



PROCEDURA PER IL PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO DEL PAZIENTE AFFETTO DA METASTASI EPATICHE DA ADENOCARCINOMA COLORETTALE

INDICE

OBIETTIVI DEL PDTA	3
LA LOGICA	3
DESTINATARI.....	3
IL GRUPPO DI LAVORO	4
LINEE DI INDIRIZZO SCIENTIFICHE	5
ACRONIMI.....	5
IL RAZIONALE	6
RIFERIMENTI NORMATIVI.....	7
LA METODOLOGIA UTILIZZATA.....	7
COORDINAMENTO DEL GRUPPO.....	10
REFERENTE SCIENTIFICO E RESPONSABILE DELLA PROCEDURA	10
DIAGRAMMA DI GANNT	11
PREFAZIONE.....	12
MAPPA DEGLI EPISODI.....	14
LA HPB Unit.....	18
Composizione della HPB Unit	18
Modalità di funzionamento della HPB Unit.....	19
Modalità di gestione schede PDTA e documentazione HPB Unit	19
METASTASI METACRONE E SINCRONE.....	20
DIAGNOSI.....	20
Diagnostica per immagini.....	20
Radiologia nella valutazione della risposta al trattamento non chirurgico.....	20
Laboratorio	21
Agobiopsia	21
CRLM METACRONE.....	22
CRLM metacrone resecabili.....	22
CRLM metacrone potenzialmente resecabili	22
CRLM non resecabili	22
CRLM SINCRONE.....	23
Strategie chirurgiche	23
Primitivo resecabile con metastasi resecabili	24
Primitivo non resecabile con metastasi resecabili	24
Primitivo resecabile con metastasi non resecabili	25

Primitivo non resecabile con metastasi non resecabili	25
CRLM CON METASTASI EXTRAEPATICHE	26
TERAPIE.....	26
CHIRURGIA.....	26
Resezioni epatiche open.....	26
Resezione epatiche laparoscopiche	27
Resezione epatiche robot-assistite.....	27
Strategie per incrementare il FLR.....	27
Chirurgia del tumore primitivo	27
Tumore del colon.....	27
Cancro del retto.....	28
CHEMIOTERAPIA.....	29
TERAPIE LOCOREGIONALI.....	30
Terapie Ablative.....	30
Terapie intra-arteriose	31
Radioterapia stereotassica	32
ISTOLOGIA	33
FOLLOW-UP	34
TEMPI DI PRESA IN CARICO	35
ELENCO PRESTAZIONI PDTA	36
INDICATORI DI EFFICIENZA E DI EFFICACIA	37
ALLEGATI.....	38
Allegato 1. Modalità di esecuzione e refertazione esami radiologici.....	38
Allegato 2. Modulo presentazione casi riunione multidisciplinare	41
Allegato 3. Valutazione preoperatoria	42
Allegato 4. Valutazione anestesiologicala	43
Allegato 5. Percorso perioperatorio (Protocollo ERAS).....	45
Allegato 6. Profilassi antibiotica preoperatoria.....	51
Allegato 7. Istologia	52
Allegato 8: Fattori Prognostici di recidiva.....	54
Allegato 9: Schemi chemioterapici	55
Allegato 10. Trattamenti locoregionali.....	57
Allegato 11. Protocollo radioterapia retto (CRLM sincrone).....	59
Allegato 12. Follow-up dopo resezione epatica	60
Allegato 13. Guida per il paziente	61

OBIETTIVI DEL PDTA

Lo scopo è quello di stabilire un percorso multidisciplinare e multiprofessionale di presa in carico del paziente con CRLM attraverso le seguenti attività:

- Standardizzare la gestione del paziente
- Strutturare un percorso protetto per questi pazienti
- Qualità e appropriatezza del percorso
- Uso razionale delle risorse e misurazione dei risultati (performance)
- Sviluppare un'esperienza come modello perseguibile anche da altre realtà aziendali

LA LOGICA

Nella stesura del percorso il Gruppo di Lavoro si è avvalso della collaborazione di tutte le figure professionali coinvolte nella costruzione del PDTA.

In questa fase si è proceduto alla programmazione attenta dell'insieme di tutte le attività da effettuare nel corso dell'intero percorso assistenziale, tali scelte sono state condivise e note a tutto il gruppo di lavoro.

Nella stesura del percorso, il gruppo ha fornito:

- Criteri di valutazione del rischio clinico dei pazienti, ovvero i criteri che determinano l'ingresso di un paziente nel PDTA ospedaliero e/o l'affidamento al centro e ambulatorio territoriale
- Criteri di uscita, ovvero i criteri/parametri clinici su cui si basa la scelta di dimissione o conclusione del trattamento del paziente

DESTINATARI

I destinatari del presente documento sono i professionisti appartenenti alle seguenti Unità Operative e corrispondenti DAI:

- ✓ **DAI Gastroenterologia, endocrinologia e chirurgia endoscopica (Prof. Giovanni Domenico De Palma)**
U.O.C. (unità operative complesse)
 - Chirurgia Epato-Bilio-Pancreatica, Mininvasiva e Robotica (Resp.: Roberto Troisi)
 - Gastroenterologia ed epatologia (Resp. Gerardo Nardone)
 - Chirurgia endoscopica (Resp.: Giovanni Domenico De Palma)
- ✓ **DAI nefrologia, urologia e chirurgia generale e dei trapianti di rene, anestesia e rianimazione (Prof. Giuseppe Servillo)**
U.O.C. (unità operative complesse)
 - Anestesia, rianimazione e terapia antalgica (Resp.: Giuseppe Servillo)U.O.S.D. (unità operative semplici dipartimentali)
 - Anestesia in chirurgia epato-biliare e trapianti di fegato (Resp. Giuseppe De Simone)
- ✓ **DAI Chirurgia generale e specialistica (Prof. Francesco Milone)**
U.O.C. (unità operative complesse)
 - Chirurgia generale ad indirizzo emergenziale (Resp.: Francesco Milone)
 - Chirurgia generale e oncologia mininvasiva (Resp.: Franco Corcione)
 - Chirurgia generale, oncologica, endocrino metabolica e bariatrica (Resp. Mario Musella)
- ✓ **DAI Oncoematologia, diagnostica per immagini e morfologica e medicina legale (Prof. Sabino De Placido)**
U.O.C. (unità operative complesse)
 - Anatomia patologica (Resp.: Stefania Staibano)
 - Diagnostica per immagini e radioterapia (Resp.: Arturo Brunetti)
 - Oncologia medica (Resp.: Sabino De Placido)
 - Medicina nucleare (Resp. Alberto Cuocolo)

- ✓ **DAI Immunologia Clinica .Malattie Infettive (Prof. Francesco Beguinot)**
 U.O.C. (unità operative complesse)
- Malattie infettive (Prof. Ivan Gentile)

IL GRUPPO DI LAVORO

Hanno partecipato alla stesura del documento:

NOME	RUOLO/UO	e-mail
Buonomo Antonio Riccardo	Dr. / Malattie Infettive	antonioriccardo.buonomo@unina.it
Bracale Umberto	Prof. / Chirurgia generale e oncologia mininvasiva	umbertobracale@gmail.com
Camera Luigi	Prof./ Diagnostica per immagini e radioterapia	luigi.camera@unina.it
Carlomagno Chiara	Prof. / Oncologia Medica	chiara.carlomagno@unina.it
Pietro Coccoli	Dir. Med. / Gastroenterologia ed epatologia	pietro.coccoli@unina.it
D'Armiento Maria	Ricercatore / Anatomia Patologica	maria.darmiento@unina.it
De Simone Giuseppe	Dirigente medico / UOSD Anestesia in chirurgia epato-biliare e trapianti di fegato	giuseppe.desimone@unina.it
Gentile Ivan	Prof. / Malattie Infettive	Ivan.gentile@unina.it
Giglio Mariano	Dr. / Dottorando di ricerca	mariano.giglio@hotmail.it
Klain Michele	Prof. / Medicina Nucleare	michele.klain@unina.it
Luglio Gaetano	Ricercatore / Chirurgia endoscopica	gaetano.luglio@unina.it
Mainenti Pierpaolo	Ricercatore CNR / Diagnostica per immagini e radioterapia	pierpamainenti@hotmail.com
Maurea Simone	Prof. / Diagnostica per immagini e radioterapia	simone.maurea@unina.it
Milone Marco	Ricercatore / Chirurgia endoscopica	marco.milone@unina.it
Montalti Roberto	Prof. / Chirurgia epatobiliare	roberto.montalti@unina.it
Morisco Filomena	Prof. / Gastroenterologia ed epatologia	filomena.morisco@unina.it
Pacelli Roberto	Prof. / Diagnostica per immagini e radioterapia	roberto.pacelli@unina.it
Pegoraro Francesca	Medico in formazione specialistica / Chirurgia Generale ed endoscopica	francesca.pegno@libero.it
Troncone Giancarlo	Prof. / Anatomia Patologica	giancarlo.troncone@unina.it
Troisi Roberto	Prof. / Chirurgia epatobiliare	roberto.troisi@unina.it
Venetucci Pietro	Dirigente medico / Diagnostica per immagini e radioterapia	pietro.venetucci@unina.it
Zampella Emilia	Ricercatore / Medicina Nucleare	emilia.zampella@unina.it

