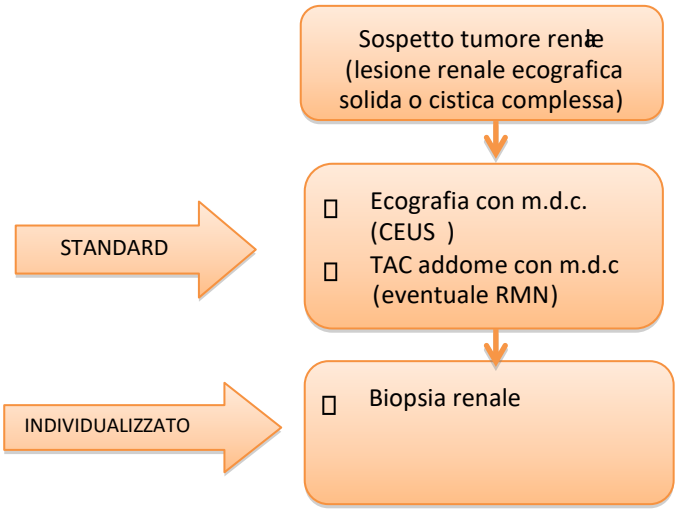
Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del tumore del rene ai sensi del DCA 98 /2016

PERCORSO DIAGNOSTICO

L'esame strumentale attraverso il quale viene più frequentemente diagnosticata una neoplasia renale in assenza di segni/sintomi specifici**,** è l'ecografia. In presenza di una formazione renale di tipo cistico con setti interni o di una formazione nodulare ipoecogena, l'ecografia di base deve essere integrata con il mezzo di contrasto ecografico (CEUS) che consente di differenziare le formazioni vascolarizzate, suggestive di una neoplasia renale, da quelle non vascolarizzate come le cisti semplici o quelle a contenuto ecogeno di tipo proteinaceo o ematico. Le lesioni ecograficamente sospette in senso oncologico possono essere anche caratterizzate mediante il ricorso alla tomografia computerizzata (TC) o alla risonanza magnetica nucleare (RMN).

L'esecuzione di una biopsia renale eco-guidata o TC-guidata è oggi considerata una procedura diagnostica di *routine* nella caratterizzazione delle masse renali di dubbia natura o non suscettibili di approccio chirurgico; il timore di un aumentato rischio di complicazioni emorragiche o di colonizzazione neoplastica lungo il tratto bioptico appartengono oramai al passato (***vedi flow chart***).

DIAGNOSI



La conferma della diagnosi di tumore del rene comporta il successivo step che lo specialista (oncologo/urologo) deve effettuare (Tabella 1). La PET/TC (tomografia ad emissione di positroni) non è attualmente raccomandata nella diagnosi in quanto la scarsa avidità del carcinoma renale a cellule chiare per il glucosio, attribuisce alla metodica un rischio elevato di falsi negativi e ad oggi, il suo utilizzo nel carcinoma renale non è giustificato.

Tabella 1. Esami per la stadiazione

Test	Raccomandazioni
TC torace con e senza m.d.c.	
Scintigrafia ossea o RNM colonna	In pazienti sintomatici*
TC/RMN cerebrale	In pazienti sintomatici *

* in caso di sintomatologia ossea e/o cerebrale

Per la stadiazione del carcinoma renale si fa generalmente riferimento al sistema TNM dell'American Joint Committee on Cancer, VII versione, 2010 e successive integrazioni (Tabella 2-3), specificando se si tratta di una stadiazione clinica basata sull'imaging (cTNM) oppure patologica dopo intervento (pTNM).

PERCORSO TERAPEUTICO

L'approccio chirurgico rappresenta l'unico trattamento curativo disponibile nella malattia localizzata. Gli interventi chirurgici per tumore renale dovrebbero essere concentrati in reparti urologici di riferimento. Il numero minimo auspicabile di interventi chirurgici (nefrectomie parziali + nefrectomie radicali) è di 30/anno per Unità operativa di Urologia.

L'asportazione del surrene e la linfoadenectomia locoregionale sono modulate di caso in caso. La chirurgia ***Nephron Sparing*** consiste nell'asportazione della neoformazione preservando il restante parenchima renale: può essere una ***enucleo-resezione*** (asportazione della neoformazione con una rima di parenchima sano circostante), o una ***enucleazione*** (asportazione della neoformazione seguendo il piano di clivaggio della pseudo-capsula), o di una ***resezione polare*** o ***a cuneo*** (asportazione della neoformazione assieme a un polo renale o un cuneo di parenchima sano). Laddove si esegue chirurgia Nephron Sparing è necessaria la presenza di un radiologo interventista. La chirurgia renale conservativa laparoscopica trova in questo momento le stesse indicazioni delle tecniche chirurgiche conservative *open* con *outcome* oncologici e complicanze intra-operatorie sovrapponibili e degenza inferiore. Le evidenze sull'impiego del robot (*robotassisted*) in assistenza alla chirurgia laparoscopica sono limitate. Il paziente è considerato" non candidabile *(unfit)* a chirurgia se in possesso di almeno una delle seguenti caratteristiche:

- età avanzata
- alto rischio operatorio
- rifiuto da parte del paziente alla chirurgia

In questi casi la sorveglianza attiva potrebbe essere un'opzione da considerare.

Nei pazienti affetti da neoplasia renale localmente avanzata non suscettibile di chirurgia con intento curativo al momento della diagnosi, la terapia sistemica neoadiuvante con farmaci a bersaglio molecolare può essere presa in considerazione al fine di permettere la sotto-stadiazione del tumore primario e la riduzione di fattori pro-angiogenetici circolanti quali presupposti per la fattibilità e la radicalità chirurgica.

Il paziente può arrivare all'Oncologo inviato dal Medico di Medicina Generale, dall'Urologia e da altre Unità Operative come Medicina interna e Chirurgia generale oppure a seguito di accesso in

Pronto Soccorso per sintomi acuti. Nel caso dell'Urologia, la diagnosi di malattia metastatica può avvenire sia in un paziente precedentemente operato e seguito in follow-up post-operatorio che in un paziente al primo riscontro di massa renale.

Si stima che circa il 40-50% di tutti i pazienti con carcinoma renale sviluppano malattia metastatica, a volte già presente alla diagnosi (circa 20% dei casi) oppure negli anni successivi al trattamento locale, fino anche a oltre 30 anni dalla diagnosi.

Salvo i pazienti con localizzazioni singole potenzialmente resecabili che possono guarire con il trattamento chirurgico, il carcinoma renale metastatico è considerato non guaribile in quanto in tutti gli studi condotti con i trattamenti sistemici attuali (inibitori tirosin chinasici, mTOR inibitori, anticorpi anti VEGF) il tasso di remissione completa duratura è molto basso, con una sopravvivenza mediana che in studi recenti ha superato i 30 mesi.

Esistono svariati sistemi di classificazione prognostica per il paziente con tumore renale metastatico, fra cui il più recente è il modello di HENG, basato sulla presenza dei seguenti fattori prognostici sfavorevoli:

- Performance status secondo Karnofsky uguale o inferiore a 80,
- Tempo intercorso fra diagnosi e comparsa di metastasi inferiore a 12 mesi,
- Ipercalcemia (calcemia corretta su livelli di albumina),
- Anemia (emoglobina inferiore al valore normale),
- Neutrofilia (neutrofili superiori al valore normale),
- Piastrinosi (piastrine superiori al valore normale).

I pazienti a buona prognosi (nessun fattore di rischio), intermedia (da 1 a 2 fattori) o sfavorevole (3 o più fattori) hanno una mediana di sopravvivenza stimata di 43.2, 22.5 e 7.8 mesi, rispettivamente. Questo algoritmo prognostico mantiene la sua validità anche nei pazienti che iniziano una seconda linea di trattamento sistemico, con mediana di sopravvivenza di 35.8, 16.6, e 5.4 mesi, rispettivamente.

Le principali opzioni terapeutiche per i pazienti con malattia metastatica sono rappresentate dai trattamenti sistemici oncologici, integrati ove possibile con trattamenti chirurgici (sul tumore primitivo e/o sulle metastasi) e loco-regionali (radioterapia, termoablazione, crioablazione, etc).

In considerazione della molteplicità di opzioni e di specialisti coinvolti, l'approccio multidisciplinare integrato è la migliore garanzia di qualità e di efficienza del percorso diagnostico-terapeutico e assistenziale per i pazienti affetti da carcinomi del rene. Tale approccio permette oggi un trattamento personalizzato sulle caratteristiche biologiche della malattia e sulle condizioni specifiche del singolo individuo, oltre a garantire l'accesso a tutte le opzioni di cura disponibili indipendentemente dal primo specialista che vede il paziente.

La strategia di cura del tumore del rene è multimodale (figure coinvolte: oncologo ed urologo). Essa dipende dallo ***stadio di malattia*** (localizzata o avanzata), dall'***istologia del tumore*** (cellule chiare vs altri istotipi), dalla ***categoria di rischio*** (favorevole 0 criteri, intermedio 1-2 criteri, sfavorevole >2 criteri) ***fattori prognostici di Heng*** (performance status sec Karnofsky < 80%, livello di emoglobina < limite inferiore del range di normalità, calcio plasmatico corretto > limite superiore

del range di normalità, periodo dalla diagnosi al trattamento < 1 anno, conta assoluta dei neutrofili > limite superiore del range di normalità, conta piastrinica > limite superiore del range di normalità).

Qualora il tumore renale si manifesti all'esordio in fase metastatica, in genere si ritiene indicato procedere comunque alla rimozione chirurgica del tumore primitivo quando fattibile. Pazienti con Performance Status scaduto, esteso carico di malattia sistemica in vari organi, o gravi comorbidità, traggono minore beneficio dalla nefrectomia con conseguente ritardo nell'inizio della terapia sistemica; in questi casi è preferibile iniziare un trattamento sistemico (previa biopsia) e rivalutare l'ipotesi chirurgica in caso di risposta e miglioramento clinico. Pazienti sintomatici per il tumore primitivo (ematuria e/o dolore) hanno indicazione più stringente alla nefrectomia allo scopo di controllare i sintomi. Pazienti con uno o pochi siti di malattia metastatica (soprattutto se a sede polmonare), con risposta duratura al trattamento sistemico, possono essere valutati per resezione chirurgica della malattia metastatica, possibilmente sempre con intento di radicalità oncologica. Pazienti metastatici alla diagnosi non candidabili a nefrectomia oppure pazienti che sviluppano sospette lesioni metastatiche dopo un pregresso intervento per tumore renale possono essere candidati ad eseguire una biopsia per conferma istologica e, se possibile, definizione dell'istotipo.

Gli obbiettivi principali del trattamento sono quelli di ridurre o posticipare l'insorgenza dei sintomi legati alla malattia, di migliorare la qualità della vita e di prolungare la sopravvivenza. I farmaci più frequentemente utilizzati oggi sono gli agenti antiangiogenici a somministrazione orale (sunitinib, pazopanib, sorafenib, axitinib, cabozantinib) oppure l'm-TOR inibitore (everolimus). Altre opzioni sono rappresentate dai farmaci a somministrazione endovenosa temsirolimus (m-TOR inibitore) e bevacizumab (anticorpo anti-VEGF, registrato in associazione ad Interferone-alfa somministrato per via sottocutanea), entrambi questi farmaci sono attualmente raramente impiegati. L'uso dell'Interleuchina 2 oggi non è più raccomandato in relazione allo sfavorevole rapporto rischio/beneficio, mentre interessante è l'ingresso dei nuovi farmaci immunologici anti PD1 o PD-L1 (nivolumab). L'introduzione dei farmaci biologici e immunologici nell'armamentario terapeutico del carcinoma renale metastatico (mRCC) ha determinato notevoli risultati in termini di efficacia ma ha anche documentato una serie di effetti collaterali nuovi o inusuali che meritano una corretta gestione al fine di preservare la qualità di vita del paziente e permettere la continuità di cura. Un controllo proattivo degli effetti collaterali permette di massimizzare l'*outcome* clinico.

La scelta del trattamento (tipo di farmaco, ed eventualmente altre terapie) viene stabilito in base a:

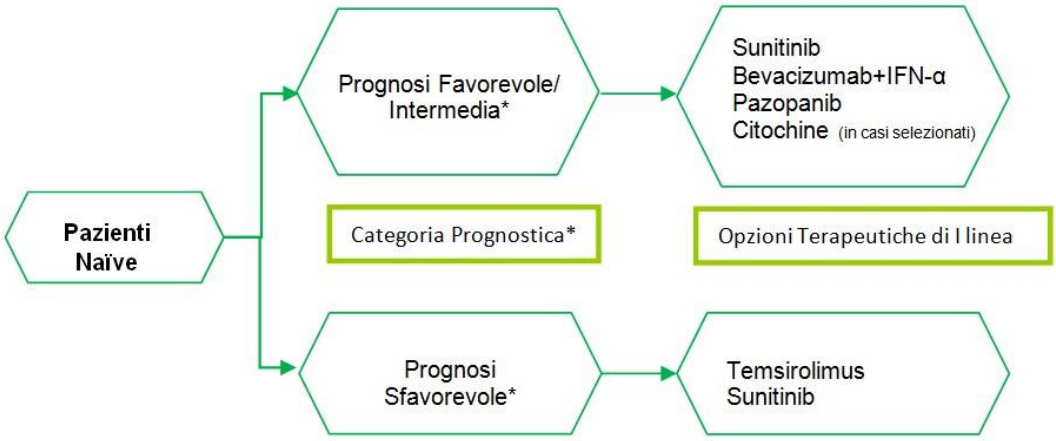
- andamento ed estensione della malattia metastatica,
- caratteristiche istologiche e molecolari di malattia,
- classe prognostica di Heng (oppure secondo il modello precedente di Motzer),
- presenza e intensità di sintomi legati alla malattia,
- condizioni generali e autonomia funzionale del paziente,
- comorbidità ed età del paziente,
- terapia farmacologica concomitante,
- risposta e tolleranza ai trattamenti precedenti,
- preferenza del paziente in relazione ai possibili effetti collaterali attesi dei diversi agenti,
- disponibilità di trial clinico.

Poichè la malattia metastatica non ha un andamento univoco, in casi selezionati può essere indicato posticipare l'inizio delle terapie sistemiche ed effettuare un secondo controllo clinico/radiologico a distanza di circa 3 mesi per valutare la velocità di evoluzione della malattia.

I pazienti candidabili ad attesa terapeutica hanno in genere una o più delle seguenti caratteristiche:

- Lungo intervallo libero dalla nefrectomia
- Basso carico di malattia/unico organo coinvolto
- Bassa velocità di crescita delle lesioni (< 10% in 4 mesi)
- Assenza di sintomi legati alla malattia
- Paziente in grado di comprendere vantaggi e rischi dell'attesa terapeutica

L'algoritmo terapeutico per le terapie sistemiche registrate nel carcinoma renale è il seguente:

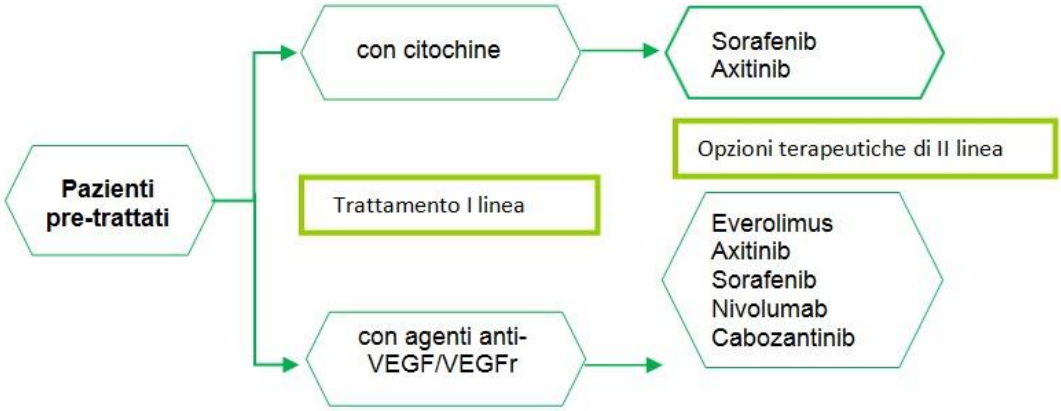


(*) I fattori individuati dal Memorial Sloan Kettering Center (MSKC) o criteri di Motzer di seguito riportati stratificano i pazienti in tre categorie prognostiche (prognosi favorevole, intermedia e sfavorevole:

Performance Status sec Karnofsky	< 80%
Emoglobina (Hb)	< limite inferiore del *range* di normalità
Lattato deidrogenasi (LDH)	> 1,5volte il limite superiore del *range* di normalità
Calcio	> 10 mg/dl
Periodo dalla diagnosi al trattamento	< 1 anno

Categoria Prognostica	**Numero di fattori**
Favorevole	0
Intermedia	1-2
Sfavorevole	3-5

TRATTAMENTO MEDICO DI II LINEA DEI PAZIENTI AFFETTI DA CARCINOMA A CELLULE RENALI IN FASE METASTATICA



2.9 GOM tumori della testa e del collo

Compito del GOM di patologia neoplastica dei tumori della testa e del collo sarà quello di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Inoltre, le diverse figure professionali coinvolte nel GOM si faranno carico del paziente affetto da tumore del distretto cervico-facciale per i propri ambiti di competenza specialistica.