Hanno partecipato alla stesura della guida informativa per il paziente:

Carlomagno Chiara	Prof. / Oncologia Medica	chiara.carlomagno@unina.it
Pegoraro Francesca	Medico in formazione specialistica / Chirurgia Generale ed endoscopica	francesca.pegno@libero.it
Montalti Roberto	Prof. / Chirurgia epatobiliare	roberto.montalti@unina.it

LINEE DI INDIRIZZO SCIENTIFICHE

- Manchester Cancer Colorectal Pathway Board: Guidelines for management of colorectal hepatic metastases. April 2018
- ESMO consensus guidelines for the management of patients with metastatic colorectal cancer. Van Cutsem E et al. Ann Oncol. 2016 Aug;27(8):1386-422
- Managing synchronous liver metastases from colorectal cancer: a multidisciplinary international consensus. Adam R et al. Cancer Treat Rev. 2015 Nov;41(9):729-41
- Linee guida AIOM 2018 Tumori del Colon, Neoplasie del Retto e Ano. www.aiom.it
- Italian Perioperative Program. Protocollo resezioni epatiche (Ver 2014)
- Molecular Biomarkers for the Evaluation of Colorectal Cancer: Guideline From the American Society for Clinical Pathology, College of American Pathologists, Association for Molecular Pathology, and the American Society of Clinical Oncology. J Clin Oncol. 2017;1;35:1453-1486. Sepulveda AR et al.
- Raccomandazioni procedurali AIMN per l'imaging oncologico con 18F-FDG PET/TC (Versione: 4/2017)
- EANM procedure guideline for the treatment of liver cancer and liver metastases with intra-arterial radioactive compounds. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2011; 38:1393-406
- Endoscopic surveillance after surgical or endoscopic resection for colorectal cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) and European Society of Digestive Oncology (ESDO) Guideline. Hassan C et al, Endoscopy online 2019
- NCCN Guideline with NCCN Evidence Blocks™ - Rectal Cancer Version 1.2019

ACRONIMI

ALPPS	Associating Liver Partitioning and portal vein Ligation for Staged hepatectomy
ASA	American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification
CA 19-9	Antigene Carboidrato 19-9
CEA	Antigene carcinoembrionario
CLM	Metastasi epatiche da tumore del colon
CRC	Tumore colon-retto
CRLM	Metastasi epatiche da tumore colo-rettale
CRM	Metastasi colo-rettali
CT	Tomografia Computerizzata
CTC	Circulating Tumor Cells
CVC	Catetere venoso centrale
dCHI	Dynamic Contrast Harmonic Imaging
DFS	Disease free survival
DEBIRI	TACE con irinotecan
EBRT	Radioterapia a fascio esterno
ECOG	Eastern Cooperative Oncology Group
ERAS	Enhanced Recovery After Surgery

FLR	Future Liver Remnant
HAI	Terapia infusiva intrarteriosa
HPB	Hepato-bilio-pancreatic
LM	Metastasi epatiche
mdc	mezzo di contrasto
MDT	Team multidisciplinare
mPAPs	Pressione arteriosa media
MRI	Risonanza magnetica nucleare
MWA	Ablazione a microonde
NPT	Nutrizione parenterale totale
OS	Overall survival
PCA	Patient Controlled Analgesia
PDTA	Percorso diagnostico terapeutico assistenziale
PET	Tomografia a emissione di positroni
PICC	Peripherally Inserted Central Catheter
PME	Partial Mesorectal Excision
RFA	Ablazione a radiofrequenza
RLM	Metastasi epatiche da tumore del retto
RT	Radioterapia
SBRT	Stereotactic Body Radiation Therapy
TAE	Terapia embolizzante intrarteriosa
TACE	Chemioembolizzazione intrarteriosa
TARE	Radioembolizzazione intrarteriosa
TME	Total Mesorectal Excision
TAMIS	Transanal Minimally Invasive surgery

IL RAZIONALE

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) con prot. n. [redacted] 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).

Il regolamento contiene le informazioni relative al funzionamento del PDTA del paziente con CRLM.

RIFERIMENTI NORMATIVI

Normativa Nazionale

- 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"
- DPCM 29.11.2001: Livelli essenziali di assistenza
- Il DPCM 23 aprile 2008: "Revisione straordinaria dei Livelli essenziali di assistenza"
- Piano Nazionale Esiti 2017
-

Normativa Regionale

- DCA n.98 del 20/9/2016 Istituzione Rete Oncologica Campania (ROC)
- DGRC n.396 del 4/7/2017 Documento Tecnico di indirizzo per ridurre il "burden" del cancro ;anno 2014-2016
- 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
- Documento Tecnico di indirizzo sulla metodologia di stesura dei PDTA in Regione Campania. Decreto N. 32 del 25.03.2019. Bollettino ufficiale della Regione Campania

LA METODOLOGIA UTILIZZATA

I PDTA, come definito dall'European Pathway Association, sono la *“descrizione operativa di un intervento complesso per prendere decisioni ed organizzare in modo condiviso l'assistenza di un ben 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 risorse¹”*.

I PDTA di conseguenza pongono l'attenzione sul miglioramento dei processi per aumentare l'efficienza e l'efficacia dell'assistenza e del servizio offerti. Il loro impiego si pone la finalità di ridurre al minimo i ritardi e le variazioni non necessarie nell'erogazione dei trattamenti massimizzando l'efficacia degli interventi inclusi in un piano terapeutico somministrato ad un paziente.

Inoltre, la loro vocazione come *“strumenti di gestione clinica”* usati da chi eroga prestazioni sanitarie per definire la migliore sequenza di azioni, nel tempo ottimale, degli interventi rivolti a pazienti affetti da specifici problemi di salute, li rende estremamente efficaci nel campo del continuous quality improvement.

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 metastasi epatiche da tumore coloretale come problema di salute da affrontare
3. Costituzione di un gruppo di lavoro multiprofessionale e multidisciplinare per il problema prescelto
4. Individuazione dei criteri di inclusione ed esclusione nel PDTA
5. Indicazione delle pratiche professionali appropriate
6. Analisi del processo in corso²
7. Stesura del percorso assistenziale modificato

Il percorso di riferimento che è stato predisposto ed è presentato nel PDTA rappresenta quindi la pianificazione logica e cronologica degli interventi necessari e ottimizzati per la diagnosi e la terapia del paziente con metastasi epatiche da carcinoma del colon-retto.

Le tappe successive previste dal progetto sono:

¹ Fonte: EuropeanPathwayAssociation, 2008

² L'analisi del processo in corso definita dalle linee guida come *“processo effettivo”* è stata condotta ma non è descritta nel presente dossier in quanto il gruppo di lavoro ha ritenuto di procedere direttamente alla pubblicazione del nuovo percorso integrandovi contestualmente i miglioramenti concordati.

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 scientifiche³ e dell'esperienza del Gruppo di Lavoro, le possibilità terapeutico-assistenziali che incontrano i bisogni della maggior parte dei soggetti con metastasi epatiche colo-rettali. 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.

³ Le Evidenze scientifiche riportate nel presente documento provengono dalla selezione e condivisione da parte del gruppo di lavoro delle raccomandazioni provenienti dalle Linee guida più aggiornate prodotte a livello Nazionale ed Internazionale, delle quali viene riportata in appendice la tabella sinottica.

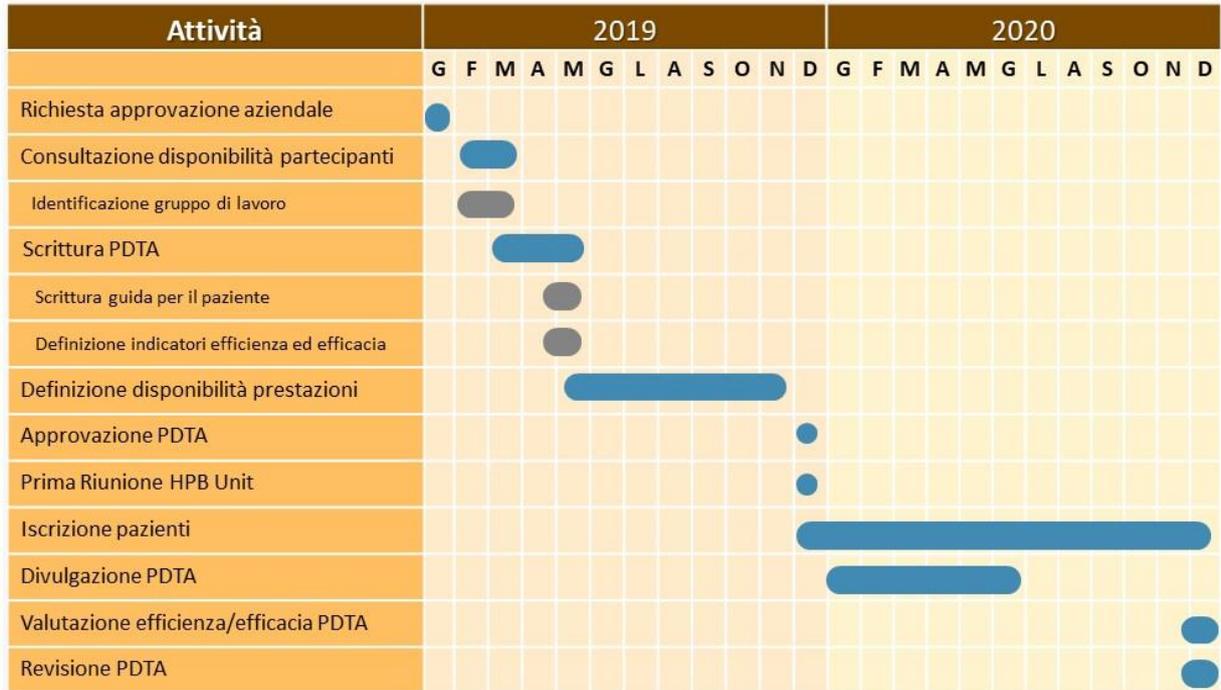
COORDINAMENTO DEL GRUPPO

NOME	UO	MAIL
Dr. Lanfranco Iodice	Direzione Sanitaria	lanfranco.iodice@unina.it
Dr.ssa Daniela Schiavone	Direzione Sanitaria	daniela.schiavone@unina.it
Dr. Roberto Montalti	Chirurgia Epatobiliare	roberto.montalti@unina.it
Prof. Roberto Troisi	Chirurgia Epatobiliare	roberto.troisi@unina.it
Prof.ssa Chiara Carlomagno	Oncologia Medica	chiara.carlomagno@unina.it

REFERENTE SCIENTIFICO E RESPONSABILE DELLA PROCEDURA

NOME	UO	MAIL
Dr. Roberto Montalti	Chirurgia Epato-biliare	roberto.montalti@unina.it

DIAGRAMMA DI GANNT



PREFAZIONE

In Italia, i tumori del colon-retto sono rappresentati la terza neoplasia più frequente negli uomini (dopo i tumori della prostata e del polmone) e la seconda nelle donne (dopo il tumore della mammella). Secondo le stime più recenti di AIRtum (Associazione Italiana Registri Tumori) in Italia, nel 2016, sono stati diagnosticati circa 52.000 nuovi casi di tumore del grosso intestino, di cui circa 15.000 localizzati al retto (circa 8.800 negli uomini e 6.500 nelle donne).

Alla diagnosi di CRC, il 20-25% dei pazienti presenta una malattia in stadio IV, in cui le metastasi epatiche CRC sincrone sono presenti nel 15-25% dei casi e le metastasi sono confinate al fegato in 70-80% di questi casi. La resezione chirurgica è l'approccio terapeutico più efficace per le CRLM, ma solo 20% di pazienti con metastasi al fegato da tumore del colon-retto è effettivamente operabile, poiché nella gran parte dei casi le metastasi sono numericamente o volumetricamente oltre le possibilità ad intento curativo.

La resezione per la cura di CRLM viene eseguita significativamente meno spesso nei casi di metastasi sincrone rispetto alle metastasi metacrone (6,3% vs 16,9%, rispettivamente).

La prognosi per i pazienti con CRCLM non trattato è scarsa: meno del 30% dei pazienti con malattia non curata erano viventi dopo 1 anno e meno del 5% era sopravvissuto 5 anni dopo la diagnosi. La sopravvivenza a 5 anni risulta inferiore in caso di metastasi sincrone rispetto alle metastasi metacrone (3,3% vs 6,1%, rispettivamente), sebbene alcuni studi non abbiano mostrato differenze significative. La percentuale riportata di CRCLM sincrone è in aumento rispetto alle metastasi metacrone, probabilmente a causa del miglioramento delle tecniche di imaging che portano ad una diagnosi precoce.

La resezione chirurgica resta al momento attuale ancora l'unica potenziale possibilità curativa, con sopravvivenze a lungo termine che ormai vanno oltre i 10 anni, e a breve termine non risultano più influenzate dalla mortalità perioperatoria che, da tempo, nei migliori centri specialistici, si attesta attorno all'1% di tutti gli interventi.

Negli ultimi venti anni, l'evoluzione della tecnica chirurgica è stata affiancata dalla produzione di nuovi farmaci chemioterapici, soprattutto quelli di tipo biologico, con nuovi schemi di terapia con un miglior rapporto efficacia/effetti collaterali, ed un allungamento efficace dei tempi di sopravvivenza complessiva e libera da malattia. Ciò ha consentito l'applicazione di nuovi schemi di "downstaging" tali da permettere, in un 20-25% di casi di pazienti non primariamente operabili, il rientro in una condizione di operabilità e con ciò un aumento delle probabilità di sopravvivenza a lungo termine.

Anche la radiodiagnostica, la radiologia interventistica e la radioterapia a fasci esterni, nello stesso ambito di tempo, hanno compiuto una grande evoluzione tecnologica. L'affinamento delle immagini, ora rese a maggiore risoluzione e con rendering in 3D, permette in generale l'"anticipazione" dei tempi di decisione terapeutica, a vantaggio della precocità delle cure. La radiologia interventistica ha fatto proprie tecniche di tipo vascolare o percutaneo che hanno permesso di aumentare la capacità di effettuare un downstaging efficace. La radioterapia con la possibilità di erogare dosi ablative con tecnica stereotassica, può arrivare dove la chirurgia o i trattamenti locoregionali non possono.

Inoltre le indagini di biologia molecolare consentono di identificare biomarcatori prognostici e predittivi di risposta a "terapie target". Questi biomarcatori permettono di selezionare le forme che risponderanno meglio alle terapie medico-oncologiche, o chirurgiche, da quelle non responsive, che verranno pertanto orientate verso percorsi di tipo sperimentale (nuovi protocolli di fase I-II).

La miglior capacità diagnostica precoce, seppure indispensabile, non è però in grado da sola di incidere sui risultati globali se non risulta coniugata con una fase terapeutica di altrettanta elevata qualità.

L'adozione di un approccio multidisciplinare e collegiale (MDT) nella gestione delle metastasi epatiche, nelle migliori e più consolidate esperienze di istituzioni internazionali e nazionali, ha dimostrato di poter fornire trattamenti ottimali con migliori risultati ad un numero più largo di pazienti, anche quelli inizialmente "non operabili". La formazione di team specialistici multidisciplinari, che operino sulla scorta di quanto già fatto e dimostrato dai team multidisciplinari per il tumore della mammella, è un passo irrinunciabile e strategico per una moderna azienda specialistica sanitaria, le cui priorità sono volte sia alla diffusione e qualità dei percorsi diagnostico-terapeutici, sia alla formazione e ricerca in ambito universitario.

Il percorso diagnostico-terapeutico del paziente risulta particolarmente complesso in quanto condizionato da diversi importanti parametri, quali la presenza di: CRLM sincrone o metacrone, tumore del colon o del retto, tumore colo-rettale occludente o non occludente, performance status del paziente, presenza di CRLM operabili, potenzialmente operabili, inoperabili, indicazione a resezione epatica maggiore o minore, risposta alla chemioterapia, presenza di metastasi extraepatiche.

Riteniamo, in definitiva, che la strutturazione di un percorso codificato per le metastasi epatiche coloretali possa significativamente migliorare, nella nostra regione, la qualità e quantità assistenziale per tutti i pazienti affetti da questa complessa patologia.