Le figure professionali deputate all' Assistenza nell'ambito del **GOM dei tumori della testa e del collo** sono:

Assistenza	Oncologi Medici	UOC Oncologia Medica
	Chirurghi Maxillo Facciale	UOC Chirurgia Maxillo Facciale
	Otorinolaringoiatri (ORL)	UOC Otorinolaringoiatria
	Anatomopatologi	UOC Anatomia Patologica
	Radioterapisti	UOC Radioterapia
	Radiologi e Medici Nucleari	
	Medici Nutrizionisti	
	Medici riabilitatori/fisioterapisti	
	Odontoiatri	
	Logopedisti-Foniatri	
	Psiconcologi	SSD Psicologia
	Farmacisti	Farmacia
	Personale infermieristico	Unità di Manipolazione di Chemioterapici Antineoplastici (UMACA/UFA)

Di seguito la composizione ed il funzionamento del GOM dei tumori della testa e del collo:

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Dott.ssa Elide Matano
	Dott. Vincenzo Damiano

Chirurghi Maxillo Facciale	
	Prof. Luigi Califano
	Prof. Giovanni Dell'Aversana

Otorinolaringoiatria	
	Prof. Maurizio Iengo
	Prof. Massimo Mesolella

Radiologia	
	Prof. Arturo Brunetti
	Dott. Giuseppe Buono
	Dott. Lorenzo Ugga

Medicina Nucleare	
	Prof. Alberto Cuocolo
	Prof.ssa Silvana Del Vecchio
	Dott. Ciro G. Mainolfi

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano

Biologia Molecolare/Citologia	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott. Claudio Bellevicine
	Dott.ssa Elena Vigliar

Radioterapia	
	Dott. Raffaele Solla

Medicina Nutrizione	
	Prof. Fabrizio Pasanisi
	Dott.ssa Carmela De Caprio
	Dott.ssa Anna Alba De Rosa

Odontoiatria	
	Prof. Michele Davide Mignogna
	Dott.ssa Elvira Ruoppo

Psico-oncologia	
	Prof. Nelson Maldonato

Farmacia	
	Dott.ssa Antonietta Vozza

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) dei tumori della testa e del collo ai sensi del DCA 98 /2016

NEOPLASIE DI COMPETENZA DEL GOM DEI TUMORI DELLA TESTA E DEL COLLO

1. **Cavo orale**
2. **Orofaringe**
3. **Ipofaringe**
4. **Rinofaringe**
5. **Laringe**
6. **Cavità nasali e seni paranasali**
7. **Ghiandole salivari**
8. **Metastasi linfonodali cervicali da primitività ignota (UPT)**

PERCORSO PER SEGMENTAZIONE

- Percorso diagnostico/stadiativo per il paziente con sospetto tumore del distretto testa-collo
- Profili di stadiazione
- Percorso terapeutico per pazienti con tumore testa-collo accertato
- Trattamento delle recidive
- Follow-up
- Riabilitazione

PERCORSO DIAGNOSTICO/STADIATIVO PER IL PAZIENTE CON SOSPETTO TUMORE DEL DISTRETTO TESTA-COLLO

Il soggetto che presenta sintomatologia clinica sospetta per neoplasia del distretto testa collo, dopo prima valutazione territoriale (Medico di Medicina Generale, Specialista Ambulatoriale), afferisce allo specialista ORL/Odontostomatologo/Chirurgo maxillofaciale ospedaliero che provvede alla raccolta dati anamnestici, all'esame obiettivo, con l'ausilio della fibroendoscopia. In caso di forte sospetto di neoplasia del distretto cervico-facciale, il paziente è segnalato dallo specialista ORL/Odontostomatologo al GOM di patologia testa-collo per essere avviato al percorso diagnostico-stadiativo specifico, al termine del quale verrà convocato per essere prenotato per la Visita Multidisciplinare, durante la quale verranno comunicati la diagnosi ed il successivo programma terapeutico.

Diagnosi

La diagnosi è fondata sulla valutazione della localizzazione della neoplasia, nonché della sua estensione locale, regionale ed a distanza. La stadiazione basale trova la sua importanza anche nell'accertamento e/o esclusione della possibile presenza di altre neoplasie concomitanti, sia

localmente (multifocalità) che in sedi limitrofe (malattia di distretto). La diagnosi si basa sull'esame istologico, o anche dell'esame citologico nei casi in cui risulti il primo risulti di difficile attuazione. In caso di lesioni accessibili è preferibile che il prelievo bioptico sia parziale ed eseguito sui margini senza alterare le caratteristiche macroscopiche della neoplasia, per un'adeguata pianificazione terapeutica. La diagnosi di natura, formulata dal patologo, deve essere integrata da indicazioni sul grado di malignità e, in caso di biopsia-exeresi, sullo stato dei margini di resezione. Nelle lesioni limitate, sono da evitare le biopsie-exeresi, per quanto possibile, a meno che non vengano eseguite con margini in tessuto sano tali da assicurare la radicalità. Nei casi con margini "*close*" si pongono problemi di scelta del successivo trattamento.

Stadiazione

Definire l'estensione della lesione, il coinvolgimento linfonodale e la presenza di metastasi a distanza è essenziale per la programmazione dell'iter terapeutico. I mezzi per la sua formulazione vanno dal semplice esame clinico all'esecuzione di esami endoscopici e radiologici. Il protocollo di stazione è funzione della sede di localizzazione del tumore. All' esame clinico è possibile valutare, le condizioni cliniche generali del paziente, annotando la performance status del soggetto. Risulta cruciale nella identificazione della sede della lesione, valutazioni delle dimensioni, dell'aspetto nonché delle eventuali alterazioni funzionali che da essere scaturiscono. L'esame clinico risulta altresì utile per una preliminare valutazione del coinvolgimento linfonodale (delle stazioni linfonodali laterocervicali e sovra/sotto-claveari) e dello stato nutrizionale del paziente. L'esecuzione della **fibroscopia** delle vie aero-digestive superiori aiuta a definire l'organo interessato dalla malattia e l'estensione della stessa. In particolare, l'endoscopia con fibre ottiche rigide e flessibili viene integrata dalla tecnica NBI (*Narrow Band Imaging*) che ne aumenta il livello di sensibilità e specificità. Gli esami utilizzati per una migliore definizione della estensione del tumore primitivo del distretto cervico-facciale, introdotti nella pratica clinica sono l'ecografia, la tomografia computerizzata (TAC), la risonanza magnetica nucleare (RMN), La Tomografia ad Emissione di Positroni (PET) ossia la PET/TC con 18FDG e la citologia per agoaspirato con ago sottile (FNAB).

L'esame più sensibile, rapido, semplice ed economico, ma operatore dipendente è l'**ecografia**. La **TAC** e la **RMN del massiccio facciale e del collo** sono esami correntemente utilizzati per la diagnosi di estensione del tumore primitivo del distretto cervico-facciale, soprattutto per quelli a localizzazione profonda e per i casi mediamente avanzati (T2, T3, T4). L'esecuzione della TAC torace e addome, sono utili per la definizione di localizzazioni secondarie della neoplasia primitiva.

Criteri per giudicare probabile l'interessamento neoplastico linfonodale, validi per tutte le metodiche di *imaging*, sono: forma sferica, diametro minimo assiale >15 mm nella regione sottodigastrica e sottomandibolare, >10 mm nelle altre regioni, raggruppamento di più di 3 adenopatie aventi un diametro minimo assiale di 9-10 mm in sede sottodigastrica e di 8-9 mm nelle altre sedi. Il grado di ipodensità e l'ipoecogenicità sono criteri specificamente validi rispettivamente per la TAC e per l'ecografia.

L'esame **PET con ^{18}FDG**, oggi eseguito come esame PET-TC, consente al contempo di valutare la malattia locale, regionale ma anche la possibile estensione metastatica della malattia. Rappresenta indagine indispensabile per la ricerca della sede neoplastica primitiva nei casi di adenopatia da tumore primitivo ignoto (UPT).

L’**agoaspirato** per esame cito-istologico (FNAB): esame utile soprattutto se eco-guidato; possibili limiti specifici nel campionamento, in quanto l'esame non può interessare tutti i linfonodi e neppure tutti quelli sospetti.

Ulteriori valutazioni cliniche preliminari ai trattamenti

La **consulenza odontoiatrica,** con esecuzione dell’ortopantomografia e eventuale terapia conservativa o bonifica del cavo orale, risulta essere mandatoria in caso di esecuzione di radioterapia.

Analogamente, alla luce della difficoltà ad auto-alimentarsi di alcuni pazienti con tumore del distretto testa collo, risulta obbligatoria la **valutazione pre-trattamento dello stato nutrizionale** del paziente, al fine di selezionare quei pazienti che necessitano di supporto alimentare e/o di quei pazienti che in virtù delle procedure diagnostiche da attuare necessitano di apposizione preventiva di una gastrostomia (PEG).

Dal momento che la maggior parte dei pazienti con tumore del distretto testa collo, presenta in anamnesi storia di BPCO (broncopneumopatia cronica ostruttiva) di gravità variabile dovuta al tabagismo, la **valutazione pneumologica** comprensiva di spirometria dovrebbe sempre essere proposta all’inizio dell’iter diagnostico.

Nei pazienti in cui è prevista la chemioterapia, soprattutto in quelli candidati a schemi terapeutici che prevedono l’impiego dell’infusione continua (es. 5-fluorouracile) e nei soggetti con malattia avanzata, candidati a trattamenti infusionali a scopo palliativo, è indicato il posizionamento di un **catetere venoso centrale**.

Nei soggetti candidati a trattamento chemioterapico con farmaci potenzialmente ototossici, una valutazione audiologica con esecuzione di **test audiometrico** è mandatorio, prima dell’inizio della terapia.

PROFILI DI STADIAZIONE

Qui di seguito saranno illustrati i percorsi diagnostico-stadiativi specifici per sede, allo scopo di fornire indicazioni più approfondite.

- CARCINOMI DEL CAVO ORALE

È possibile distinguere le seguenti sottosedi: labbro inferiore e superiore, gengive inferiore e superiore, pavimento orale anteriore e laterale, lingua mobile (2/3 anteriori), guance, trigono retromolare e palato duro.

In funzione della specifica sottosede del tumore, si annoverano differenti scenari di presentazione clinica e altrettanti differenti tipologie di trattamento.

Il quadro di presentazione dei tumori di lingua/pavimento orale e guancia è rappresentato tipicamente da lesioni rilevate/vegetanti o ulcerate/infiltranti e, facilmente sanguinanti; la palpazione è di fondamentale importanza per stimare l'estensione della neoplasia in profondità, parametro che ha assunto una notevole rilevanza nella classificazione AJCC- UICC del 2017 (Cancer Staging Manual 2017).

Il pattern infiltrativo è spesso associato ad intenso dolore e dolorabilità. La sintomatologia algica può derivare da tumori che i che originano in prossimità delle arcate dentarie per instabilità degli elementi dentari. La stadiazione, la sottosede e soprattutto la profondità di invasione dettano l'approccio chirurgico, le modalità di resezione e quelle ricostruttive.

Per quanto riguarda la stadiazione clinica e strumentale, essa si avvale della visita clinica, generalmente completata dalla fibroscopia (con studio NBI) delle vie aero-digestive superiori, della biopsia, della diagnostica per immagini che consiste nell'integrazione di TC massiccio facciale, collo, torace e addome con e senza mdc, dell'ecotomografia del collo e della RMN del massiccio facciale e collo con mdc. La PET/TC rappresenta metodica di seconda istanza e riservata ai casi di dubbio dopo esami di prima istanza. A completare il tutto vi è la valutazione del bilancio nutrizionale, visita odontoiatrica (con bonifica dentaria in previsione di RT) ed ortopantomografia (Dentalscan o TC cone-beam, quando indicato).

- CARCINOMI DELL'OROFARINGE

Distinguiamo le seguenti sottosedi: base lingua (1/3 posteriore lingua compresa la plica faringo-epiglottica e la plica glosso-epiglottica), palato molle, tonsilla palatina e parete faringea posteriore e laterale. Tra i fattori di rischio riconosciuti annoveriamo: abitudine all'alcol, tabagismo ed infezione da HPV. A fini prognostici e quale predittore positivo di risposta alla RT e CT è cruciale la determinazione dell'HPV.

Esordiscono clinicamente con disfagia, sanguinamento dal cavo orale e intenso dolore. Spesso questi tumori sono diagnosticati in fase avanzata; il coinvolgimento linfonodale è molto frequente (50-70% alla diagnosi, nel 20-30% dei casi bilaterale). Fanno solitamente eccezione a questo corteo sintomatologico i tumori HPV-correlati, che possono essere asintomatici per quanta riguarda la lesione primitiva ma essere associati alla presenza di voluminose adenopatie metastatiche.

L' esame obiettivo deve avvalersi di strumentazione endoscopica (ottiche flessibili o rigide) per poter valutare accuratamente la mucosa; l'utilizzo della bioendoscopia (a esempio la luce NBI) è fortemente raccomandato, soprattutto nei casi in cui il tumore primitivo abbia dimensioni minime. L'esame obiettivo deve completarsi necessariamente con la palpazione, soprattutto per i tumori della base linguale, in quanto la reale estensione della neoplasia potrebbe essere sottostimata dalla sola ispezione.

La correlazione o meno con l'infezione da HPV definisce due gruppi di pazienti distinti per quanto riguarda epidemiologia, comportamento biologico del tumore, prognosi e, dal 2017, stadiazione TNM. I tumori HPV correlati insorgono solitamente in pazienti giovani, non esposti ai classici fattori di rischio (fumo e alcool) e dunque con ottimo performance status. Il tumore primitivo è frequentemente di piccole dimensioni, localizzato a livello della tonsilla o base linguale, e associato a metastasi linfonodali cistiche di grosse dimensioni. Al contrario, i tumori HPV negativi insorgono in età più avanzata, sono associati a fumo e/o abuso di alcol, e presentano un pattern di crescita tendenzialmente infiltrativo-ulcerativo.

Analogamente il percorso diagnostico stadiativo si avvale di indagini di primo livello quali: integrazione TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc, eventualmente seguita da PET/TC e di valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica con esecuzione di ortopantomografia.

- CARCINOMI DELL'IPOFARINGE

Per l'ipofaringe distinguiamo tre sottosedi: seni piriformi, parete posteriore e area retrocricoidea. Il fattore di rischio principale è rappresentato dall'abuso di alcol e tabacco. La sintomatologia clinica è rappresentata da disfagia, odinofagia, disfonia, otalgia riflessa.

La prognosi severa di questi tumori è correlata alla diagnosi tardiva, alla tendenza alla diffusione locale sottomucosa, alla elevata incidenza di metastasi a distanza e secondi tumori.

L'esame più appropriato per la valutazione dell'ipofaringe è la diretta in anestesia generale integrata con esofagoscopia in virtù della possibilità di estensione della neoplasia a livello dell'esofago cervicale. La TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc, rappresentano gli esami stadiativi di primo livello, eventualmente seguita da PET/TC. Importante è la valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica.

- CARCINOMI DELLA LARINGE

Distinti in tumori della regione sovraglottica, glottica e sottoglottica. Il percorso terapeutico differisce in funzione della specifica sottosede.