MAPPA DEGLI EPISODI

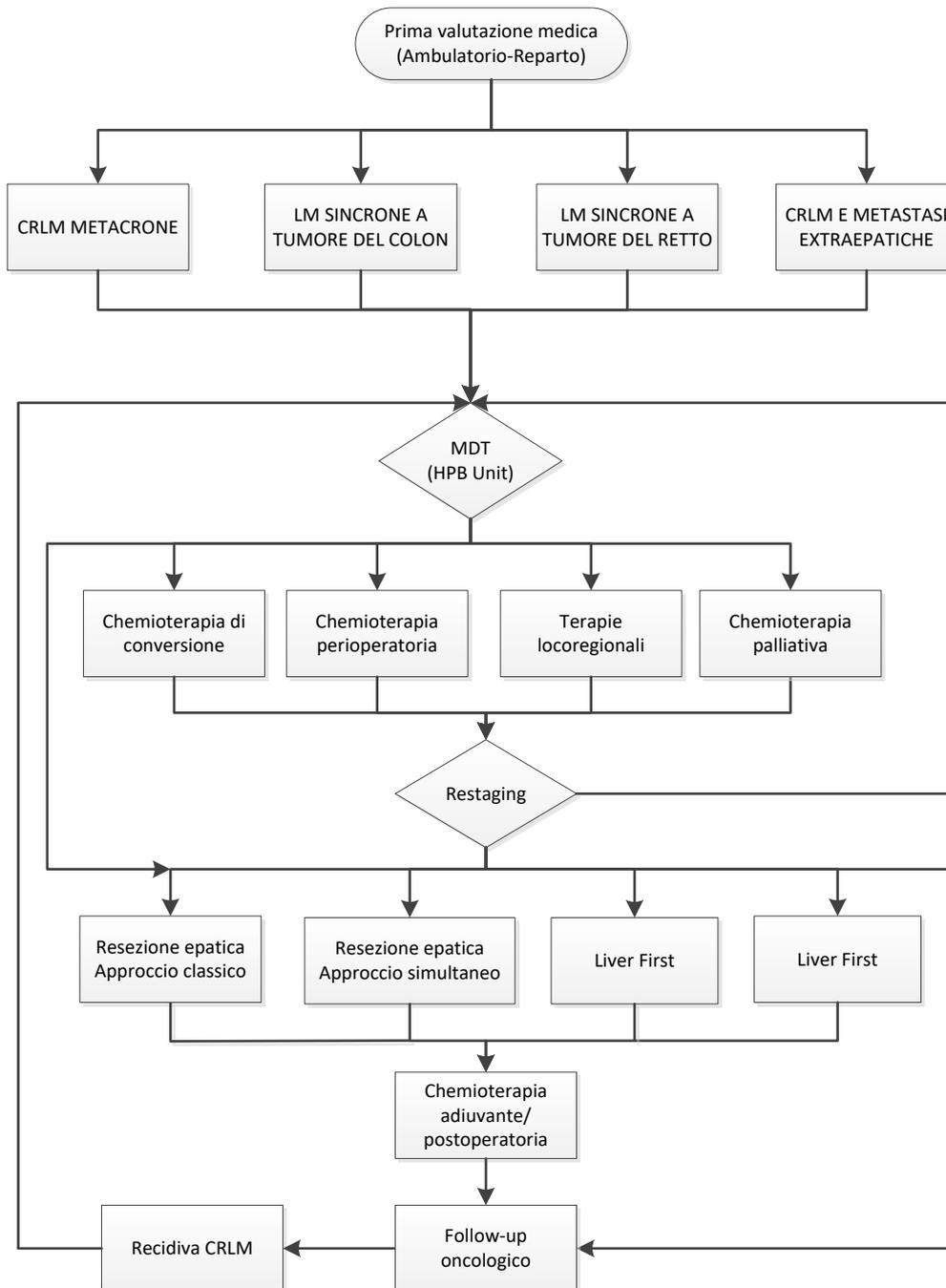


Figura 1: Flow chart generale

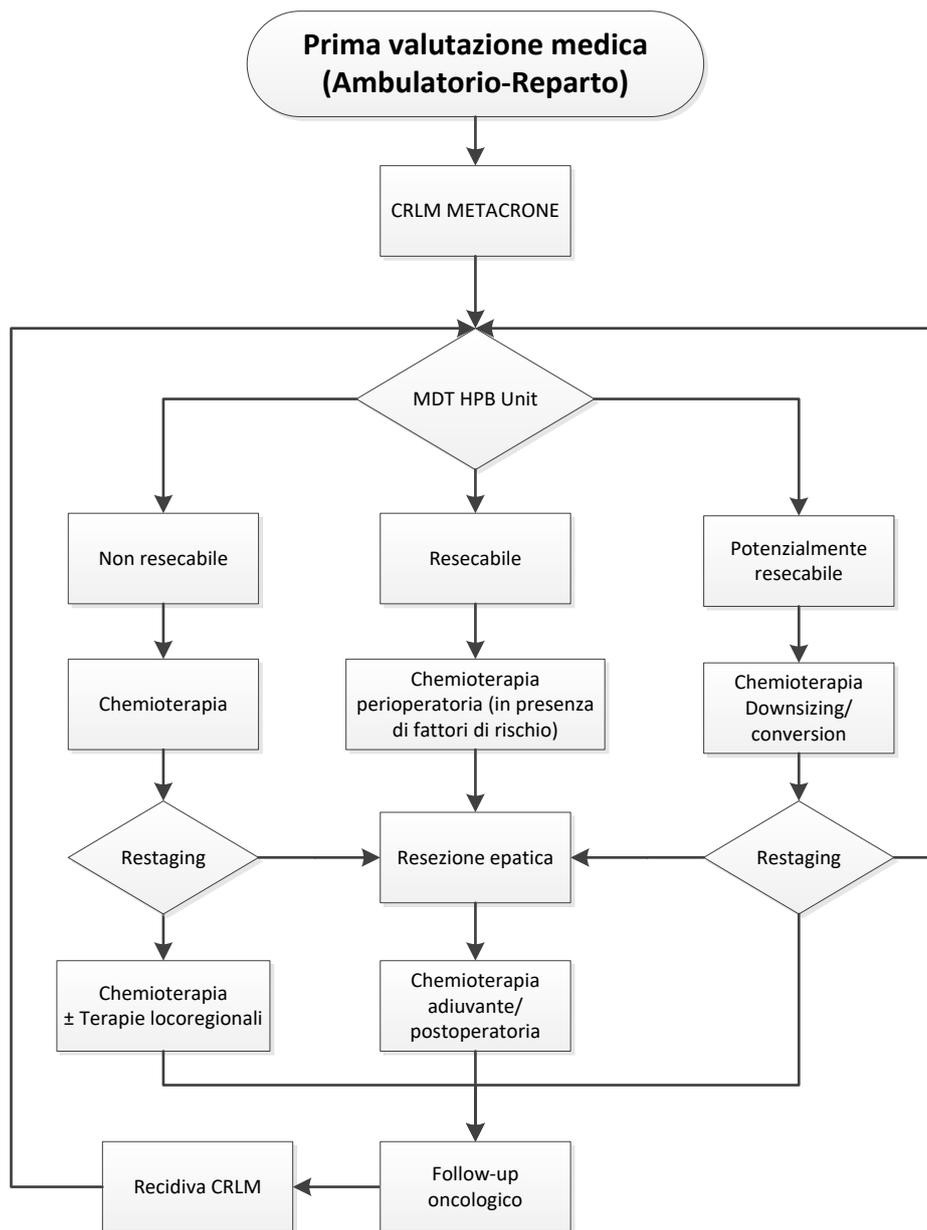


Figura 2: Pazienti con progressa neoplasia del colon-retto e metastasi epatiche metacrone.

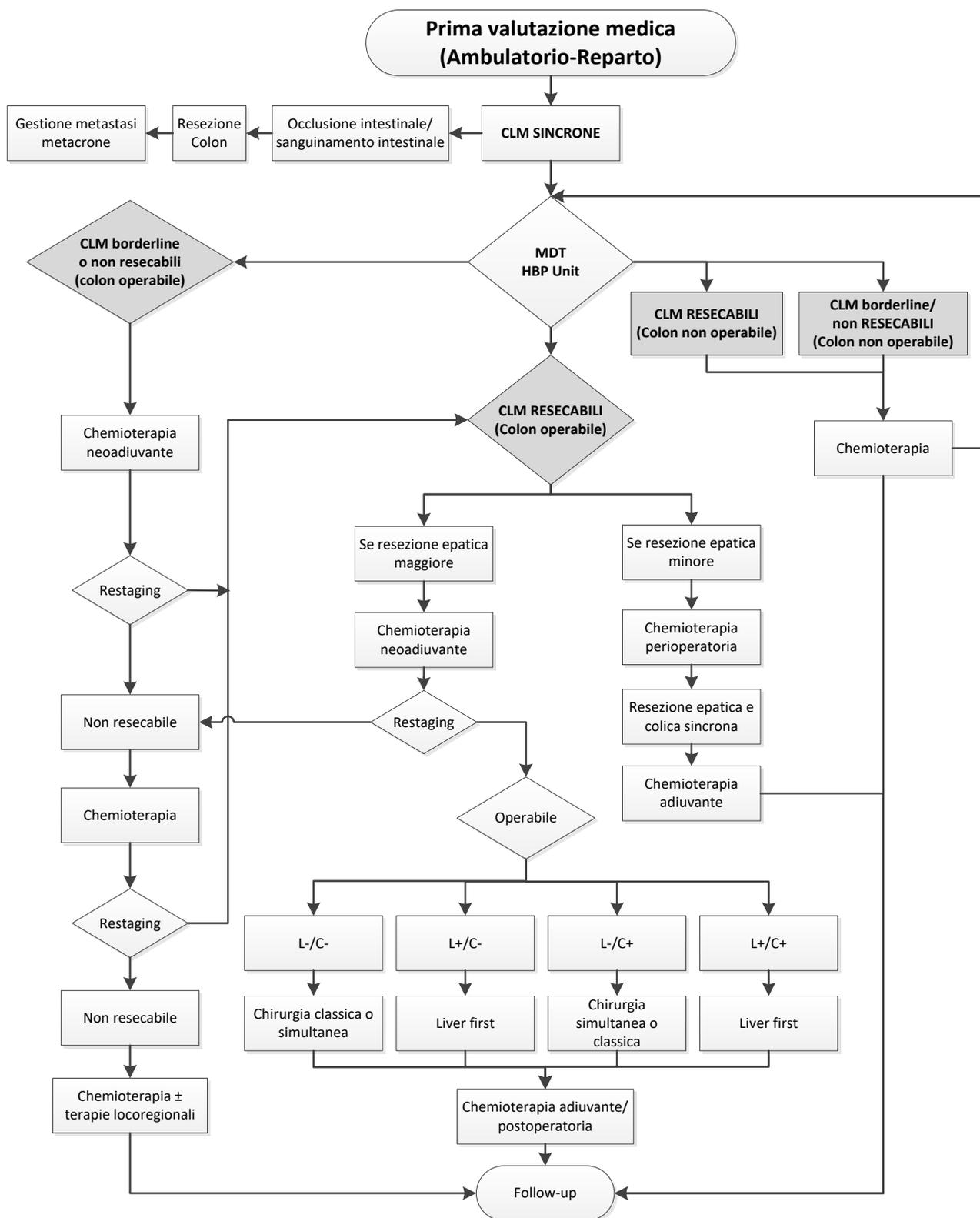


Figura 3: Pazienti con neoplasia del colon e metastasi epatiche sincrone. L+/-: Carico tumorale epatico. C+/-: Carico tumorale colon

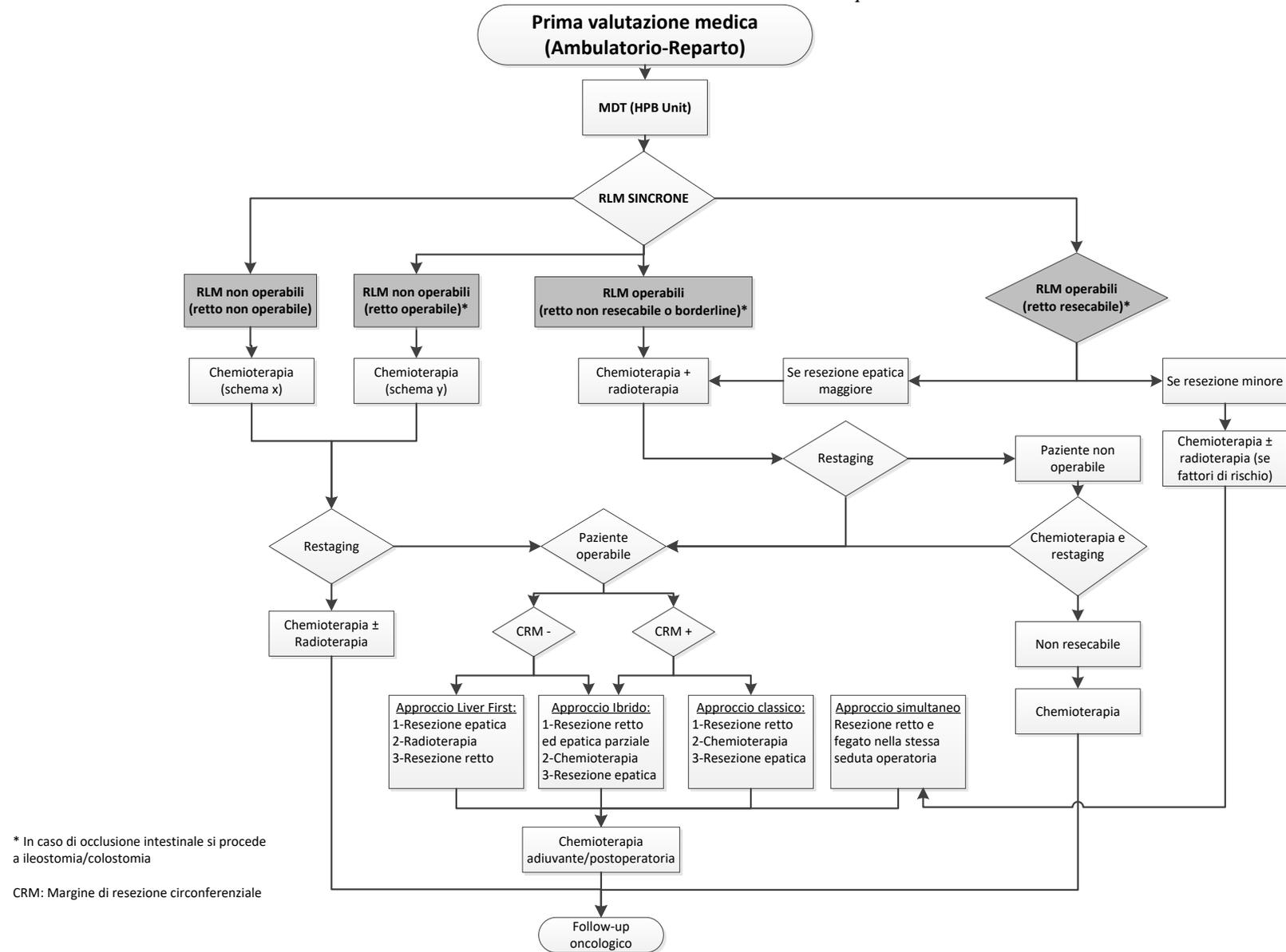


Figura 4: Pazienti con neoplasia del retto e metastasi epatiche sincrone

LA HPB Unit

La strategia di trattamento ottimale per i pazienti con CRLM deve essere discussa in una riunione dedicata da un team multidisciplinare di esperti (HPB Unit). La presentazione del caso è di pertinenza dello specialista che ha preso in carico il paziente al momento della sua iniziale presentazione ambulatoriale ovvero di chi ha gestito l'iter diagnostico. La valutazione multidisciplinare dovrà valutare l'iter diagnostico terapeutico più appropriato per i pazienti con CRLM.

Al fine di individuare il migliore percorso diagnostico terapeutico la presentazione del paziente deve includere:

- Anamnesi del paziente
- CT o MRI o PET-TC
- Esami ematici (emocromo, funzionalità epatica e renale, CEA)

Composizione della HPB Unit

<i>Figura professionale</i>	<i>Compiti all'interno della HPB Unit</i>	<i>Ruolo</i>
Coordinatore della HPB Unit	Coordinamento dell'equipe multidisciplinare	Core
Medico referente del paziente (anche esterno alla AOU Federico II)	Medico referente del paziente (oncologo, gastroenterologo, medico di medicina interna, medico di Medicina generale, chirurgo). Illustra il caso clinico da proporre al percorso diagnostico terapeutico.	Core
Oncologo	Responsabile della gestione del trattamento integrato	Core
Chirurgo Epatico	Responsabile della gestione pre, intra e post operatoria	Core
Chirurgo colo-rettale	Responsabile della valutazione del tumore coloretale primitivo e delle fasi pre, intra e postoperatorie (chirurgia colo-rettale) delle metastasi sincrone con indicazione resettiva contemporanea	
Radiologo	Responsabile della valutazione radiologica. Valuta, consiglia, propone le procedure radiologiche a completamento diagnostico.	Core
Radiologo interventista	Valuta ed esegue eventuali procedure diagnostiche percutanee e i trattamenti locoregionali epatici	
Anatomo-patologo	Responsabile della refertazione citologica e istologica delle biopsie epatiche e dei pezzi operatori e della valutazione molecolare	
Anestesista/Rianimatore	Responsabile della valutazione anestesiologicala. Consiglia e propone indagini diagnostiche aggiuntive ai fini di effettuare una valutazione più completa possibile delle condizioni di salute del paziente. Responsabile del posizionamento di eventuale accesso venoso centrale.	
Radioterapista	Responsabile dell'indicazione e gestione del trattamento radioterapico del colon-retto in caso di metastasi epatiche sincrone e del paziente oligometastatico in generale	
Medico nucleare	Responsabile della valutazione esami e procedure terapeutiche di medicina nucleare	
Case manager	Funge da coordinatore nella gestione operativa delle attività della HPB Unit (prenotazione esami/consulenza, gestione documentale, verbalizzazione, rendicontazione delle attività). Raccoglie i dati in uno specifico database (ai fini della sistematica valutazione delle performance e degli esiti clinici) rendendoli disponibili per le sessioni periodiche degli audit. Favorisce l'arruolamento di studi clinici con particolare attenzione alla ricerca traslazionale e alla sperimentazione di nuove tecnologie.	Core

I Componenti definiti “core” devono essere sempre presenti alla riunione.

La HPB Unit si avvale, inoltre, della costante collaborazione di tutti i consulenti necessari al completamento della valutazione clinica dei singoli casi.

Referente medico è il professionista che segue per primo il paziente dopo la prima visita ambulatoriale o segue il paziente ricoverato in reparto di degenza o gestisce le successive indagini diagnostiche o perché inviato da specialisti di altra sede ospedaliera o territoriale alla sua attenzione. Il referente presenta il caso alla HPB Unit e gestisce il percorso diagnostico terapeutico.

In seguito alla valutazione multidisciplinare del singolo caso da parte della HPB Unit si stabilisce chi sarà il referente del paziente per le successive fasi del percorso diagnostico terapeutico. In questo modo si va a calibrare la risposta ai bisogni informativi, clinici ed assistenziali del paziente.

Modalità di funzionamento della HPB Unit

Le riunioni cliniche multidisciplinari si svolgono di norma con cadenza settimanale (giovedì ore 14.00) presso la sala riunioni sita al primo piano edificio 6.