Clinicamente si presentano con disfonia, disfagia, dispnea e odinofagia. L'ispezione della laringe viene eseguita attraverso la fibroscopia trans-nasale o di un esame endoscopico transorale con ottica rigida a 90°. Il ricorso a metodiche di bio-endoscopia(NBI) e alla stroboscopia è indicato per le lesioni in stadio iniziale in cui occorre ottenere indicazioni più accurate in merito soprattutto alla natura della lesione, dei margini dell'estensione superficiale.

Quando vi sono chiari segni di diffusione in profondità o comunque la lesione interessa aree critiche come la commissura anteriore e la sottoglottide, è imperativo il ricorso all'imaging.

Nei tumori della laringe glottica di piccole dimensioni T1, a completamento stadiativo è indicato l'esecuzione della sola Tc del collo, mentre per i tumori più avanzati, da T2 in poi, è indicato l'esecuzione di stadiazione completa. Per i tumori sovra e sottoglottici, per la ricca irrorazione vascolare e linfatica, andrebbero maggiormente attenzionati dal punto di vista stadiativo, per cui in tali casi è fortemente la TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc, che rappresentano gli esami stadiativi di primo livello, eventualmente seguita da PET/TC. Importante è la valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica.

- CARCINOMI DEL RINOFARINGE

Clinicamente si manifesta solitamente con comparsa di linfoadenopatia laterocervicale, che nella minoranza dei casi si associa a sintomi quali ostruzione nasale, epistassi, otite media effusiva persistente e non responsiva alle terapie, dolore. Nelle forme più avanzate possono associarsi diplopia, oftalmoplegia, parestesia nel territorio del trigemino, chemosi, adenopatie laterocervicali.

La stadiazione clinica e strumentale, consiste nella visita clinica, completata dalla fibroscopia delle vie aero-digestive superiori, della biopsia, TC massiccio facciale, collo, torace e addome con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc (esami stadiativi di primo livello), eventualmente seguita da PET/TC. Importante è la valutazione nutrizionale accurata associata a valutazione odontostomatologica.

- CARCINOMI DELLE CAVITA' NASALI E DEI SENI PARANASALI

Tra i fattori di rischio associati ai tumori della cavità nasale e dei seni paranasali, annoveriamo esposizioni professionali al cromo, nichel, legno e cuoio. Clinicamente si manifestano con sintomi aspecifici quali ostruzione nasale, rinorrea, epistassi ricorrenti e, nel caso di tumori a partenza dei seni mascellari e frontali con dolore refrattario ai farmaci antidolorifici, perdita di elementi dentari, sanguinamento ed esoftalmo omolaterale.

L'interessamento linfonodale, fatta eccezione che per gli SNUC (*undifferentiated sinonasal* carcinoma), è raro così come la presenza di metastasi a distanza; tali neoplasie tendono, piuttosto, all'invasione loco-regionale. La stadiazione prevede l'esecuzione di TC e RMN del massiccio facciale e collo con e senza mdc, TC torace ed addome con e senza mdc eventualmente seguita, qualora sussistano dubbi interpretativi da PET/TC.

Importante anche per tali tumori è la valutazione stato nutrizionale e la visita odontostomatologica.

- CARCINOMI DELLE GHIANDOLE SALIVARI

Tra i fattori prognostici principali dei carcinomi delle ghiandole salivari annoveriamo: lo stadio, l'istotipo, il grado di differenziazione e la sede d'insorgenza.

L'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è del 25% circa, mentre le metastasi a distanza sono rare all'esordio della patologia, con insorgenza negli anni successivi con frequenze variabili a seconda dell'istotipo e dello stadio iniziale del tumore.

La sede più frequentemente interessata è la parotide, seguita dalle ghiandole sottomandibolari e, infine, dalle ghiandole salivari minori.

Clinicamente si manifestano con comparsa di tumefazione dura e spesso indolente, con possibile interessamento anche del nervo facciale. L'ecografia rappresenta l'indagine di primo livello integrata poi da TC massiccio facciale, collo, torace con mdc + RMN massiccio facciale e collo con mdc. Controverso appare l'impiego della PET/TC, dal momento che alcuni istotipi (adenoideo-cistico, e tumore a cellule aciniche) non sono avidi di FDG. In base alle caratteristiche cliniche del paziente o del trattamento a cui verrà sottoposto è indicata la valutazione dello stato nutrizionale e la visita odontostomatologica.

- METASTASI LINFONODALI CERVICALI DA SEDE PRIMITIVA IGNOTA

La presenza di una linfadenopatia laterocervicale, impone l'esecuzione di una visita specialistica ORL, che preveda l'esame di tutte le vie aero-digestive superiori con fibroscopia, e l'analisi della cute e degli annessi cutanei della testa e del collo, con anche una valutazione ematologica.

In caso di negatività di tutte le precedenti valutazioni, si dovrà procedere a un agoaspirato con ago sottile sotto guida ecografica (FNAB), eventualmente ripetibile in caso di risultati non dirimenti. In caso di diagnosi carcinoma squamocellulare si procederà con una TC-PET, e a successive biopsie mirate (se emergono focalità evidenti) o random. L'esecuzione di TC o MRI testa-collo-torace completa la stadiazione della malattia.

Ulteriori indagini potranno essere richieste sulla base degli esiti del percorso diagnostico (FBS, EGDS). In casi selezionati, per orientare la strategia terapeutica, e raccomandata la ricerca dei marcatori HPV e EBV sull'adenopatia. Altri esami (fibrobroncoscopia, EGDS) possono essere effettuati se clinicamente indicati.

PERCORSO TERAPEUTICO PER PAZIENTE CON TUMORE TESTA-COLLO ACCERTATO

Il percorso terapeutico del paziente con tumore del distretto cervico-facciale, dipende dallo stadio di malattia. Distinguiamo infatti pazienti con malattia locoregionale e pazienti con malattia avanzata e/o in recidiva dopo trattamento primario.

Nel caso di malattia locoregionale il trattamento si avvale di tre strategie che possono essere attuate singolarmente, ovvero in sequenza o in associazione:

- la chirurgia, che deve sempre prefiggersi la radicalità oncologica;
- la radioterapia (RT), quale trattamento adiuvante post-chirurgico o quale trattamento primario nei tumori in stadio iniziale (T1, T2) e come trattamento esclusivo nei tumori localmente avanzati non suscettibili di chirurgia up-front, associata o meno a chemioterapia concomitante; Non va inoltre trascurato il ruolo della radioterapia palliativa, particolarmente utile nel trattamento delle metastasi e/o nelle localizzazioni di malattia sintomatiche (es. dolore).
- la radio-chemioterapia (CT/RT) concomitante con platino-derivati (cisplatino o carboplatino) nei casi inoperabili o nell'intento di preservazione d'organo (es. laringe); la RT può essere associata al cetuximab nell'istologia squamocellulare, in caso di basso *performance status (ECOG maggiore od uguale a 2)* e/o età >70 anni e/o ridotta funzionalita' renale (GFR < 50 ml/min).
- La chemioterapia neoadiuvante o d'induzione, particolarmente utile se impiegata nell'ambito di protocolli di preservazione d'organo in caso di malattia localmente avanzata insorta da sedi quali ipofaringe, laringe sovraglottica ed orofaringe.

Il paziente con malattia avanzata e/o ricorrente può essere trattato con una delle seguenti metodiche:

- La chemioterapia palliativa, che si avvale dell'impiego di chemioterapici classici, farmaci a bersaglio molecolare specifico (cetuximab) ed immunoterapia (nivolumab)
- Reirradiazione, la cui praticabilità è in relazione al numero delle recidive (indicazione solo su singola recidiva), la localizzazione di esse, il tempo intercorso tra la fine del precedente trattamento e la recidiva e la dimensione della recidiva, oltre che della dose di radiazioni precedentemente assorbita (calcolata sulla base degli istogrammi dose-volume)
- Chirurgia della recidiva, che trova indicazione laddove la lesione è resecabile 8in maniera radicale) senza grosse conseguenze funzionali, tenendo conto della maggiore difficoltà nella sua esecuzione, laddove i tessuti sono stati oggetto di precedente irradiazione.

Chirurgia: aspetti generali

La chirurgia è la terapia di elezione per la maggioranza delle neoplasie del distretto cervico-facciale. Le nuove tecniche utilizzate in chirurgia, permettono di eseguire interventi meno demolitivi nel rispetto della preservazione della funzione d'organo e dell'estetica, migliorando quindi notevolmente l'impatto sulla qualità di vita del paziente. La valutazione del T e del N, la modalità di resezione chirurgica e possibilità ricostruttive, il PS del paziente sono cruciali nella pianificazione chirurgica. A seconda delle sottosedi, molteplici sono le opzioni terapeutiche:

- Per il **cavo orale** la chirurgia resta l'opzione di scelta, sia nei casi cosiddetti early stage (T1-2) che nei localmente avanzati (T3/4 e/o N+), potendo eseguirla sino allo stadio T4aN3M0
- nei pazienti **T1-T2** essa può avere un ruolo di trattamento esclusivo, se ovviamente risulta radicale (margini R0). La chirurgia dovrebbe essere invece seguita da terapie adiuvanti (CT-RT) nei casi localmente avanzati (T3-T4). L'adeguatezza dei margini deve garantire almeno 1 cm dal margine macroscopicamente sano. In caso di positività clinico strumentale dei linfonodi occorre completare l'intervento chirurgico con lo svuotamento laterocervicale; controverso invece appare il ruolo della linfadenectomia nei casi con non evidenza strumentale di coinvolgimento linfonodale. Nei tumori **T1-T2/N0** trova pertanto indicazione la tecnica del linfonodo sentinella. Essa garantisce un approccio mininvasivo, per la ricerca di metastasi linfonodali. Solo in caso di positività del linfonodo sentinella, si potrà quindi procedere alla linfadenectomia laterocervicale. Nei **T3-T4/N0** trova indicazione l'Elective Neck Dissection (END). In presenza di metastasi linfonodali clinicamente evidenti (cN+), è indicato uno svuotamento radicale modificato (livelli I-V). L' eventuale sacrificio di strutture adiacenti alle adenopatie (vena giugulare interna, muscolo sternocleidomastoideo, nervi del collo) è giustificato solo quando esse sono direttamente infiltrate dal tumore stesso. In caso di lesione mediana (es. pavimento orale anteriore) o che oltrepassi la linea mediana, lo svuotamento elettivo deve essere eseguito bilateralmente.
- Per l'**orofaringe** il ruolo della chirurgia è riservato solo come trattamento di salvataggio. La RT esclusiva o concomitante alla CT sono lo standard di cura. Con l'avvento della chirurgia robotica, sta cambiando il ruolo della chirurgia in tale sottosede, permettendo di evitare approcci invasivi e demolitivi e conservando la funzione dell'organo. La tecnica cosiddetta TORS va via via affermandosi nei carcinomi squamosi dell'orofaringe T1-2, N0-1, P16 positivi, laddove risulta essere la migliore opzione terapeutica, assieme alla chemioradioterapia. La via di accesso trans-mandibolare (con mandibulotomia paramediana se la mandibola non è coinvolta, con mandibulectomia in caso di infiltrazione ossea) consente una migliore esposizione della regione ed è preferibile negli stadi localmente avanzati (T3/4). La linfadenectomia laterocervicale del collo è sempre indicata quando il tumore primitivo è trattato chirurgicamente. La dissezione dove comprendere i livelli II-III-IV omolaterali (in caso di lesione lateralizzata) o bilaterale (in caso il tumore oltrepassi la linea mediana). Il I livello a rischio quando il tumore si estende alla lingua mobile, pavimento orale o infiltra in profondità la base linguale, in caso di tumore della parete laterale o posteriore dell'orofaringe può essere risparmiato. In caso di evidenza clinica di metastasi linfonodale è indicato uno svuotamento dei livelli

con eventuale sacrificio di strutture non linfonodali se infiltrate dalla malattia. In caso di asportazione del muscolo sternocleidomastoideo, deve essere valutata la possibilità di una procedura ricostruttiva (lembo di grande pettorale o lembo libero). In caso di recidiva linfonodale isolata dopo trattamento è indicato lo svuotamento del livello sede di malattia e di quelli limitrofi (svuotamento superselettivo o selettivo).

- Per la **laringe** negli stadi iniziali (T1/2) la chirurgia laser al pari della radioterapia garantisce buoni risultati oncologici-funzionali, con elevate possibilità di guarigione definitiva (> 90%). Nelle forme avanzate (T3/4) la chirurgia prevede la laringectomia totale, tuttavia in tali situazioni, in virtù dell'efficacia riscontrata in studi clinici ed ottenuta dai così detti protocolli di preservazione d'organo, la combinazione RT-CT, resta una significativa opzione terapeutica, ad eccezione dei casi di invasione della cartilagine tiroidea in cui la chirurgia demolitiva (laringectomia totale e vuotamento bilaterale) resta lo standard di cura. A seconda delle sottosedi considerate, possiamo descrivere il ruolo della chirurgia nel seguente modo:

  1. Laringe sopraglottica: le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con la radioterapia esclusiva, con risultati sovrapponibili. La chirurgia laser è preferibile in relazione alla migliore preservazione d'organo e le minori complicazioni (edema, necessità di tracheostomia, disfagia, condronecrosi, reazioni cutanee, fistole faringo-cutanee, laringectomia di salvataggio). Nei tumori avanzati l'indicazione è chirurgica (subtotale nei T3, totale nei T4).
  2. Laringe glottica: la RT esclusiva e la chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La cordectomia endoscopica laser CO2 è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I e II. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre nel caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, radioterapia o chirurgia. I tumori avanzati (T3, T4) possono essere trattati con chirurgia (laringectomia ricostruttiva o totale con svuotamento linfonodale cervicale bilaterale).
  3. Laringe sottoglottica: Il trattamento chirurgico è preferibile negli stadi avanzati (T3/4), dal momento che nel caso di tumori piccoli (T1/2), la laringectomia totale è da tutti considerata un over-treatment.

- Per i tumori rinofaringei il ruolo della chirurgia è riservato solo come trattamento di salvataggio. Il trattamento primario è esclusivo di adenocarcinomi/ tumori di tipo salivari resecabili (T1-T3) in ragione della minore chemio radiosensibilità di queste istologie. Lo svuotamento linfonodale deve essere eseguito solo in caso di recidiva linfonodale accertata.

- La chirurgia resta sicuramente il trattamento di prima scelta nella patologia delle **ghiandole salivari**. Per tumori ad alto grado di malignità (G3), si associa la chirurgia sulle aeree linfatiche del collo; la radioterapia post-operatoria è indicata in caso di tumori T3-T4, in caso di diffusione perineurale e/o infiltrazione ossea, in caso di margini di exeresi positivi o close, in presenza di emboli neoplastici endovasali, in tutti i casi di diagnosi istopatologica di "carcinoma adenoideo cistico".

- Il trattamento dei tumori della cavità nasale e dei seni paranasali è ancora in grandissima parte chirurgico, lasciando alla chemio radioterapia (solo in caso di istologia squamosa, muco epidermoide ed indifferenziata) o alla radioterapia esclusiva il trattamento delle forme considerate inoperabili.
- In linea generale, in caso di **metastasi da carcinoma a primitività occulta** ad istologia squamosa l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da radioterapia con o senza chemioterapia in caso di estensione extracapsulare. In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da radioterapia con o senza chemioterapia, o in alternativa a CT/RT. In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo seguita da radioterapia postoperatoria. Se viene eseguita la dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare) la radioterapia postoperatoria può essere omessa, se è possibile un follow-up intensivo, e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di N avanzati, la radioterapia post-operatoria è obbligatoria, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione extracapsulare). L'associazione chemio radioterapia concomitante può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato.

Radioterapia: aspetti generali

L'indicazione al trattamento radiante (curativo o post-operatorio adiuvante), previo accertamento istologico ed esecuzione di una completa e corretta stadiazione, deve essere condivisa all'interno del GOM.

Il trattamento radiante proposto deve tenere conto della sede, dell'istotipo, dello stadio della malattia e della funzione d'organo, adeguando le scelte terapeutiche allo stato clinico del paziente.

I trattamenti post-operatori dovrebbero iniziare entro 6-8 settimane dall'intervento chirurgico.