Il medico referente del paziente comunica la richiesta di discussione del caso clinico al coordinatore della HPB Unit tramite mail all'indirizzo: casemanager91@gmail.com attraverso opportuno modulo (Allegato 2). Il coordinatore della HPB Unit convoca il giorno precedente tutti i componenti della HPB Unit tramite e-mail, a cui è allegato l'ordine del giorno. Le riunioni sono eventualmente disdetta dal coordinatore della HPB Unit tramite e-mail.

Negli incontri della HPB Unit sono discussi i nuovi casi presentati dai “referenti medici” e viene valutata l'evoluzione clinica dei casi già precedentemente presi in carico dalla HPB Unit.

Viene, inoltre, stabilita l'eventuale convocazione per una successiva riunione, ordinaria o straordinaria, di altri specialisti e/o consulenti “no core”.

Il paziente viene informato della presa in carico multidisciplinare del suo percorso diagnostico-terapeutico.

Ogni riunione della HPB Unit esita nella redazione di una relazione clinica, questa documentazione sarà poi inserita in uno specifico raccoglitore.

L'esito della valutazione dovrà essere comunicato al paziente in un incontro apposito alla presenza del medico referente con gli eventuali altri specialisti individuati dalla HPB Unit.

I contenuti della relazione clinica e del piano di cura vengono di norma condivisi all'unanimità. La “certificazione” dell'avvenuta condivisione unanime del piano di cura viene evidenziata mediante l'apposizione di una firma da parte dei componenti del team presenti alla riunione.

Nella redazione del piano di cura si stabilisce chi sarà il referente del paziente nelle fasi successive del percorso diagnostico terapeutico. È possibile la partecipazione di più componenti del team nella fase di comunicazione al paziente delle decisioni della HPB Unit.

A cadenza annuale è indetta una riunione di tutti i componenti e consulenti della HPB Unit per discutere e verificare gli aspetti organizzativi della stessa e per effettuare audit sui dati raccolti.

Modalità di gestione schede PDTA e documentazione HPB Unit

Luogo di archiviazione: Studio medico Dr. Montalti Chirurgia Epatobiliare, Edificio 6 – 1° Piano – Policlinico Federico II Napoli.

Responsabile archiviazione schede: Data manager della HPB Unit Aziendale

Modalità di archiviazione: le schede di monitoraggio sono archiviate in ordine progressivo in base alla registrazione di ogni singolo caso in armadi dedicati.

METASTASI METACRONE E SINCRONE

Esistono diverse definizioni di CRLM sincrone. Sebbene, per definizione, tutte le metastasi siano sincrone (occulte o rilevabili alla diagnosi), la maggior parte delle definizioni include la rilevazione prima o dopo la diagnosi o la chirurgia del tumore primario, mentre alcune includono LM rilevate prima o in contemporanea alla diagnosi del tumore primario.

Le metastasi metacrone precoci sono considerate quelle rilevate entro 12 mesi dalla diagnosi o dalla chirurgia del tumore primario. Le metastasi metacrone tardive sono considerate quelle rilevate più di 12 mesi dopo la diagnosi o dalla chirurgia del tumore primitivo.

CRCLM sincrone ha una biologia del cancro meno favorevole e una sopravvivenza minore rispetto alle CRLM metacrone.

DIAGNOSI

La diagnosi di CRLM comprende esami radiologici (Allegato 1), di laboratorio ed istologici.

Diagnostica per immagini

Varie tecniche radiologiche vengono utilizzate per rilevare e caratterizzare i noduli epatici e valutarne la resecabilità. Tali tecniche includono:

- Ecografia (percutanea e intraoperatoria)
- Ecografia con mdc (percutanea e intraoperatoria)
- Tomografia computerizzata (CT) con mdc
- Risonanza magnetica (MRI) con eventuale mdc epatospecifico
- PET-CT con F18-FDG (fluorodesossiglucosio) e mdc

In linea generale, le CRLM sono più facili da identificare prima della chemioterapia e la risposta al trattamento aiuta nella caratterizzazione.

I migliori metodi per la stadiazione sono CT e MRI.

L'ecografia intraoperatoria con mezzo di contrasto migliora la sensibilità dell'ecografia per rilevare le CRLM, soprattutto in pazienti precedentemente sottoposti a chemioterapia.

La CT toraco-addominale è l'opzione migliore per la stadiazione iniziale.

La MRI è più sensibile della CT per le lesioni subcentimetriche del fegato e dopo chemioterapia neoadiuvante, in particolare in presenza di steatosi. La MRI deve essere eseguita quando la caratterizzazione è difficile (ad esempio quando ci sono molti piccoli noduli che includono sia lesioni metastatiche che benigne), in caso di fegato steatosico e nella valutazione preoperatoria.

La PET-CT è indicata principalmente nei pazienti con lesioni epatiche potenzialmente suscettibili di resezione chirurgica, al fine di definire l'estensione di malattia ed escludere la presenza di lesioni extraepatiche. È indicata inoltre nei pazienti con incremento dei markers sierici e sospetto di recidiva, in particolare quando le metodiche di primo livello siano risultate inconclusive.

Radiologia nella valutazione della risposta al trattamento non chirurgico

La valutazione della risposta ai trattamenti chemioterapici (con o senza agenti mirati) può essere giudicata sulla dimensione del tumore, cambiamenti morfologici non correlati alle dimensioni e attività metabolica. Il cambiamento delle dimensioni è un indicatore chiave della risposta, ma le limitazioni incontrate con i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST) hanno portato i ricercatori a esplorare misure alternative dell'impatto della chemioterapia sulle dimensioni del tumore e a definire nuovi parametri come precoce contrazione del tumore e profondità di risposta. È stato dimostrato che quando il trattamento include agenti biologici, come il bevacizumab, la dimensione è un cattivo predittore di outcome rispetto ai criteri morfologici non basati su dimensioni (Choi).

La PET-CT non è indicata di routine nella valutazione della risposta al trattamento. I dati metabolici ottenuti mediante PET-CT potrebbero tuttavia rivelarsi utili nei pazienti sottoposti a terapia con agenti biologici, in cui il solo criterio dimensionale non sembra essere un fattore predittivo sufficiente. Sono necessari tuttavia ulteriori studi per confermare l'utilità della PET-CT in questi pazienti.

Le seguenti informazioni dovrebbero essere fornite dal radiologo per valutare la risposta al trattamento basata sull'imaging CT o MRI:

- Risposta basata su criteri dimensionali (RECIST 1.1)
- Risposta basata su criteri densitometrici (Choi) o di diffusione in MRI (ADC).
- Risposta basata su criteri metabolici (PERCIST)
- Valutazione della steatosi e segni di ipertensione portale
- Valutazione del residuo epatico futuro previsto nell'ambientazione preoperatoria

La risposta del tumore alla terapia preoperatoria viene valutata utilizzando il grado di regressione tumorale e/o la risposta patologica (cellule tumorali vitali percentuali).

Laboratorio

Gli esami ematici che concorrono alla diagnosi di CRLM e ai fattori di rischio di recidiva includono:

- CEA
- CA 19-9
- Biopsia liquida. L'identificazione delle Circulating Tumor Cells (CTC) o del Circulating Tumor DNA (ct-DNA), può essere utile a supporto diagnostico e per il follow-up. L'identificazione delle CTC potrebbe consentire di individuare cloni tumorali diversi da quelli del tumore primario e con potenziale diversa sensibilità ai chemioterapici. Le CTC, inoltre, consentono in linea teorica di creare dei modelli tumorali ex-vivo su cui testare l'efficacia ai chemioterapici). Attualmente viene seguita solo nell'ambito di studi clinici.

Agobiopsia

La biopsia del nodulo del CRLM non è richiesta di routine per la diagnosi di CRLM, soprattutto per evitare seeding tumorali. Risulta invece indicata nel caso la radiologia e gli esami di laboratorio non portino ad una diagnosi attendibile.

Le modalità di esecuzione e refertazione della biopsia del nodulo epatico sono descritte nell'Allegato 7.

CRLM METACRONE

Vengono definite CRLM metacrone quelle diagnosticate dopo la diagnosi e il trattamento del tumore coloretale primitivo.

Alla prima presentazione clinica le CRLM metacrone si possono presentare resecabili, potenzialmente resecabili o non operabili. Il percorso di ognuna di queste presentazioni cliniche è descritto in Figura 1.

CRLM metacrone resecabili

Anche nei casi di CRLM resecabili alla prima presentazione, deve essere valutata l'eventuale indicazione a chemioterapia neoadiuvante in base ai fattori di rischio di recidiva di CRLM (Allegato 9).

CRLM metacrone potenzialmente resecabili

I pazienti in cui la capacità di ottenere una resezione R0 non è certa, vengono definiti potenzialmente resecabili. La causa della controindicazione relativa all'intervento chirurgico è la distribuzione bilaterale, l'elevata numerosità dei noduli, la vicinanza alle strutture vascolari e biliari, una insufficiente volumetria del fegato residuo e la presenza di epatopatia. In molti di questi pazienti, la loro malattia risulterà probabilmente non resecabile, mentre una proporzione non trascurabile potrà essere convertita, attraverso una serie di trattamenti di riduzione della massa tumorale (downstaging), a situazioni in cui la resezione è fattibile e indicata.