In linea generale, è possibile utilizzare con intento curativo esclusivo o post-chirurgico adiuvante sia tecniche 3D (sempre più obsolete) che IMRT/VMAT, queste ultime particolarmente indicate come da linee guida AIRO, al fine di minimizzare i problemi a carico degli organi a rischio ed ottenere una migliore copertura dei volumi bersaglio.

Interventi radioterapici a scopo palliativo, in caso di recidive di malattia e/o di metastasi, rappresentano un'ulteriore opzione.

Il range di dose sulla malattia macroscopica nei trattamenti ad intento curativo, erogato con frazionamento convenzionale, è 70Gy, mentre nel trattamento postoperatorio è 60-66Gy. Il range di dose sulla malattia linfonodale nei trattamenti ad intento curativo è differente a seconda dello stato di coinvolgimento degli stessi. Mentre la dose nel trattamento postoperatorio del letto tumorale è di 60Gy se margini negativi, 66Gy se margini positivi; le aree linfonodali seguono gli stessi dosaggi dei trattamenti curativi.

L'utilizzo di immagini di Risonanza Magnetica con mdc e/o CT-PET con FDG di fusione, utili per la delineazione del volume macroscopicamente visibile (GTV).

Nei trattamenti post-operatori può essere utile la fusione con indagini diagnostiche pre-chirurgiche per la corretta localizzazione del volume di malattia.

Sia in fase di prescrizione, di delineazione dei volumi e in fase di dimissione vanno specificati esattamente sedi irradiate, in particolare specificare livelli N delineati utilizzando nomenclatura sec UPDATE 2019 pubblicato su Radiotherapy and Oncology 134 (2019: 1–9). Questa prassi consente l'utilizzo di un linguaggio clinico e anatomico condiviso che facilita l'interscambio di informazioni anche a fini scientifici.

Per pazienti indirizzati a RT dopo aver eseguito Chemio di induzione, è indispensabile avere a disposizione le immagini radiologiche pre-trattamento, allo scopo di individuare i volumi bersaglio originali (sia T che N), che possono variare in dimensioni dopo chemio d' induzione.

È possibile identificare, a seconda della sede interessata dalla neoplasia, alcune peculiarità dei trattamenti radioterapici, che saranno specificate nel "Percorso terapeutico per sottosede"

Chemioterapia: aspetti generali

Il trattamento chemioterapico nel paziente con tumore del distretto testa collo, trova indicazione sia nel tumore con malattia localmente avanzato, in associazione alla radioterapia, sia nel setting metastatico. Assume scopo curativo, nel caso di tumori localmente avanzati, che scopo palliativo in caso di tumori metastatici o tumori non più recuperabili con un trattamento locale.

Dopo chirurgia, il paziente può necessitare di RT +/- CT adiuvante.

Può essere omessa la chemioterapia in presenza di fattori di rischio cosiddetti "minori", quali positività linfonodale (N+), emboli endovasali, infiltrazione perineurale. Quando invece sono presenti almeno uno dei cosiddetti fattori di rischio "maggiori", ossia margini di resezione infiltrati o close e/o metastasi linfonodali extracapsulari, è indicata, oltre alla radioterapia, anche la chemioterapia a base di cisplatino (75/100mg al mq trisettimanali o 40 mg/mq settimanali) oppure CBDCA.

In alcune categorie di pazienti, la chemioradioterapia esclusiva è impiegata in luogo della chirurgia. Rientrano in tale categoria i pazienti con malattia inoperabile, oppure quelli con diagnosi di malattia suscettibile in prima istanza di chemioradioterapia. A questa seconda categoria appartengono i pazienti con carcinomi dell'orofaringe (specie se HPV correlati) localmente avanzato, carcinoma della laringe sovraglottica, carcinoma dell'ipofaringe candidabili a laringectomia totale che desiderino tuttavia preservare la laringe. I pazienti con malattia ricorrente/metastatica vengono comunemente trattati con chemioterapia o in alternativa, con best supportive care, se unfit a trattamento chemioterapico. Lo schema chemioterapico maggiormente efficace è rappresentato dall' associazione di cisplatino, 5 fluorouracile e cetuximab. Tale trattamento dovrebbe essere proseguito fino ad un massimo di 6 cicli e, in caso di malattia ancora responsiva, è indicata la sospensione del cisplatino e del 5-fluorouracile e la somministrazione del solo cetuximab come mantenimento, fino a progressione di malattia o a tossicità inaccettabile. Tale trattamento ha apportato un beneficio statisticamente significativo, rispetto allo standard precedente composto da cisplatino e 5-fluorouracile, sia in termini di PFS che di OS. In alternativa allo schema EXTREME, lo schema rappresentato dalla tripletta cisplatino, cetuximab e paclitaxel, è ugualmente efficace in prima linea.

In caso di progressione di malattia da prima linea, il nivolumab, anticorpo monoclonale in grado di legare il PD1 (programmed death 1), si è dimostrato efficace, quando usato in seconda linea in pazienti con malattia ricorrente/metastatica in progressione dopo prima linea contenente platino (con o senza cetuximab). Pertanto, è possibile usare il nivolumab in seconda linea in pazienti con carcinoma squamoso del distretto cervico-cefalico ricorrente/metastatico considerati platino-refrattari, ossia in progressione entro 6 mesi da terapia contenente cisplatino.

Per i tumori delle ghiandole salivari e della rinofaringe presentano trattamenti differenti.

Per i tumori delle ghiandole salivari annoveriamo diversi istotipi, i più frequenti sono il carcinoma adenoidocistico, il muco epidermoide, e molti tipi differenti di adenocarcinoma. Sono tumori poco responsivi alla chemioterapia ed alla radioterapia, per cui il trattamento di prima scelta è rappresentato dalla chirurgia, anche nei casi particolarmente avanzati. Attualmente sono in corso studi clinici aventi lo scopo di valutare l'efficacia della targeted therapy e di terapie sistemiche alternative. Al momento, tuttavia, l'unica terapia sistemica alternativa alla chemioterapia, approvata e rimborsabile è rappresentata dagli anti androgeni nei carcinomi duttali delle ghiandole salivari che iper-esprimono i recettori per androgeni. I carcinomi della rinofaringe (indifferenziati o squamosi)

si giovano di un trattamento con radioterapia esclusiva negli stati iniziali della malattia (stadio I). Dallo stadio II (infiltrazione della fascia faringo-basilare) in poi, sempre nell'ambito della malattia localmente avanzata (fino a T4N3M0) l'approccio terapeutico consiste nella somministrazione di CT+ RT concomitante oppure di chemioterapia di induzione seguita da CT/RT concomitante. Il chemioterapico impiegato in concomitanza alla radioterapia è il cisplatino. La CT di induzione può avvalersi di schemi includenti il cisplatino associato a fluoropirimidine e taxani.

PERCORSO TERAPEUTICO PER SEDE DI MALATTIA

1) CAVO ORALE

Le neoplasie insorgono su lesioni precancerose preesistenti quali leucoplachie, eritroplasie, lichen, fibrosi. Circa il 5% dei carcinomi del cavo orale è HPV correlato. Tra i fattori di rischio rientrano il consumo di alcol e il tabagismo, insieme ai microtraumi.

Il trattamento principale è rappresentato dalla chirurgia e dalla radioterapia. L'obiettivo della chirurgia è quello di ottenere un'escissione completa (R0).

Negli stadi iniziali (T1, T2) la chirurgia radicale, associata a linfadenectomia laterocervicale è il trattamento di elezione. Solo nel caso di T1 e T2 "favorevoli" (diametro massimo <3cm, componente infiltrante <1cm e spessore di T <4mm) può essere preso in considerazione un trattamento RT alternativo alla chirurgia.

La radioterapia adiuvante trova indicazione nei tumori T2 che presentano diametro massimo >3cm, componente infiltrante >1cm e spessore di T ≥4mm, o quando vi è interessamento dei linfonodi regionali e/o presenza di fattori sfavorevoli (*grading* elevato, invasione perineurale, embolismo endovasale). Il trattamento adiuvante concomitante RT/CT è indicato in presenza di margini chirurgici positivi (R1 e/o 2) e/o interessamento extracapsulare dei linfonodi regionali asportati (fattori di rischio maggiori). Nei casi di T avanzato operabile (T3, T4) la chirurgia resta il trattamento di elezione, seguita da RT con o senza CT concomitante a seconda dei fattori di rischio. Nelle neoplasie localmente avanzate (T3, T4) non operabili, il trattamento concomitante CT/RT a base di platino viene considerato l'opzione *standard*, e nei pazienti giudicati "*unfit*" a tal terapia, esso può essere sostituito dalla RT esclusiva o associata al CBDCA od al cetuximab.

Il trattamento del collo N0 deve tenere conto di fattori legati al T primitivo (sede, profondità di invasione < o > di 3-4 mm), al paziente (accesso al follow-up) e alla modalità di trattamento scelta per il T primitivo. Nei casi N+ è necessaria una linfadenectomia.

2) OROFARINGE

Fattori di rischio riconosciuti sono: abitudine all'alcol, tabagismo ed infezione da HPV; la determinazione dell'HPV è indicata a fini prognostici e quale predittore positivo di risposta alla radioterapia e chemioterapia.

La chirurgia e la radioterapia vengono impiegate in alternativa o in associazione, ed eventualmente integrate alla Chemioterapia (CT).

Per le lesioni più piccole (T1) sono possibili interventi chirurgici conservativi, per via transorale o, nelle sedi profonde (base lingua), per via faringotomica; nel caso di neoplasie in stadio avanzato gli interventi possono portare a sequele funzionali che dipendono dalla sede del T. Nelle lesioni a sede laterale (loggia tonsillare, ponte amigdalo-glosso), le demolizioni devono prevedere accessi transmandibolari e fasi ricostruttive talvolta complesse, con possibili sequele estetiche e funzionali su masticazione e deglutizione. Nelle sedi posteriori mediane (base lingua, vallecule glossoepiglottiche) il frequente coinvolgimento di strutture laringee può comportare interventi di laringectomia parziale, subtotale o totale, con conseguenti disturbi della funzione deglutitoria e fonatoria. Nella maggior parte dei casi si rende necessaria la linfadenectomia, monolaterale nelle lesioni laterali e bilaterale nelle lesioni mediane. Nei tumori T1-T2 può essere presa in

considerazione la radioterapia esclusiva, che rappresenta la terapia di elezione nei tumori della parete posteriore, per evitare conseguenze funzionali. Negli stadi localmente avanzati (T3 o T4 e/o N+), la radicalità chirurgica si ottiene attraverso interventi demolitivi , pertanto non è indicata come prima opzione, mentre la radioterapia associata alla chemioterapia con regimi terapeutici a base di platino (o al cetuximab per i pazienti con basso PS, ridotta funzionalità renale e/o >70 anni), rappresenta il trattamento di scelta, in quanto consente la preservazione d'organo ed anche perché in studi clinici ha dimostrato pari efficacia rispetto alla chirurgia radicale seguita da chemioradioterapia adiuvante. La radioterapia post-operatoria è indicata nei casi di alto rischio di ricaduta dopo l'intervento (tumore con interessamento dei linfonodi regionali, con elevato grading, con embolismo endovasale e invasione perineurale). La chemio-radioterapia rappresenta invece l'opzione di scelta in presenza di almeno uno dei fattori di rischio maggiori (margini di resezione infiltrati e/o metastasi linfonodali extracapsulari).

3) IPOFARINGE

Esiste una correlazione chiara tra l'insorgenza dei tumori dell'ipofaringe e l'abuso di alcol e tabacco. Per quanto riguarda il trattamento delle lesioni in stadio iniziali (stadio I, II), i risultati ottenuti con la chirurgia (*open* o endoscopica *laser*) associata a linfoadenectomia regionale (trattamento del collo) o con la RT sono sovrapponibili; in alcuni casi la RT (in particolare IMRT) è preferibile per il minore impatto funzionale. Nei T2-3 o in caso di N+ in prima istanza è ipotizzabile avviare un trattamento sistemico seguito da chirurgia o radio-chemioterapia. Gli stadi più avanzati (III e IV) operabili sono trattati con chirurgia radicale (in genere faringolaringectomia totale), associata a linfoadenectomia regionale, seguita da RT, con o senza CT, in base alla presenza dei fattori di rischio "maggiori" (metastasi extracapsulari linfonodi regionali, margini chirurgici interessati).

La RT/CT concomitanti possono avere un ruolo in termini di conservazione d'organo, con probabilità di controllo locale e sopravvivenza sovrapponibili alla chirurgia; pertanto dovrebbero essere prese in considerazione come prima opzione. In tal sottosede, l'indicazione alla chemioradioterapia od all'induzione seguita da chemioradioterapia si propone dallo stadio T2 "laryngectomy requiring" in poi, dal momento che l'alternativa è rappresentata da un intervento molto demolitivo, quale la faringolaringectomia totale con apposizione di tracheostomia permanente.

I pazienti con neoplasie non operabili sono candidati a trattamento RT/CT concomitante con platino-derivati o cetuximab in caso di basso PS e/o disfunzione renale e/o di età avanzata (>70 anni).

4) LARINGE

Per lesioni in stadio iniziale (stadio I e II) possono essere trattate con chirurgia o RT; negli stadi avanzati la chirurgia prevede la laringectomia totale e la CT/RT può rappresentare un'alternativa per la preservazione d'organo, con l'eccezione dei casi di invasione massiva della cartilagine tiroidea e della base della lingua >1 cm in cui la chirurgia demolitiva rappresenta il trattamento di scelta. In molti casi vi è indicazione, in presenza di fattori di rischio, alla RT postoperatoria.

- **Laringe sopraglottica**: le lesioni in stadio I e II possono essere trattate con chirurgia conservativa (endoscopica o open) o con la RT esclusiva, con risultati sovrapponibili. La

chirurgia laser è preferibile in relazione alla migliore preservazione d'organo e le minori complicazioni (edema, necessità di tracheostomia, disfagia, condronecrosi, reazioni cutanee, fistole faringo-cutanee, laringectomia di salvataggio). Nei T3/4, N0-/+ il trattamento di scelta è la chemio-radioterapia concomitante. In caso di malattie non operabili per patologie concomitanti o non resecabili (T4b), o in caso di rifiuto del paziente, la CT/RT o la RT restano l'unica possibilità di terapia. Nei pazienti candidabili a chirurgia conservativa, ma in cui è preventivabile un successivo trattamento CT/RT adiuvante, si dovrebbe considerare una strategia di preservazione d'organo per il rischio di sequele funzionali tardive post-operatorie. In linea generale, data la ricchezza di plessi linfatici e vascolari in tal sede, il trattamento chemioradiante (concomitante preferito ma anche in alternativa sequenziale) riveste un ruolo molto importante, riservando la chirurgia agli stadi early (I e II) o a quelli avanzati con massiva infiltrazione della cartilagine laringea.

- **Laringe glottica**: la RT esclusiva e la chirurgia laser ottengono gli stessi risultati nei T1. La cordectomia endoscopica laser CO_2 è impiegata nel controllo locale di malattia negli stadi I e II; la radioterapia è preferibile quando vi è interessamento della commessura anteriore o della laringe sottoglottica. Il margine di exeresi chirurgica accettato è di 1 mm, mentre nel caso di margini positivi è sempre indicato un secondo trattamento, RT o meglio chirurgia (allargamento escissione). Nei tumori avanzati (T3, T4), l'opzione chirurgica seguita da radio o radiochemioterapia (in caso di metastasi linfonodali extracapsulari, margini interessati) è equivalente in termini di efficacia al trattamento chemioradiante concomitante, tuttavia, se il paziente desidera preservare la laringe, è indicata una strategia di preservazione d'organo, ricorrendo alla CT/RT, limitando così il ruolo della chirurgia al trattamento delle eventuali progressioni o recidive. Anche in questi casi il cetuximab, a scopo radiosensibilizzante, può sostituire i platino-derivati in caso di PS scaduto, di età avanzata o di controindicazioni alla chemioterapia.
- **Laringe sottoglottica**: la RT è indicata negli stadi I e II, mentre negli stadi avanzati è indicato il trattamento chirurgico seguito da RT postoperatoria. Nei tumori da T3 N0/N+ in poi, può essere utilizzata una strategia di preservazione d'organo con CT/RT concomitante o sequenziale.