Le terapie indicate per convertire pazienti a resecabili da potenzialmente resecabili sono descritte nell'allegato 9.

CRLM non resecabili

Vengono definiti CRLM non operabili i pazienti con una diffusione intraepatica di noduli epatici, per numero, dimensione, infiltrazioni dei vasi e vie biliari, tali da giudicarli ad eccessivo rischio operatorio, anche successivamente a trattamenti medici.

Il trattamento dei pazienti deve essere visto come un continuum di cure in cui gli importanti obiettivi del trattamento sono: il prolungamento della sopravvivenza, cura, miglioramento dei sintomi correlati al tumore, rallentamento della progressione tumorale e/o il mantenimento della qualità della vita.

Nell'allegato 10 vengono descritti i trattamenti utili a migliorare sintomi, la qualità di vita e sopravvivenza.

CRLM SINCRONE

Vengono definite CRLM sincrone le metastasi epatiche rilevate precedentemente (o contemporaneamente) alla diagnosi del tumore coloretale.

Circa il 10% dei pazienti con carcinoma del retto si presenta alla diagnosi con malattia metastatica sincrone ed ha il fegato quale principale sito di metastasi. Nei particolari casi di malattia oligometastatica è possibile offrire al paziente un programma terapeutico che mira alla radicalità con conseguenti chances di guarigione.

L'obiettivo del trattamento è la chirurgia R0 sia a livello del primitivo che delle sedi metastatiche, potenzialmente associata a tassi di DFS a 5 anni che variano dal 30 al 50%

Il percorso terapeutico di questa categoria di pazienti è particolarmente complessa in quanto basata su diversi parametri, quali:

- Tumore del colon o del retto
- Presenza di tumore colo-rettale occludente o non occludente
- Performance status del paziente
- Presenza di CRLM operabili, potenzialmente operabili, inoperabili
- Indicazione a resezione epatica maggiore o minore
- Risposta alla chemioterapia
- Presenza di metastasi extraepatiche

La visione tradizionale della chirurgia del colon per i pazienti con CRLM sincrone consiste nel trattare il tumore primario per primo e aggiungere la chemioterapia adiuvante per ottenere la resecabilità delle metastasi epatiche o, in alternativa, ridimensionare il carico tumorale e ridurre l'estensione della resezione epatica. Questi obiettivi sono raggiunti in modo diverso nella chirurgia rettale in cui la radiochemioterapia neoadiuvante ha mostrato risultati migliori in termini di recidive locali e sopravvivenza a lungo termine.

Strategie chirurgiche

Possiamo distinguere quattro approcci principali nella chirurgia del cancro coloretale in stadio IV:

- Strategia classica (resezione coloretale e successivamente resezione epatica)
- Approccio simultaneo radicale (resezione epatica e coloretale in un tempo)
- Approccio ibrido con resezione colo-rettale e resezione epatica parziale
- Approcci 'Liver-first' o 'reverse strategy' (resezione epatica seguita in tempo differito da resezione coloretale)

Strategia classica

La strategia classica prevede un primo tempo di resezione coloretale, seguita da un secondo tempo, differito, di resezione epatica. Il vantaggio è quello di trattare inizialmente il tumore primitivo, ritenuto la causa di eventuali, ulteriori metastatizzazioni. Gli svantaggi sono che alcuni pazienti possono diventare non resecabili durante fra il primo e secondo step chirurgico. Le complicazioni possono ritardare ulteriormente il trattamento delle metastasi

L'aspetto concettuale più debole della strategia classica risiede nel non tener presente che in un paziente metastatico il cosiddetto "prognosis limiting site", cioè il sito che condiziona la prognosi, è proprio il fegato, che rappresenta dunque l'organo che andrebbe bersagliato in primis in un approccio multidisciplinare.

Approccio simultaneo radicale

Nell'approccio simultaneo radicale viene eseguita la resezione epatica contemporaneamente alla resezione colo-rettale. Questo tipo di approccio è però difficile da eseguire in caso di malattia metastatica estesa e può comportare un aumento di morbilità e mortalità a causa della concomitanza di interventi maggiori.

Approccio simultaneo con resezione colo-rettale e resezione epatica parziale (tecnica ibrida)

In caso di malattia epatica bilaterale non operabile con intento radicale (per fegato residuo insufficiente) è possibile eseguire una resezione epatica parziale al momento della colectomia (o resezione rettale), lasciando le rimanenti CRLM ad un secondo, successivo, intervento chirurgico, dopo rigenerazione epatica e trattamento sistemico.

Approccio liver first

L'approccio liver first (o "strategia inversa") è una procedura in due stadi, con resezione epatica iniziale seguita da chirurgia coloretale.

La "strategia inversa" è stata sviluppata per superare il problema delle strategie tradizionali in cui alcuni pazienti non potevano completare il piano terapeutico (resezione epatica). Pertanto i principali vantaggi dell'approccio Liver First è di ottenere la reseccabilità in quei pazienti in cui in attesa di resezione epatica a causa dei possibili danni della chemioterapia al parenchima epatico (che comporta un aumentato rischio di insufficienza epatica) o alla progressione tumorale che può rendere il paziente non più reseccabile.

L'approccio liver first è indicato particolarmente indicato per il cancro del retto, a causa della elevata incidenza documentata di recidiva locale in pazienti non sottoposti a radiochemioterapia neoadiuvante. I vantaggi teorici di questa strategia includono il trattamento immediato del sito prognosticamente più importante (il fegato), evitando il ritardo legato ai tempi della chemioterapia connessi alla morbidità della resezione primaria del tumore e potendo eseguire un'adeguata radioterapia del retto (Allegato 11) dopo la resezione epatica e prima della resezione rettale.

I limiti di tale procedura sono l'assenza di reali criteri di selezione e l'assenza di risultati di letteratura comprovati.

In linea generale le principali raccomandazioni del percorso per metastasi epatiche da tumore del retto sono le seguenti:

Primitivo reseccabile con metastasi reseccabili

- Stima del rischio (Allegato 8) con possibile chirurgia upfront su primitivo e metastasi
- Chemioterapia con FOLFOX perioperatoria (3 mesi pre e 3 mesi post chirurgia)
- Radioterapia short-course o chemioradioterapia sul primitivo
- Indicazione e timing chemioterapia, radioterapia e chirurgia

Per primitivo reseccabile si intende una neoplasia da T1 a T4a, anche con positività linfonodale (N+). Il quadro oligometastatico deve presentare un basso livello di difficoltà tecnica di reseccabilità e la strategia deve essere supportata da una adeguata valutazione del rischio oncologico (Allegato 8). La scelta della chirurgia in prima istanza senza nessun trattamento preoperatorio dovrebbe essere riservata solo ai pazienti con score prognostici particolarmente favorevoli, limitato numero di localizzazioni epatiche e senza altri fattori prognostici negativi. In presenza di superamento della parete rettale e/o coinvolgimento linfonodale, la rimozione del tumore primitivo dovrebbe essere preceduta da un trattamento radioterapico per ridurre il rischio di recidiva locale. La radioterapia short-course viene generalmente utilizzata per la minor durata che favorisce l'integrazione con il trattamento chemioterapico e chirurgico delle metastasi epatiche. Un trattamento chemio-radioterapico a frazionamento convenzionale viene generalmente riservato ai pazienti con CRLM positivo o con tumori bassi dove sia ancora possibile eseguire una chirurgia di preservazione sfinteriale o rectum-sparing.

Primitivo non reseccabile con metastasi reseccabili

- I. Chemioradioterapia sul primitivo o chemioterapia seguita da chemioradio sul primitivo
- II. +/- Chirurgia su primitivo e metastasi se è perseguibile resezione R0

L'obiettivo iniziale è il controllo della malattia pelvica con potenziale successiva resezione R0 sia delle metastasi che del primitivo stesso.

Un trattamento chemio-radioterapico, preceduto da un'eventuale chemioterapia di induzione, consente la conversione a resecabilità del primitivo in un'elevata percentuale di casi. La chemioterapia upfront per 2-3 mesi è consigliata e dopo rivalutazione si può considerare un trattamento chemioradioterapico sul primitivo per ottenere downsizing e condurre a resezione.

Primitivo resecabile con metastasi non resecabili

- I. Chemioterapia
- II. +/- RT se sintomatico
- III. +/- Chirurgia sul primitivo se metastasi controllate
- IV. +/- Resezione metastasi se ricondotte a resecabilità

Il primo obiettivo è il controllo della malattia sistemica con un regime chemioterapico modulato sulla possibilità di ottenere conversione a resecabilità epatica, sulla necessità di ottenere rapido shrinkage in caso di incipiente insufficienza epatica e, nel caso di malattia indolente, controllare la progressione.

Non è generalmente indicata la resezione del retto upfront in questo setting ad eccezione di sintomatologia conclamata (sanguinamento e subocclusione/occlusione). Una palliazione temporanea può essere ottenuta con radioterapia a scopo emostatico o antalgico o con l'utilizzo di stent ma generalmente la chemioterapia sistemica porta anche ad un beneficio sintomatico sul primitivo. In caso di risposta o stabilizzazione della malattia sistemica si può eseguire un trattamento chirurgico sul primitivo preceduto da radioterapia short-course o un trattamento chemioradioterapico a scopo esclusivo.