5) <u>RINOFARINGE</u>

Per i tumori della rinofaringe gli istotipi principali sono i carcinomi indifferenziati (rappresentano una variante dei tumori squamosi a basso grado di differenziazione e sono quasi sempre associati all'infezione da Epstein Barr virus, EBV) ed i carcinomi squamosi, scarsamente o ben differenziati (cheratinizzanti)

Le dimensioni del tumore e l'interessamento linfonodale, cosi come i livelli plasmatici di DNA virale di EBV, rappresentano i principali fattori prognostici. Nella stadiazione riveste un ruolo importante la PET/TC con 18 FDG, per lo studio dell'estensione locale e delle eventuali localizzazioni a distanza. La ricerca dell'EBV nelle cellule tumorali può essere di aiuto nella diagnosi differenziale con altre neoplasie; inoltre, la determinazione dell'EBV-DNA plasmatico può rappresentare un importante indicatore prognostico in corso di terapia, nonché probabile marker di ripresa di malattia durante il follow-up.

La radioterapia, in particolare la IMRT, rappresenta il cardine del trattamento, con finalità curative in tutti gli stadi di patologia non metastatici. Nello stadio I è indicata la RT esclusiva. Dallo stadio II in poi, l'opzione di scelta è la chemio-radioterapia concomitante. La CT d'induzione è un'opzione alternativa alla chemio-radioterapia concomitante, in quanto dotata di un minor livello di evidenza, e pertanto, da impiegare in situazioni altamente selezionate. In caso di recidiva di malattia loco-regionale, le linee guida prevedono l'accurata valutazione del caso considerando in prima istanza l'opzione chirurgica, specialmente in caso di unica sede di malattia a carico dei linfonodi locoregionali. La chirurgia della recidiva sul T è molto complessa e da prendere in considerazione nei casi di malattia piccola rT1-2 ed in Centri con elevato expertise in trattamenti di nasofaringectomia. L'alternativa in ordine gerarchico è la re-irradiazione. Nei casi non rioperabili e non re-irradiabili, lo standard è la chemioterapia. Lo schema maggiormente efficace è l'associazione del cisplatino e della gemcitabina.

6) CAVITÀ NASALI E SENI PARANASALI

Rientrano in questa categoria neoplasie molto eterogenee per istotipo e sede, a partenza da fosse nasali, seno mascellare, seno etmoidale, seno sfenoidale e frontale; è nota per tali neoplasie un'associazione con esposizioni professionali (cromo, nichel, legno, cuoio). Tra gli istotipi sono inclusi il carcinoma squamocellulare, linfoepiteliale, indifferenziato, mucoepidermoide, adenocarcinomi vari (intestinal-type), ed i carcinomi neuroendocrini. L'interessamento linfonodale è raro così come la presenza di metastasi a distanza; tali neoplasie tendono maggiormente all'invasività loco-regionale.

La chirurgia rappresenta il cardine del trattamento. Nei pazienti inoperabili per comorbidità e nei casi non resecabili, la radioterapia è una valida alternativa, essendo in grado di ottenere un'efficacia comparabile, ma comunque inferiore alla chirurgia. Recente è l'introduzione dell'adroterapia (terapia con adroni, ossia protoni e ioni-carbonio) che potrebbe trovare indicazione in alcuni istotipi comunemente resistenti alla radioterapia tradizionale. I due principali vantaggi dell'adroterapia rispetto alla radioterapia convenzionale sono la più vantaggiosa distribuzione di dose rispetto ai trattamenti con fotoni (con maggiore preservazione degli organi critici in particolare delle strutture intracraniche), ed il vantaggio radiobiologico (maggiormente efficace nei tumori radio-resistenti quali quelli originati dalle ghiandole salivari). Da valutare infine, in casi selezionati, il potenziale apporto della CT, specie se somministrata in concomitanza alla RT, che nel caso dei tumori dei seni paranasali, va sempre presa in considerazione nell'istotipo squamoso e/o indifferenziato. Per quanto concerne i fattori di rischio per la radioterapia post-operatoria, si applicano gli stessi principi validi anche per le altre sedi del distretto testa-collo. Nel caso delle neoplasie etmoidali, la radioterapia è sempre indicata dopo la chirurgia in virtù di un rischio di recidiva locale particolarmente alto e del fatto che la radicalità oncologica in tal sede è molto difficile da ottenere. Spesso i tumori dei seni paranasali si presentano alla diagnosi privi di metastasi linfonodali ed a distanza, fatta eccezione per le istologie più aggressive (carcinomi sinonasali indifferenziati ed istologie a differenziazione neuroendocrina). Nei rari casi con linfonodi regionali interessati, il trattamento chirurgico del collo è mandatorio, ed esso è eventualmente seguito da radioterapia adiuvante. In linea generale, per le neoplasie early stage (T1, T2) la terapia chirurgica è l'opzione di prima scelta, associata alla radioterapia post-operatoria in base ai classici fattori di rischio, descritti precedentemente. Nei tumori localmente avanzati (T3-T4a) è indicata in prima istanza la resezione chirurgica o se il

paziente è giudicato inoperabile, la chemio-radioterapia. Nei pazienti con malattia "unresectable" (T4b) la radio-chemioterapia rappresenta l'opzione di scelta.

7) GHIANDOLE SALIVARI

Trattasi di tumori caratterizzati da estrema eterogeneità istologica e prognostica, con diversi istotipi dotati di elevata aggressività biologica.

Gli istotipi più frequenti sono: adenoideo-cistico di alto grado, muco epidermoide di alto grado, duttale di alto grado, carcinoma ex adenoma pleomorfo invasivo, squamocellulare, adenocarcinoma NAS, carcinoma a piccole cellule, linfoepiteliale e sarcomatoide. I principali fattori prognostici sono: lo stadio, l'istotipo, il grado di differenziazione e la sede d'insorgenza. L'incidenza di metastasi linfonodali alla diagnosi è del 25% circa, mentre le metastasi a distanza sono rare all'esordio della patologia. La sede più frequentemente interessata è la parotide, seguita dalle ghiandole sottomandibolari e, infine, dalle ghiandole salivari minori. Il trattamento di prima scelta è la chirurgia. Nei T1-T2 è indicata una parotidectomia con preservazione del VII. Nei tumori ad alto grado o profondi è indicata una parotidectomia totale con risparmio del nervo facciale, tranne nei casi con infiltrazione macroscopica dello stesso. Una linfadenectomia selettiva o un trattamento radioterapia va eseguito in caso di tumori ad alto grado o con diametro $\geq$ 4 cm. In caso di margini chirurgici positivi è indicata la radioterapia post-operatoria; così come nei tumori T3-T4, o ove sia presente infiltrazione ossea o connettivale, diffusione perineurale, metastasi linfonodali, rottura capsulare, exeresi di recidiva locale dopo pregressa chirurgia. I tumori T1-T2 a istotipo favorevole sono trattati con la sola chirurgia. Il carcinoma adenoideo-cistico deve essere trattato con la radioterapia post-operatoria indipendentemente dallo stadio. La radioterapia esclusiva può essere indicata in caso di lesioni non resecabili o, a scopo palliativo, in caso di metastasi a distanza sintomatiche (esempio, ossee).

In caso di malattia recidivata o comparsa di metastasi vanno prese ancora in considerazione la chirurgia e la Radioterapia di salvataggio. Per le situazioni non suscettibili di trattamento locoregionale, andrebbe utilizzata il trattamento chemioterapico solo in caso di franca progressione o nei pazienti sintomatici, data la scarsa sensibilità alla chemioterapia. I carcinomi duttali delle ghiandole salivari, che iper-esprimono i recettori per gli androgeni, possono avvalersi di terapia medica con androgeno-inibitori.

8) METASTASI LINFONODALI DA TUMORE PRIMITIVO IGNOTO (UPT)

Constatata la presenza di metastasi laterocervicali, occorre andare a ricercare la sede del tumore primitivo, tramite un approccio clinico, esami endoscopici del rino-oro-ipo faringe e della laringe con biopsia rinofaringea ed eventuale tonsillectomia, ed infine, indagini strumentali.

Nel caso di metastasi linfonodali da tumore primitivo ignoto l'indagine strumentale da eseguire è la PET/TC con FDG. Qualora il primitivo non venga individuato dopo tali esami, lo step successivo è la biopsia (FNA biopsy) della linfoadenopatia interessata, il cui risultato potrebbe indirizzare i successivi esami alla ricerca del primitivo: esame istologico (adeno-squamoso-indifferenziato); valutazione dell'HPV ed HBV; Tireoglobulina-calcitonina; PAX8; TTF. È raccomandata da alcuni autori tonsillectomia bilaterale diagnostica.

In linea generale, in caso di metastasi da carcinoma squamoso l'indicazione è per una dissezione del collo (livelli I-V), seguita da radioterapia con o senza CT in caso di estensione extracapsulare. In caso di carcinoma indifferenziato si procederà a dissezione del collo (livelli I-V) seguita da radioterapia con o senza CT, o in alternativa a CT/RT. In caso di adenocarcinoma è indicata la dissezione del collo seguita da RT postoperatoria. Se viene eseguita la dissezione del collo e lo stadio è favorevole (N1 senza estensione extracapsulare) la radioterapia postoperatoria può essere omessa e riservata al trattamento dell'eventuale comparsa del T. In caso di N avanzati, la radioterapia post-operatoria è fortemente consigliata, eventualmente associata a CT (sempre in caso di estensione extracapsulare). L'associazione CT/RT può essere la prima scelta in caso di metastasi di carcinoma indifferenziato. Nel caso in cui non si riscontri il primitivo, è possibile che esso sia regredito, dopo essere originato a carico dell'asse faringeo (naso-oro-ipo faringe) e laringe. Pertanto, in caso di indicazione alla radioterapia, le suddette sedi andrebbero inserite nel volume da irradiare; mentre invece il cavo orale non va incluso, se non in presenza di sospetto clinico strumentale. In caso di positività HPV può essere sufficiente irradiare solo l'orofaringe. In caso di positività HBV può essere sufficiente irradiare solo la rinofaringe. Laringe ed ipofaringe sono considerate a basso rischio se il III ed il IV livello non sono coinvolti con PET/TC negativa.

TRATTAMENTO DELLE RECIDIVE

Nel caso di persistenza o recidiva tumorale, il primo approccio terapeutico consiste ove possibile nei re-interventi chirurgici e/o radioterapici di "salvataggio". Nel caso in cui le suddette strategie risultino non praticabili si rende necessario l'utilizzo di terapie sistemiche "palliative". Il trattamento sistemico ad oggi considerato *standard* di prima linea è la combinazione di cisplatino (o carboplatino), 5-fluorouracile e cetuximab, noto come schema EXTREME. Nel trattamento di pazienti in progressione dopo terapia a base di derivati del platino è stata recentemente introdotta la possibilità di utilizzo dell'immunoterapia con nivolumab in "seconda linea". La determinazione di PD-L1 non sembra essere un marcatore sufficientemente valido per predire l'efficacia del trattamento. Non esistono al momento linee guida definite per il trattamento in terza linea, tipicamente la scelta è affidata al clinico sulla base delle caratteristiche cliniche del paziente oppure sull'inserimento in studi clinici.

I farmaci maggiormente attivi sono il docetaxel, il paclitaxel, il metotrexate e la gemcitabina.

Da non trascurare l'apporto dell'elettrochemioterapia, ossia una metodica para-chirurgica in grado di accoppiare l'elettrostimolazione diretta, attraverso infissione di elettrodi ad ago nel tessuto tumorale, con la somministrazione di un chemioterapico (la bleomicina), al fine di rendere più permeabile la membrana cellulare all'ingresso del chemioterapico. Attualmente tale procedura trova indicazione nel trattamento palliativo di lesioni pluritrattate e resistenti alla chemio/radioterapia.

Il paziente avviato a terapia sistemica viene affidato all'Oncologo, che ne seguirà l'iter terapeutico, disponendo del supporto delle specialità presenti nel GOM, ove necessarie.

In caso di malattia avanzata, resistente ai trattamenti farmacologici, o di grave scadimento delle condizioni generali del paziente tale da non rendere possibili ulteriori trattamenti specifici, sarà cura del GOM provvedere ad allertare il Medico di Medicina Generale e/o le strutture di Cure Palliative territoriali per la presa in carico.

FOLLOW-UP

L'importanza del controllo clinico strumentale dei pazienti con tumore del distretto cervico facciale, sottoposti a trattamento chirurgico, chemioterapico, e radioterapico risiede principalmente nella possibilità di poter individuare precocemente una ripresa di malattia o una recidiva, per l'identificazione di eventuali tumori sincroni o metacroni, valutare la comparsa di eventuali complicanze e di tenere sotto controllo gli esiti funzionali, le sequele e le complicanze terapeutiche che possano avere impatto negativo sulla qualità di vita del paziente.

Le modalità del follow-up e le tempistiche di esecuzione, variano principalmente in funzione sede del tumore, dall'istologia e, rappresentano una guida generica modificabile in funzione del giudizio clinico sul singolo paziente.

Modalità del follow-up

Il follow-up si basa su:

- Valutazione clinica e anamnestica, volti all'acquisizione di informazioni in merito alla comparsa di nuovi segni e/o sintomi. Durante l'esame obbiettivo si deve ispezionare la sede del tumore primitivo, ricercare edema, fibrosi, evalutare la presenza di linfoadenopatie laterocervicali. La presenza di eventuali tossicità (mucosite, dermatite, disfagia, disgeusia, nausea/vomito, dolore, scialorrea) deve essere registrata mediante l'utilizzo di scale di tossicità validate.
- Valutazione strumentale ORL con videoendoscopia delle vie aereo-digestive superiori (VADS): consente di esplorare tutti i siti delle vie aero-digestive superiori.
- Esami strumentali di radiodiagnostica: la TC/RMN massiccio facciale e collo, la TC torace ed addome con e senza mdc, rappresentano le metodiche principali per la valutazione di ripresa o recidiva di malattia. La RMN del massiccio facciale e del collo, rappresenta la metodica che permette uno studio più accurato dei tessuti molli, in alternativa, qualora non fosse possibile praticarla per motivi dipendenti o indipendenti dal paziente può essere eseguita in sua sostituzione la TC massiccio facciale e del collo con e senza mdc.

Frequenza del follow-up

La frequenza del controllo clinico strumentale, è funzione principalmente delle caratteristiche istologiche del tumore, della sottosede e dalle caratteristiche del singolo paziente. In generale il follow-up va effettuato secondo il seguente calendario:

- ogni 2-3 mesi il primo anno
- ogni 3-4 mesi il secondo anno
- ogni 6 mesi tra il terzo ed il quinto anno
- una volta all'anno gli anni successivi.

Esami strumentali e valutazioni complementari

In caso di sospettata recidiva tumorale, in assenza di chiari segni clinici e/o indagini radiologiche dirimenti, l'esecuzione dell'indagine PET/TC risulta di grande aiuto.

Tale indagine non può essere eseguita routinariamente nel follow-up, tenuto conto anche che nei primi 3 mesi post-trattamento non è ritenuta utile a valutare la sede primitiva a causa dei falsi positivi determinati dall'infiammazione locale, da eventuali infezioni o da osteo-radionecrosi. Nei pazienti sottoposti a trattamento radiante a livello cervicale, è indicato eseguire sistematicamente il dosaggio degli ormoni tiroidei ogni 6-12 mesi, oltre ad una valutazione odontoiatrica periodica, l'esecuzione di ecografia color- doppler dei tronchi sovraortici. In caso necessità ad eseguire estrazioni dentarie, in pazienti sottoposti a radioterapia a livello dei mascellari, queste dovrebbero essere eseguite preferenzialmente da un chirurgo maxillo-facciale o da un chirurgo orale esperto in tematiche oncologiche, poiché sono ritenute procedure ad alto rischio di osteonecrosi soprattutto nei primi due anni.

Il supporto psicologico-sociale è utile in tutti i pazienti sottoposti a trattamenti per tumore del distretto testa-collo. Il supporto nutrizionale di un dietologo può essere indicato soprattutto in pazienti denutriti anche in preparazione al trattamento e nei portatori di gastrostomia percutanea.

RIABILITAZIONE

I pazienti con neoplasia del distretto testa-collo potrebbero presentare diverse problematiche di vario grado, dovute alla presenza del tumore in sede e/o correlate ai trattamenti eseguiti, che possono essere causa di limitazione in numerose attività quotidiane del paziente, intervenendo sia sulla sfera individuale che in quella sociale.

Tali problematiche comportano un impatto negativo dunque, sulla performance sociale e sulla qualità della vita del soggetto.

In funzione delle caratteristiche del paziente e delle problematiche che lo affliggono occorre pianificare un programma riabilitativo individuale che tenga conto delle sue specifiche esigenze.

I pazienti posso presentare:

- Problematiche neurologiche centrali e/o periferiche, dovute al trattamento chirurgico, prevalentemente di tipo funzionale e più raramente da danno anatomico; o da trattamento chemioterapico o radioterapico (prevalentemente di tipo funzionale e, solo minimamente, di tipo anatomico)

i. Alterazione del drenaggio linfatico, come conseguenza di linfadenectomia e/o di radioterapia

j. Problematiche motorie legate a sacrificio di muscoli (m. sternocleidomastoideo ed altri), legate a miopatie da farmaci (cortisonici, chemioterapici, immunoterapia)

- Problematiche respiratorie sia legate alla tracheotomia che alla riduzione dell'endurance muscolare
- Problematiche di comunicazione orale e di deglutizione che limitano severamente la vita di relazione e che possono portare a perdita di peso rilevante.

Un programma riabilitativo precoce può dunque restaurare funzioni ed attività più o meno compromesse dalla neoplasia e/o dai trattamenti.

- Riabilitazione logopedica

I pazienti sottoposti a trattamento chirurgico e/o radioterapico possono presentare come diretta conseguenza dell'intervento: disfagia disfagia con conseguente effetto negativo sull'alimentazione, disfonia con problematiche gravi sulla produzione vocale, dislalie con difficoltà all'articolazione del linguaggio e disfunzione dell'articolazione temporo-mandibolare. I pazienti sottoposti a chirurgia e/o radioterapia a livello del cavo orale o della regione faringo-laringea possono presentare modificazioni anatomiche che compromettono anche gravemente la ripresa dell'alimentazione. L'iter riabilitativo logopedico nel paziente disfagico ha come obiettivo il raggiungimento di una deglutizione funzionale atta a garantire al paziente un'alimentazione orale autonoma e sufficiente. Tale obiettivo viene raggiunto tramite il recupero della motilità, della forza e della coordinazione dei muscoli residui, in abbinamento all'utilizzo di posture facilitanti, di manovre compensatorie e di artifizi dietetici. Il sondino naso-gastrico, ove presente, viene mantenuto fino all'acquisizione di una deglutizione funzionale, per consentire un'adeguata alimentazione per tutta la durata del trattamento.

Nel caso dei problemi vocali, il programma riabilitativo ha lo scopo di migliorare la *performance* vocale in modo da migliorare i parametri vocali e la tenuta vocale e attenuare la fatica fonatoria. Lo specifico percorso terapeutico varia in funzione del trattamento chirurgico a cui è stato sottoposto il paziente. Nei pazienti sottoposti a laringectomia totale, il percorso logopedistico assume un ruolo fondamentale, considerando la necessità del paziente di apprendere una metodica di fonazione completamente diversa da quella fisiologica.

Trattamenti chirurgici o radioterapici a livello mandibolare, delle ghiandole salivari maggiori o resezione a carico della mucosa geniena e della guancia, possono determinare alterazioni funzionali dell'articolazione temporo-mandibolare con eventuale trisma.

Tale alterazione, può comportare una compromissione della funzione masticatoria e della perdita dei normali rapporti occlusali. In questi casi appare utile istruire il paziente ad eseguire un'allenamento con l'utilizzo di uno specifico supporto utile a ripristinare la mobilità mandibolare dopo il trisma e l'ipomobilità. Sfruttando il movimento passivo ripetuto, si cerca di distendere il tessuto connettivo, rafforzare i muscoli indeboliti dalla patologia e rimobilizzare le articolazioni.

Per il presente PDTA si è tenuto conto delle più recenti linee guida nazionali (AIOM, AIOCC, AIRO) ed internazionali (ESMO, NCCN, France ORL Cancer Group 2006¸ North of England Cancer Network Head and Neck Cancer Clinical Guidelines 2011).

Tempi di presa in carico

PROCEDURA	TEMPISTICA
Riunione del GOM	1 volta a settimana
Prima visita	7 giorni
Completamento della stadiazione strumentale	Entro 15 giorni dalla prima visita
Valutazione nutrizionale	Entro 15 giorni dalla prima visita
Procedure di bioptizzazione	Entro 21 giorni successivi alla Presa in Carico
Esame istologico	Entro 14 giorni dall'intervento
Visita successiva alla refertazione dell'esame istologico	Entro 7 giorni dalla disponibilità del referto
Inizio del trattamento adiuvante chemioterapico	Entro 45 giorni dall'intervento chirurgico
Inizio del trattamento adiuvante radioterapico	Entro 45 giorni dall'intervento chirurgico
Inizio del trattamento chemioterapico per malattia localmente avanzata/ metastatica	Entro 21 giorni dall'intervento chirurgico
Inizio del trattamento radioterapico per malattia localmente avanzata/ metastatica	Entro 21 giorni dall'intervento chirurgico

Frequenza del Follow-up

Anno	Frequenza
Primo anno	Ogni 2-3 mesi
Secondo anno	Ogni 3-4 mesi
Tra terzo e il quinto anno	Ogni 6 mesi
Anni successivi	Annualmente secondo giudizio clinico

Stadiazione

Esami di Primo Livello
Esame Clinico
Fibroscopia
Ecografia collo
TC massiccio facciale e collo con e senza mdc
RMN massiccio facciale e collo con e senza mdc
TC torace e addome con e senza mdc
Visita odontostomatologica
Visita nutrizionale
Esami di Secondo Livello
PET/TC con e senza mdc

Diagramma di flusso

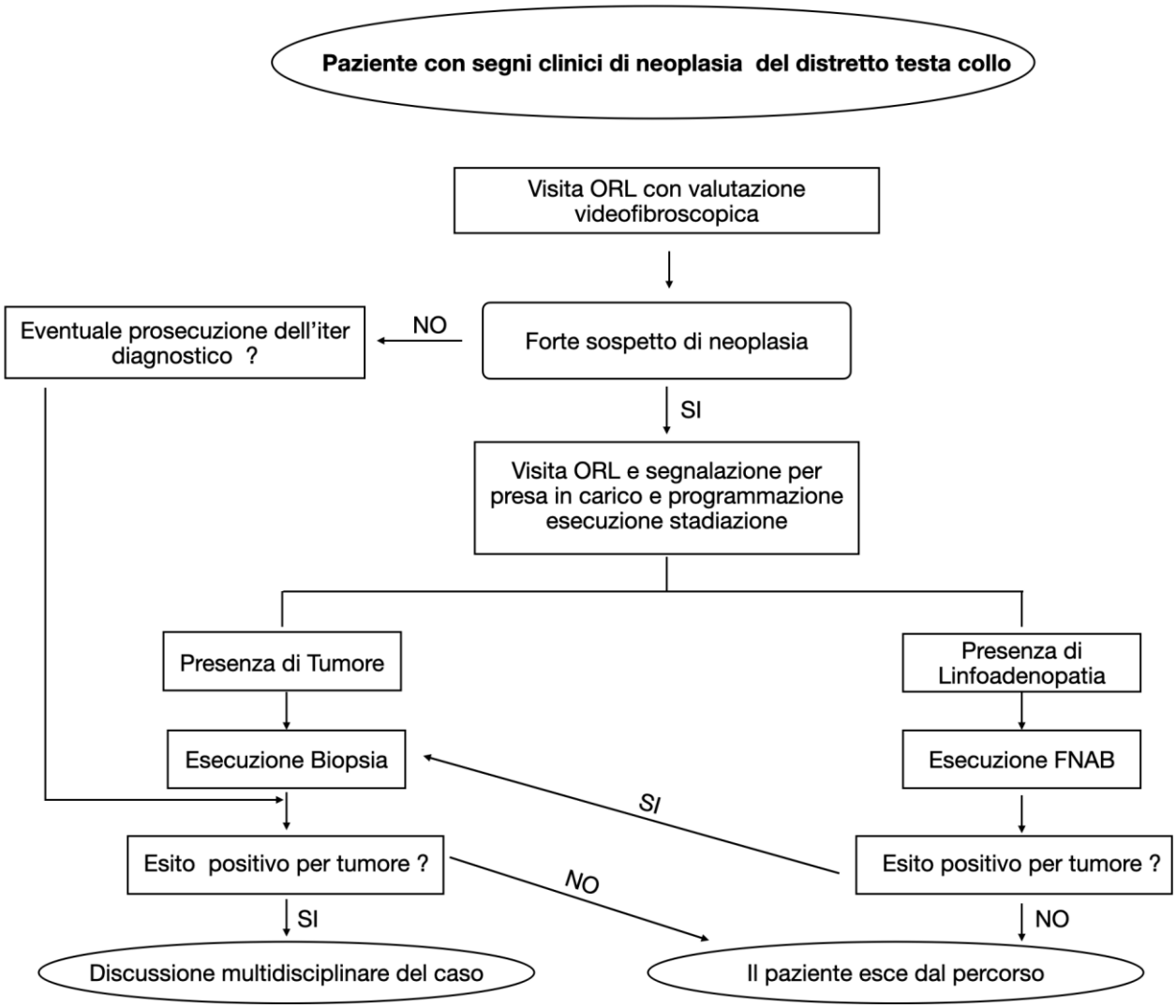
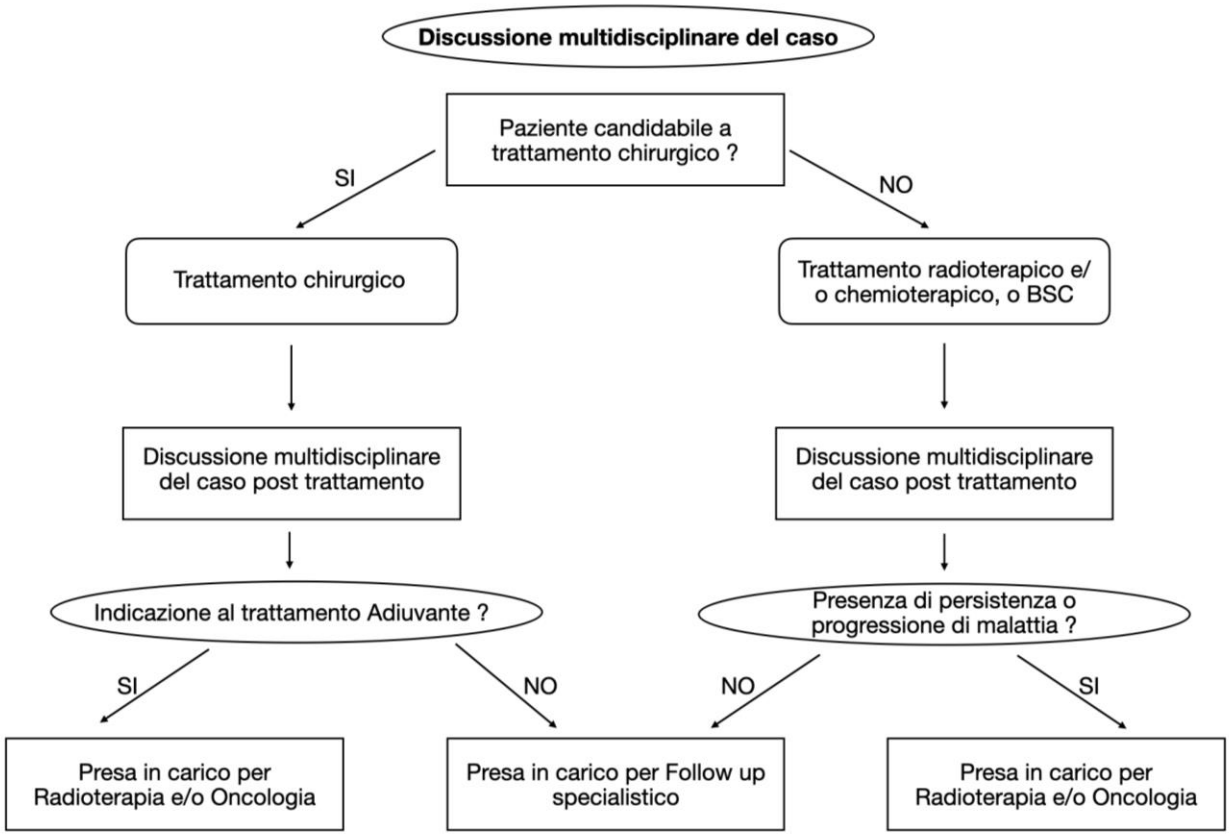


Diagramma di flusso



Schema Iter Diagnostico

Neoplasia del cavo orale

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
	Biopsia cavo orale
STADIAZIONE	TC e/o RM RX torace o TC torace addome Eventuale TC /PET
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM testa collo
PRESA IN CARICO DIETOLOGICA	Visita dietologica se necessario
VALUTAZIONE ODONTO-STOMATOLOGICA	Panoramica dentaria Visita odontoiatrica per eventuale bonifica

Neoplasia orofaringe

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
	Biopsia orofaringe con ricerca HPV
STADIAZIONE	TC e/o RMN RX torace o TC torace addome Eventuale TC PET
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM testa collo
VALUTAZIONE ODONTO-STOMATOLOGICA	Panoramica dentaria Visita odontoiatrica per eventuale bonifica
PRESA IN CARICO DIETOLOGICA	Visita dietologica se necessario

Neoplasia della laringe

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
	Biopsia laringea
STADIAZIONE	Fibroscopia TC e/o RMN RX torace o TC Torace addome Eventuale TC PET
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM testa collo
VALUTAZIONE NUTRIZIONALE	Visita dietologica se necessario

Neoplasia dell'ipofaringe

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
	Biopsia in narcosi ed esofagoscopia contestuale
STADIAZIONE	Fibroscopia TC e/o RMN RX torace o TC Torace addome Eventuale TC PET
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM testa collo
VALUTAZIONE NUTRIZIONALE	Visita dietologica se necessario

Neoplasia del rinofaringe

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
STADIAZIONE	Fibroscopia RMN +/- TAC TC Torace addome Eventuale TC PET
	Biopsia
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM TESTA COLLO

PRESA IN CARICO DIETOLOGICA	Visita dietologica se necessario
VALUTAZIONE ODONTOIATRICA	Panoramica dentaria Visita odontoiatrica per eventuale bonifica

Neoplasia a primitività ignota

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
	ECOGRAFIA del collo Agoaspirato linfonodale
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM TESTA COLLO
	Determinazione HPV dosaggio tireoglobulina
STADIAZIONE	Pan-endoscopia diagnostica in narcosi con biopsie random tonsillectomia diagnostica RMN o TC collo e massiccio facciale TC PET
PRESA IN CARICO DIETOLOGICA	Visita dietologica se necessario

Neoplasia delle ghiandole salivari

Condizione	**Procedure**
DIAGNOSI	Visita specialistica
	Ecografia con Biopsia
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM TESTA COLLO
STADIAZIONE	RMN +/- TAC TC Torace addome Eventuale TC PET
PRESA IN CARICO DIETOLOGICA	Visita dietologica se necessario
VALUTAZIONE ODONTOIATRICA	Panoramica dentaria Visita odontoiatrica per eventuale bonifica

Neoplasia della cavità nasale e dei seni paranasali

Condizione	Procedure
DIAGNOSI	Visita specialistica
	Biopsia
DISCUSSIONE COLLEGIALE	GOM TESTA COLLO
STADIAZIONE	Fibroscopia RMN +/- TAC TC Torace addome Eventuale TC PET
PRESA IN CARICO DIETOLOGICA	Visita dietologica se necessario
VALUTAZIONE ODONTOIATRICA	Panoramica dentaria Visita odontoiatrica per eventuale bonifica

Schema Iter Terapeutico

Neoplasia del cavo orale

Condizione	Procedure
MALATTIA TRATTABILE CHIRURGICAMENTE	Exeresi per via endorale oppure chirurgia aperta con eventuale ricostruzione chirurgica. Svuotamento laterocervicale
MALATTIA NON OPERABILE	Radioterapia Radio/chemioterapia concomitanti
FATTORI DI RISCHIO DOPO CHIRURGIA SU ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO	Radioterapia Adiuvante Radiochemioterapia concomitante Adiuvante
MALATTIA METASTATICA **- STADIO IV C**	Chemioterapia Radioterapia palliativa a scopo citoriduttivo emostatico o antalgico

Neoplasia orofaringe

Condizione	Procedure
T1-2 N0	Exeresi per via endorale oppure chirurgia aperta con eventuale svuotamento laterocervicale
	Radioterapia esclusiva
T3-4 OPPURE N2-3	Radiochemioterapia concomitante Chirurgia aperta con ricostruzione radioterapia esclusiva /palliativa se paziente non fit per chemioterapia
FATTORI DI RISCHIO DOPO CHIRURGIA SU ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO	Radioterapia Adiuvante Radiochemioterapia concomitante Adiuvante
MALATTIA METASTATICA **- STADIO IV C**	Chemioterapia Radioterapia palliativa a scopo citoriduttivo emostatico o antalgico

Neoplasia della laringe

Condizione	Procedure
T1-2 N0-1	exeresi laser, chirurgia parziale più svuotamento linfonodale
T1-2 N0	Radioterapia esclusiva
T3-4 OPPURE N2-3	Radiochemioterapia concomitante laringectomia totale con svuotamento laterocervicale chemioterapia di induzione in casi selezionati radioterapia esclusiva /palliativa se paziente non fit per chemioterapia
FATTORI DI RISCHIO DOPO CHIRURGIA SU ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO	Radioterapia Adiuvante Radiochemioterapia concomitante Adiuvante
MALATTIA METASTATICA **- STADIO IV C**	Chemioterapia Radioterapia palliativa a scopo citoriduttivo emostatico o antalgico

Neoplasia della cavità nasale e dei seni paranasali

Condizione	Procedure
RESECABILI	Chirurgia +/- Radioterapia Chemioterapia Adiuvante
NON RESECABILI	Radioterapia +/- Chemioterapia

Neoplasia dell'ipofaringe

Condizione	Procedure
T1-2, N0-1	Radioterapia esclusiva Radiochemioterapia
T3, N0, N+	Chirurgia: ipofaringolaringectomia totale con svuotamento laterocervicale radiochemioterapia
FATTORI DI RISCHIO DOPO CHIRURGIA SU ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO	Radioterapia Adiuvante Radiochemioterapia concomitante Adiuvante

MALATTIA METASTATICA **- STADIO IV C**	Chemioterapia Radioterapia palliativa a scopo citoriduttivo emostatico o antalgico

Neoplasia della rinofaringe

Condizione	Procedure
T1-2, N0-1	Radioterapia esclusiva
	Radiochemioterapia
T3, N0, N+	Radiochemioterapia
MALATTIA METASTATICA **- STADIO IV C**	Chemioterapia Radioterapia palliativa a scopo emostatico o antalgico

Neoplasia a primitività ignota

Condizione	Procedure
	Svuotamento laterocervicale monolaterale radiochemioterapia
FATTORI DI RISCHIO DOPO CHIRURGIA SU ESAME ISTOLOGICO DEFINITIVO	Radioterapia Adiuvante Radiochemioterapia concomitante Adiuvante

Neoplasia delle ghiandole salivari

Condizione	Procedure
RESECABILI	Chirurgia +/- Radioterapia Chemioterapia Adiuvante
NON RESECABILI	Radioterapia +/- Chemioterapia

2.10 GOM melanoma uveale

Il CORPUS AOU Federico II figura tra i CORP/CORPUS come centro di riferimento per il melanoma uveale, offrendo un servizio di Oculistica all'avanguardia, dove è possibile effettuare tutti gli esami stadiativi e diagnostici necessari all'inquadramento dell'iter diagnostico-terapeutico. È presente inoltre un centro di Diagnostica all'avanguardia, fondamentale soprattutto nelle fasi di stadiazione della malattia a distanza. Il CORPUS AOU Federico II dispone inoltre di tutti i farmaci oncologici più all'avanguardia nel trattamento della malattia metastatica, approvati per l'uso clinico in Italia.
La possibilità di disporre nello stesso centro di un servizio di Oculistica, di Diagnostica, Radioterapia, e di Oncologia Medica con professionisti dotati di esperienza e competenze specifiche nel campo della patologia del melanoma uveale ed un servizio di Anatomia Patologica in grado di offrire analisi immunoistochimiche/citochimiche e di diagnostica molecolare su pezzi tumorali e campioni ematici, risulta quanto mai opportuna per consentire l'accesso a terapie multimodali integrate, dai trattamenti locoregionali all'immunoterapia, alla chemioterapia, a seconda dello stato di avanzamento della malattia.

Compito del GOM di melanoma uveale sarà quello di definire il percorso diagnostico e terapeutico-assistenziale nelle varie fasi di malattia. Inoltre, le diverse figure professionali coinvolte nel GOM si faranno carico del paziente affetto da melanoma uveale per i propri ambiti di competenza specialistica.

Di seguito specificate le figure professionali, che compongono il CORE-TEAM del GOM-Melanoma Uveale.

Oncologia Medica	
	Prof. Sabino De Placido
	Dott.ssa Elide Matano
	Dott. Luigi Formisano

Oculistica	
	Dott.ssa Angelica Breve

Biologia Molecolare	
	Prof. Giancarlo Troncone
	Dott. Umberto Malapelle

Biologia Molecolare Clinica	
	Prof.ssa Paola Izzo
	Dott.ssa Marina De Rosa
	Dott.ssa Francesca Duraturo

Radioterapia	
	Prof. Roberto Pacelli
	Dott. Farella Antonio

Anatomia Patologica	
	Prof.ssa Stefania Staibano
	Prof. Luigi Insabato

Il Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale (PDTA) del melanoma uveale ai sensi del DCA 98 /2016

VISITA OCULISTICA ONCOLOGICA

Visita effettuata da un oculista esperto, in un centro di oculistica attrezzato con ecografo A-B scan, tomografia a coerenza ottica, funduscamera con sistema di archiviazione delle immagini digitale, sistema di acquisizione e archiviazione digitale per angiografia con fluoresceina o verde di indocianina.

FATTORI DI RISCHIO

Un elenco è riportato nell'addendum 1. Non è definito il numero di fattori di rischio necessario a decidere già in prima istanza per il trattamento. Tale decisione è lasciata all'oncologo oculare di provata esperienza.

FOLLOW-UP SPECIALISTICO

Non esiste un protocollo di follow-up condiviso a livello internazionale per lesioni coroideali pigmentate con fattori di rischio intermedio alcune raccomandazioni sono riportate nelle linee guida dell'American Brachytherapy Society. In caso di documentata crescita dimensionale della lesione o comparsa di nuovi fattori di rischio o peggioramento delle caratteristiche cliniche dei fattori di rischio presenti si determina la diagnosi di melanoma coroideale.

COMUNICAZIONE DELLA DIAGNOSI

È diritto del paziente essere informato sulla diagnosi. Nel contesto del PDTA la comunicazione sulla positività della diagnosi di melanoma coroideale dovrebbe essere effettuata dallo specialista che ha in carico il paziente. Il medesimo referente costituisce il punto d'accesso alla rete oncologica e si fa carico della richiesta degli esami di stadiazione per il tumore, oltre che attivare il percorso secondo il PDTA condiviso.

STADIAZIONE

Non esiste un protocollo di stadiazione condiviso a livello internazionale o di provata superiorità. Considerando che più del 95% delle metastasi da melanoma coroideale si localizzano a livello

epatico, e che quando sono presenti anche in altri siti sostanzialmente sono sempre accompagnate da localizzazioni epatiche sincrone, la stadiazione più seguita dai marcatori centri comprende: ecografia epaticacon analisi della funzionalità epatica. Tuttavia, in caso di metastasi epatiche, è indicato eseguire una TAC del torace e dell'addome o con indagini ulteriori (RMN epatica con contrasto epatospecifico). In caso di dubbio diagnostico è opportuno procedere con agobiopsia ecoguidata o TAC-guidata. Si tenga presente che la malattia metastatica è presente in meno del 2% dei pazienti alla diagnosi. La classificazione del melanoma coroideale più seguita è la classificazione TNM, proposta dall'American Join Committee on Cancer (AJCC).

LESIONE TRATTABILE CONSERVATIVAMENTE

La definizione di lesioni trattabili conservativamente è riportata dalle linee guida dell'American Brachytherapy Society. In particolare, sono esclusi dalla brachiterapia tumori con estrinsecazione extraoculare massiva (T4e), e tumori in occhi ciechi e dolenti.

TERAPIA CONSERVATIVA

Le terapie conservative utilizzate nel trattamento del melanoma coroideale sono: brachiterapia, protonterapia, radioterapia stereotassica.

FOLLOW-UP

Non esiste un protocollo di follow-up condiviso a livello internazionale o di provata superiorità. Lo schema di follow-up sistemico più seguito dai maggiori centri comprende:

- Visita oculistica oncologica, associata a monitoraggio ecografico della lesione, il mese successivo al trattamento, ogni sei mesi per i primi sei anni, e annualmente fino alla scadenza del decimo anno
- Ecografia epatica ed analisi della funzionalità epatica ogni 6 mesi, fino alla scadenza del decimo anno 8in caso di comparsa di metastasi epatica, va eseguita una TAC del torace e dell'addome)

VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE (VM)

Il gruppo multidisciplinare deve essere composto come minimo dalle seguenti professionalità: oculista, oncologo, radiologo, radiologo interventista, radioterapista e case-manager. Il case-manager garantisce il rispetto delle tempistiche pianificate/previste nel PDTA in tutte le varie fasi della malattia, ed è punto di riferimento per il paziente. Opzionali la presenza di un chirurgo oncologo e di un chirurgo plastico. Il meeting è il momento in cui avviene la discussione multidisciplinare dei casi clinici, con l'intento di definire la diagnosi e lo stadio della malattia, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, sulle terapie oncologiche sistemiche con valutazione della relativa risposta, sugli approcci riabilitativi, cure simultanee, di supporto e di follow-up, in rapporto a linee guida condivise. Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta dei medici curanti. Per i pazienti portatori di melanoma intraoculare, i centri *hub* dovranno disporre di un gruppo di lavoro dedicato con comprovata esperienza, a carattere multidisciplinare e che disponga di adeguate abilità e risorse strumentali (i.e. procedure bioptiche oculari e relativa diagnostica genetica, chirurgia demolitiva mirata, radioterapia in grado di soddisfare i criteri standard internazionali iniezioni intraoculari di

sostanze terapeutiche) al fine di garantire un approccio diagnostico-terapeutico omogeneo. I centri *hub* devono condividere un protocollo per l'accesso ad una struttura qualificata di oculistica oncologica. La valutazione multidisciplinare dei casi complessi può essere condotta anche per via telematica.

CHIRURGIA/TRATTAMENTO LOCOREGIONALE

Non esiste un protocollo terapeutico di provata superiorità per pazienti con malattia metastatica limitata al fegato condiviso a livello internazionale. In linea generale, quando la metastasi è unica e resecabile, si consiglia il trattamento chirurgico, mentre in caso di metastasi non resecabili multiple può essere indicato il ricorso ad un trattamento locoregionale. Va sempre valutata come opzione, quando disponibile, la proposta di partecipazione ad uno studio clinico.

TERAPIA MEDICA

Nel caso di metastasi a distanza diffuse il trattamento prevede l'uso di Ipilimumab e anti-PD1, in particolare nei casi con PS 0-1 che non necessitino di terapia cortisonica continuativa, in assenza di metastasi cerebrali attive sintomatiche e con aspettativa di vita di almeno 3 mesi. In assenza di questi requisiti, il trattamento di scelta è la chemioterapia e le opzioni di trattamento prevedono la Dacarbazina, Temozolamide o Fotemustina oppure in casi selezionali di regimi polichemioterapici.

VALUTAZIONE CUREE SIMULTANEE

In presenza di una malattia avanzata l'approccio si concretizza con due modalità di intervento rivolti alla persona malata ed al suo nucleo familiare. I criteri generali per avviare un paziente ad un programma di cure simultanee sono:

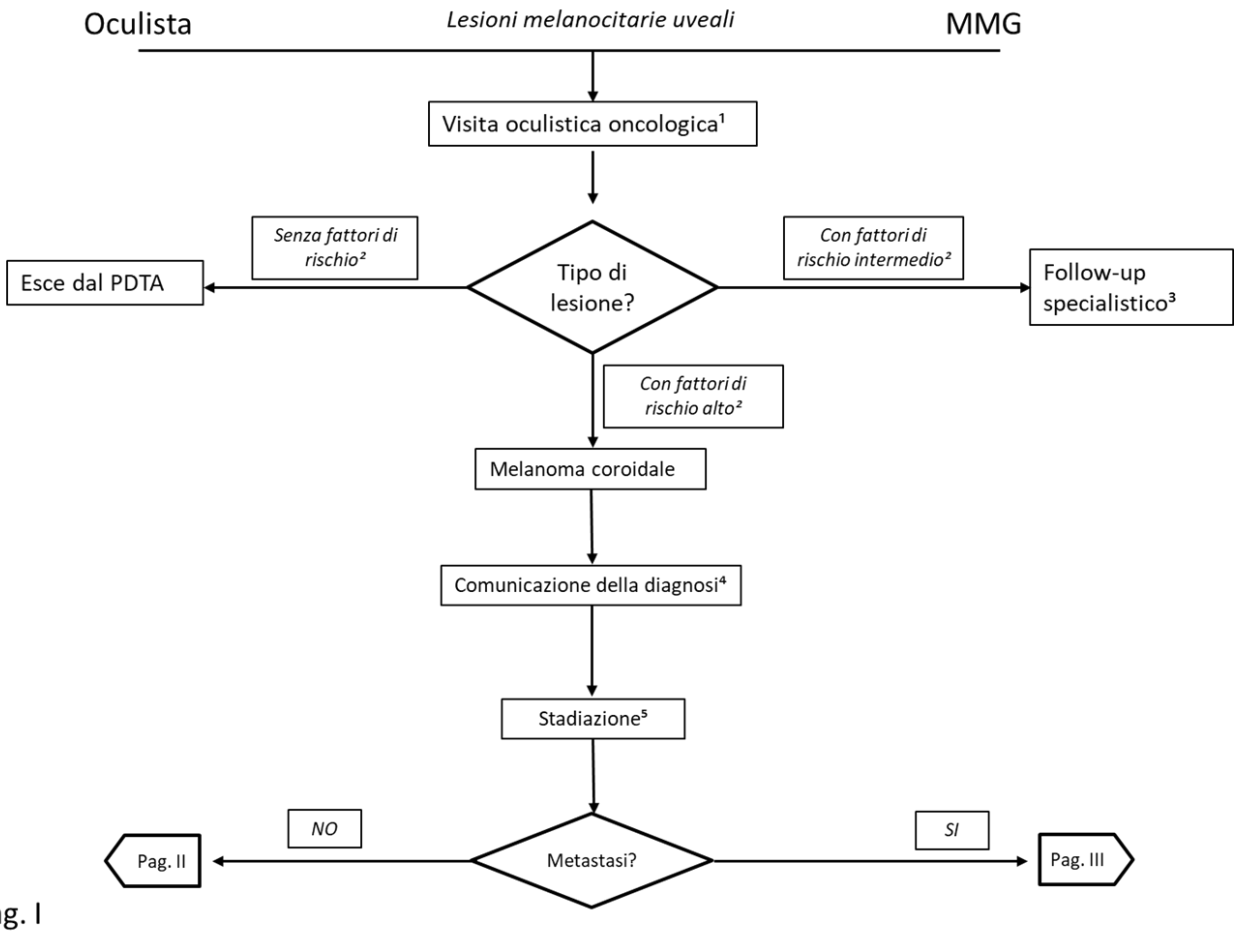
- Malattia avanzata, non terminale
- Terapie antitumorali in corso
- Presenza di quadri clinici complessi (dolore, dispnea, torace/pelvi congelata, trombizzazione grossi vasi, linfostasi ed edema e trasudato arti inferiori, carcinomatosi meningea, deficit neurologici, denutrizione, colonizzazione cutanea, distress psicologico
- Necessità di cure continuative

CURE PALLIATIVE

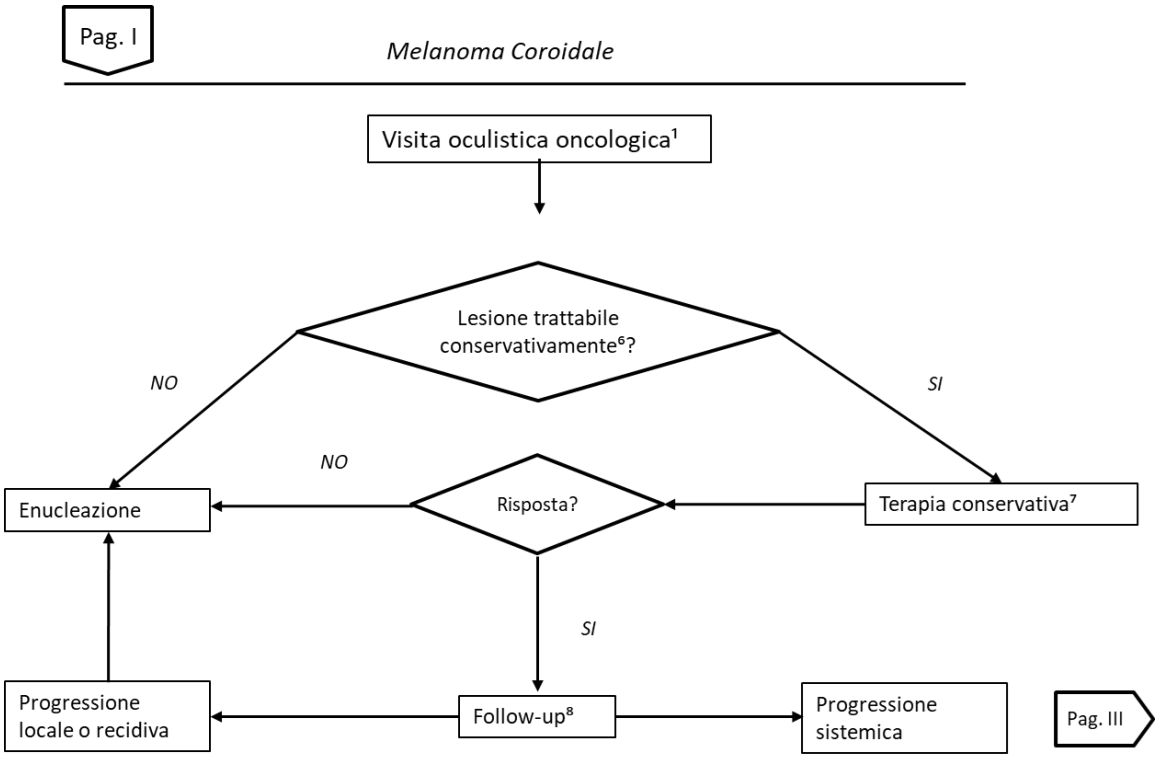
I criteri generali per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative, nel *setting* appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari sono:

- Terapeutico: esaurimento/assenza o inutilità delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e un frequente bisogno di cure mediche, caratterizzato da un indice di Karnofsky<50
- Prognostico: previsione di sopravvivenza < a 3 mesi

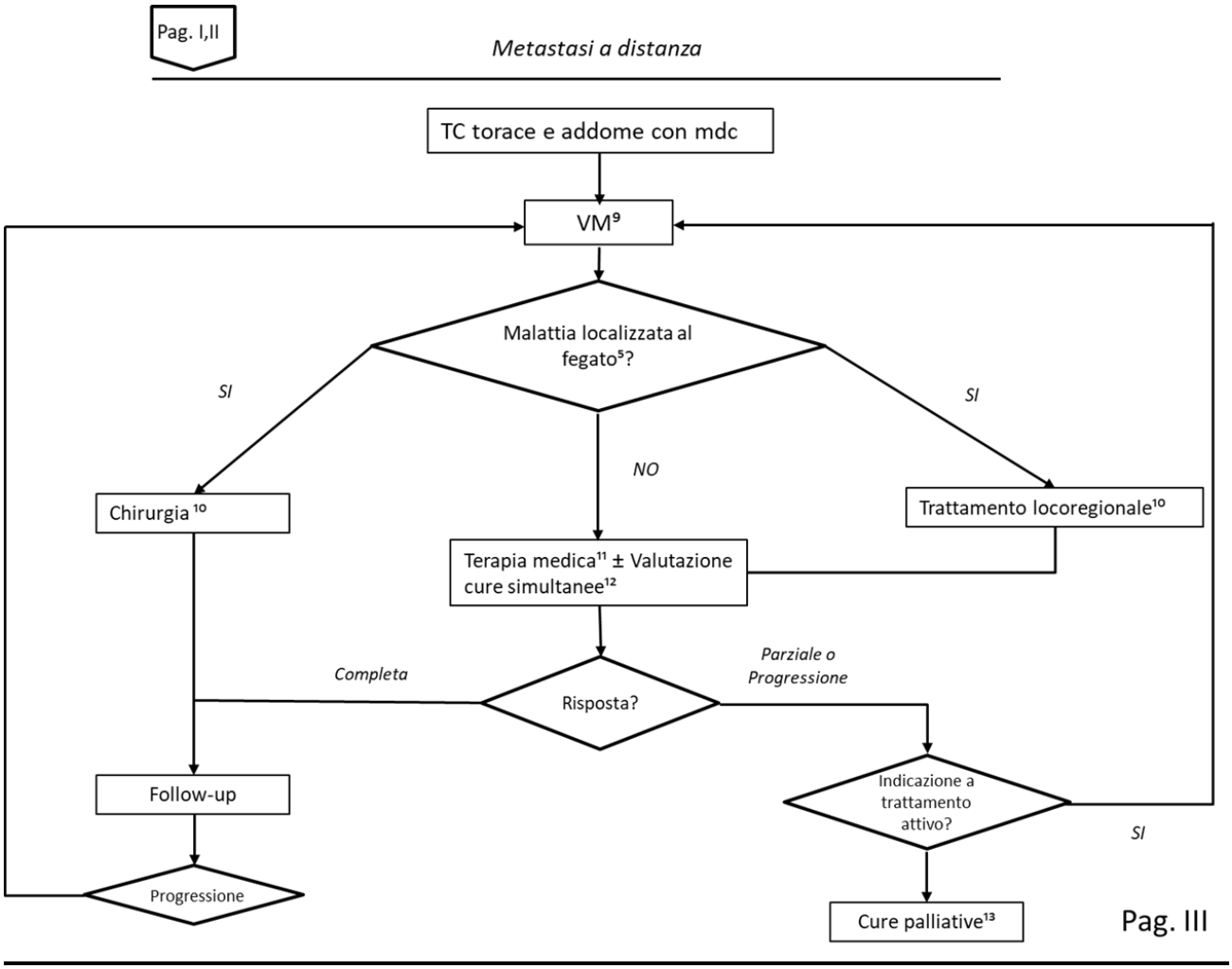
Viene considerato non appropriato un trattamento chemioterapico entro 30 giorni dal decesso o un trattamento chirurgico nell'arco dello stesso tempo quando questo non sia rivolto a migliorare la qualità di vita del paziente.


Oculista
Lesioni melanocitarie uveali
MMG
Visita oculistica oncologica[1]
Senza fattori di rischio[2]
Esce dal PDTA
Tipo di lesione?
Con fattori di rischio intermedio[2]
Follow-up specialistico[3]
Con fattori di rischio alto[2]
Melanoma coroidale
Comunicazione della diagnosi[4]
Stadiazione[5]
NO
Pag. II
Metastasi?
SI
Pag. III

Pag. I


Pag. I
Melanoma Coroidale
Visita oculistica oncologica[1]
Lesione trattabile conservativamente[6]?
NO
SI
NO
Enucleazione
Risposta?
Terapia conservativa[7]
SI
Progressione locale o recidiva
Follow-up[8]
Progressione sistemica
Pag. III

Pag. II


Pag. I,II
Metastasi a distanza
TC torace e addome con mdc
VM[9]
Malattia localizzata al fegato[5]?
SI
NO
SI
Chirurgia [10]
Terapia medica[11] ± Valutazione cure simultanee[12]
Trattamento locoregionale[10]
Completa
Risposta?
Parziale o Progressione
Follow-up
Indicazione a trattamento attivo?
SI
Progressione
Cure palliative[13]
Pag. III

2.11 Servizi specialistici complementari di supporto al core-team dei GOM

Vi sono poi altre figure professionali che, per i rispettivi ambiti di competenza, partecipano alle diverse fasi del percorso diagnostico-terapeutico e che vengono convocate in caso di necessità al GOM:

Radiologo Interventista

L'AOU Federico II dispone di un servizio di Radiologia Interventistica a cui il core-team del GOM potrà chiedere consulenza per procedure diagnostiche invasive TC-guidate e delle procedure terapeutiche o palliative eseguite per via percutanea

Endoscopista

Il servizio di endoscopia digestiva, garantito da Chirurghi Endoscopisti o da Specialisti in Gastroenterologia, riveste un ruolo cardine nella fase diagnostica delle neoplasie o secondarismi del tratto gastro-enterico mediante l'effettuazione di biopsie in corso di endoscopia, nonché nell'espletamento di metodiche invasive interventistiche a scopo diagnostico e palliativo/disostruttivo (ad esempio posizionamento di endoprotesi, effettuazione di PEG).

Psico-oncologia

Il CORPUS AOU Federico II di Napoli dispone di un servizio di Psico-oncologia con una Psiconcologa. Le patologie tumorali impattano in modo significativo sul vissuto implicando sofferenza e talvolta di disperazione. La presenza dello psiconcologo nell'equipe di presa in carico consente di avere uno spazio di elaborazione psichica e di contenimento emotivo di cui giovarsi e può offrire agli specialisti coinvolti nel management delle pazienti un supporto durante l'iter diagnostico-terapeutico, con particolare riferimento alle fasi di comunicazione della diagnosi e delle recidive. La presa in carico ha l'obiettivo di consentire la partecipazione attiva e consapevole di ciascun paziente al percorso di cura e di facilitare il riappropriarsi del senso d'integrità sul piano psico-fisico, del benessere psicologico e di una soddisfacente qualità di vita. A tale scopo, fin dalla presa in carico dei pazienti oncologici e durante tutto l'iter diagnostico, terapeutico e di follow-up sono previsti percorsi di counselling psicologico, supporto emotivo e psicoterapia per le pazienti ed i familiari.

Oncofertilità

I trattamenti antineoplastici possono rendersi responsabili di sterilità transitoria o permanente e di danneggiamento dei gameti, tale da determinare, anche in condizione di mantenuta fertilità, un aumentato rischio di aborti e malformazioni. A tal scopo risulta ormai cruciale garantire a tutti i pazienti affetti da tumore ed in età fertile un counselling di Oncofertilità con Ginecologi esperti in Medicina della Riproduzione.

Le procedure di preservazione dei gameti saranno effettuate per pazienti di età superiore ai 18 anni e generalmente non oltre i 40 presso il Centro di Sterilità dell'UOC di Ostetricia e Ginecologia dell'AOU Federico II, che rappresenta il Centro di Procreazione Medicalmente Assistita (PMA) di riferimento per la provincia di Napoli, come stabilito nel DCA 98/2016. Nell'ambito del counselling saranno discussi fattibilità, rischi e benefici connessi alle procedure di preservazione della fertilità indicate nel caso specifico. La prenotazione del counselling di Oncofertilità avverrà su piattaforma web-based già attiva ed in uso nella pratica clinica. Alcune procedure potranno essere anche effettuate presso altro centro di PMA indicato degli Specialisti Ginecologi nell'ambito del Counselling qualora richiesto dalla paziente o per impossibilità del Centro di Sterilità aziendale di

eseguire specifiche procedure o rispettare i tempi necessari all'avvio del trattamento antineoplastico. Il counselling di Oncofertilità e le successive procedure attuate per la preservazione della stessa non dovranno mai determinare un ritardo significativo nell'inizio del trattamento antitumorale.

Fisiatria, Fisioterapia e Riabilitazione

Un fisiatra ed un fisioterapista saranno disponibili per una valutazione pre-intervento e nell'immediato post-operatorio dopo chirurgia al fine di valutare l'insorgenza di alterazioni della struttura e della funzione dell'apparato scheletrico e cutaneo che possono essere la base di alterazioni della attività e/o partecipazione della persona alla vita quotidiana.

Medicina della Nutrizione.

I pazienti oncologici potrebbero necessitare di una valutazione Nutrizionale. È presenta nell'AOU Federico II un Servizio specializzato di Nutrizione coordinato con il GOM in grado di fornire adeguato supporto in particolare in caso di cachessia legata alla malattia in sé o quale effetto collaterale dei trattamenti antiblastici (gestione dei pazienti portatori di PEG o di SNG).

Cardio-oncologia

Il ruolo del Cardiologo nel percorso assistenziale del paziente oncologico si concretizza anzitutto nella valutazione specialistica cardiologica. Il CORPUS è in grado di offrire un servizio dedicato di valutazione cardio-oncologica mediante consulenza e valutazione che precede l'inizio del trattamento con farmaci potenzialmente cardiotossici. Tale servizio, inoltre, prevede follow-up intensivo e personalizzato per pazienti per cui si sia evidenziata cardiotossicità.

Terapia Antalgica

I pazienti con malattie neoplastiche in stadio avanzato hanno a disposizione un Servizio specializzato di cure palliative, coordinato con il GOM per assicurare la continuità di cura. Oncologi Medici del GOM potranno occuparsi, qualora posseggano specifica esperienza professionale, della gestione della terapia antalgica dei pazienti presi in carico. Ad ogni modo l'UOC di Anestesia Generale, Specialistica e Terapia Antalgica potrà parteciperà alle attività del GOM con i propri professionisti per la gestione del dolore, garantendo un servizio ambulatoriale dedicato.

Impianto di accessi venosi centrali

Gli accessi venosi rappresentano un presidio indispensabile per i pazienti oncologici, la scelta del presidio più appropriato (PICC, PORT, MIDLINE) si basa sull'utilizzo dello stesso (infusione di farmaci, nutrizione parenterale, prelievi) sulla tipologia di farmaci e sull'ambito nel quale l'accesso verrà utilizzato (intra- o extra-ospedaliero) e la durata per la quale è previsto.
Il core-team invia i nominativi all'infermiere coordinatore dell'unità operativa per l'apposizione di accessi venosi centrali.

Diabetologia

I pazienti oncologici possono avere necessità di una valutazione specialistica Diabetologica come comorbidità della patologia oncologica o tossicità dai trattamenti antineoplastici (immunologici, biologici, chemioterapici)

Data Manager

Figura che si occupa del lavoro di gestione, amministrazione e coordinamento delle sperimentazioni cliniche a cui i pazienti che afferiscono presso i GOM dell'AOU Federico II possono accedere.

Farmacia

I trattamenti antineoplastici sistemici somministrati per via infusiva (chemioterapie, terapie a bersaglio molecolare, immunoterapie) in regime di DH o RO sono preparati nell'Unità Farmaci Antiblastici (**U.F.A.**)/Unità di Manipolazione dei Chemioterapici Antiblastici (**U.Ma.C.A.**)

Farmacia	
	Dott.ssa Antonietta Vozza
	Dott.ssa Vittoria Mazzarelli
	Dott.ssa Rosaria Lanzillo
	Dott.ssa Marianna Carchia

2.12 Scheda GOM

AZIENDA OSPEDALIERA UNIVERSITARIA FEDERICO II
Dipartimento ad Attività Integrata di Onco-Ematologia, Diagnostica per Immagini e Morfologica e Medicina Legale
Direttore: Prof. Sabino De Placido

G.O.M (Gruppo oncologico multidisciplinare)

Patologia_____

Consulto Multidisciplinare del ____/____/_____

Cognome e Nome	
Data di nascita	
Luogo di nascita	
Sesso	
Indirizzo di residenza	
Recapiti telefonici	
Codice Fiscale	

Struttura Sanitaria di provenienza	
Medico richiedente	
Recapito telefonico MMG o Struttura di	

riferimento		
Diagnosi all'ingresso		
Anamnesi Patologica Remota		
Terapia Domiciliare		
Allergie		
Anamesi familiare		
Es. obiettivo		
Es. ematochimici		
Marcatori Tumorali		
ECG Ecocardiogramma		
Stadiazione	**RX TORACE**	
	TAC Torace/addome/pelvi	
	RM	
	PET	
	Ecografia	
	Endoscopie	
	Scintigrafia Ossea	
Data intervento		
Intervento		
Esame istologico		
Programma Terapeutico		

Case Manager:

Medici Presenti:

Medico	Specializzazione	Firma