Primitivo non resecabile con metastasi non resecabili

- I. Chemioterapia
- II. +/- RT se sintomatico
- III. +/- Chirurgia sul primitivo se metastasi controllate
- IV. +/- Resezione metastasi se ricondotte a resecabilità e chirurgia su primitivo se possibile R0

In questo quadro clinico prognosticamente sfavorevole si pone indicazione alla migliore terapia sistemica eventualmente da integrare con radioterapia o chemioradioterapia per il controllo locale del T. La resezione del primitivo può essere presa in considerazione in caso di risposta o buona stabilizzazione delle metastasi epatiche.

Qualora i trattamenti medici sistemici e locali convertissero il quadro da non-resecabile a resecabile sulle metastasi o sul T si rimanda agli scenari trattati in precedenza.

Per i pazienti con malattia non resecabile, le terapie a nostra disposizione avranno l'obiettivo della migliore qualità di vita e della sopravvivenza. In caso di malattia asintomatica, l'approccio chirurgico a livello della neoplasia primitiva risulta essere gravato da un elevato tasso di complicanze senza un reale beneficio mentre nel caso invece di malattia caratterizzata da sintomatologia subocclusiva, l'utilizzo di stent endoscopici (in particolare nei casi di neoplasia situata a livello del retto medio-alto) o l'esecuzione di una colostomia terminale possono essere approcci da valutare per preservare la qualità di vita del paziente.

Anche al paziente non suscettibile di trattamento attivo oncologico, radioterapico e chirurgico deve essere offerto il miglior percorso di palliazione e supporto con riferimento ad una struttura di cure palliative.

In presenza di CRLM sincrone operabili, che prevedono una epatectomia maggiore, i vari tipi di resezione possibili vengono valutati in base al "carico tumorale" del tumore colo-rettali (CR +/-) e delle CRLM (L+/-).

CRLM CON METASTASI EXTRAEPATICHE

I pazienti con CRLM e ulteriori metastasi extraepatiche possono essere valutati per resezione epatica includono:

- Metastasi polmonari ablabili/resecabili
- Metastasi spleniche resecabili
- Recidiva colo-rettale resecabile
- Invasione locale per contiguità di metastasi epatiche resecabili (es. diaframma, surrene)

Controindicazioni a resezione epatica includono malattie extraepatiche non controllabili, quali:

- Tumore colo-rettale non trattabile
- Metastasi polmonari diffuse
- Recidive peri-anastomotiche colo-rettali non radicalmente resecabili
- Carcinosi peritoneale (valutare chemioipertermia)
- Disseminazione linfonodale retroperitoneale, mediastinica o periportale
- Metastasi ossee o del sistema nervoso centrale

TERAPIE

CHIRURGIA

I pazienti che risultano avere una indicazione chirurgica decisa al meeting multidisciplinare, completano gli esami di screening (Allegato 3). Al fine di ottenere il migliore recupero funzionale postoperatorio, viene applicato il protocollo ERAS ("Enhanced Recovery After Surgery", Allegato 5).

Gli interventi di resezione epatica possono essere eseguiti con tecnica a cielo aperto (open), laparoscopica e laparoscopica robot-assistita.

Le controindicazioni assolute a qualsiasi approccio chirurgico sono:

- Infezioni maggiori extra-epatiche in atto (fino alla eventuale alla risoluzione clinica dell'evento infettivo)
- Severa patologia cardiologica
- Severa patologia respiratoria
- Severa patologia neurologica
- Patologia neuropsichiatrica in atto su giudizio concordato con lo specialista psichiatra
- Dimostrazione di non compliance in seguito ad analisi e giudizio collegiale
- Pazienti con ipertensione polmonare che non rispondono a terapia medica con vasodilatatori polmonari e mPAPs>35 mmHg o con sola ipertensione polmonare e mPAPs>50 mmHg

Controindicazioni relative:

- Malattia neoplastica extraepatica (da considerare singolarmente)
- Tossicodipendenza attiva

Resezioni epatiche open

Le indicazioni a resezioni epatiche open sono tutti i pazienti con CRLM operabili.

Vengono considerate controindicazioni relative all'approccio open i pazienti con indicazione a resezioni epatiche laparoscopiche/robotiche.

Resezione epatiche laparoscopiche

Tutti i pazienti devono essere valutati per resezioni epatiche laparoscopiche.

Le principali controindicazioni relative all'approccio laparoscopico sono:

- Necessità di ricostruzioni vascolari
- Diametro nodulo principale >10 cm
- Compressione cavale estesa
- Pregresse resezioni epatiche multiple
- Controindicazioni anestesilogiche al pneumoperitoneo

Resezione epatiche robot-assistite

Sono indicati a resezione epatica robotica, la stessa categoria di pazienti indicati per l'approccio laparoscopico ma con un grado di difficoltà superiore, quali una ricostruzione vascolare o lesioni a rischio di resezioni R1 con l'approccio laparoscopico convenzionale.

Strategie per incrementare il FLR

In caso di programmate epatectomie maggiori (tipicamente epatectomia destra allargata al IV segmento) occorre eseguire volumetria su esame CT del FLR. Generalmente, il FLR deve essere almeno il 20% del volume totale stimato del fegato in caso di parenchima epatico normale, 30-60% nei fegati sottoposti a chemioterapia, steatosi o epatite e 40-70% in presenza di cirrosi.

In caso di FLR insufficiente occorre eseguire strategie per indurre ipertrofia del FLR fino al raggiungimento di sufficiente massa epatica quali:

- Embolizzazione ramo destro della vena porta
- Legatura del ramo destro della vena porta (in caso di CRLM sincrone, durante l'intervento colo-rettale)
- Resezione in due tempi ALPPS

Chirurgia del tumore primitivo

Tumore del colon

La chirurgia del cancro del colon, è basata sulla colectomia con la rimozione in blocco dei linfonodi locoregionali. L'estensione della colectomia è basata sulla localizzazione del tumore (emicolectomia destra, destra allargata, emicolectomia sinistra, colectomia subtotale etc). Una linfectomia completa dovrebbe comprendere i linfonodi centrali, asportabile mediante legatura alta dei penduncoli vascolari che "nutrono" il tumore. I linfonodi sospetti, al di fuori del campo di resezione, dovrebbero comunque essere biopsizzati o rimossi per consentire una stadiazione completa. Linfonodi metastatici non asportati sono indicatori di una resezione incompleta (R2).

I principi fondamentali di una chirurgia del colon di buona qualità sono: il rispetto di adeguati margini di resezione (10 cm a monte e 5 a valle), la escissione completa del mesocolon (CME, complete mesocolic excision), con rispetto dell'integrità della fascia mesocolica anteriore e posteriore; legatura vascolare centrale; asportazione di almeno 12 linfonodi per consentire una stadiazione patologica adeguata.

Chirurgia laparoscopica/robotica del colon

I dati provenienti da almeno cinque grandi studi multicentrici randomizzati (COST, COLOR, CLASSIC, Barcelona, Corean), hanno dimostrato l'equivalenza oncologica della chirurgia laparoscopica rispetto alla open nel trattamento del cancro del colon (con esclusione dei T4). I risultati a lungo termine in termini di sopravvivenza libera da malattia (DFS, disease free survival), di sopravvivenza globale (OS, overall survival), di recidiva locale e a distanza non hanno dimostrato differenza tra i due approcci.

Alla luce dei noti vantaggi a breve termine della chirurgia laparoscopica (miglior cosmesi, riduzione delle complicanze di ferita, riduzione del dolore postoperatorio, più veloce ricovero e dimissione), la chirurgia laparoscopica è da considerarsi come l'approccio preferibile nel trattamento del cancro del colon, ovviamente nelle mani di chirurghi esperti nella tecnica.

Discorso analogo vale per la chirurgia robotica, laddove il problema dei costi e del profilo costo/beneficio è ancora oggetto di discussione,

Cancro del retto

La chirurgia del tumore primitivo, può giovare di diverse opzioni, dagli approcci transanali a quelli transaddominali, includenti la "Resezione Anteriore del Retto" con Total Mesorectal Excision (TME) ed anastomosi coloanale o l'Amputazione addomino-perineale.

Escissione locale transanale

Questo tipo di trattamento è raramente indicato nei casi di tumori metastatici. Questo tipo di chirurgia, infatti, è indicata solo in alcuni casi selezionati di tumori T1, N0 e con altri fattori di prognosi positiva (i cosiddetti tumori "low risk"). Tali fattori di "buona prognosi" sono: infiltrazione solo superficiale della sottomucosa (sm1), buona differenziazione tumorale (G1), assenza di infiltrazione linfovaskolare (LVI-), dimensioni ridotte del tumore (generalmente < 3 cm o interessanti meno del 30% della circonferenza del viscere). I tumori con queste caratteristiche hanno un basso rischio di metastatizzazione linfonodale al mesoretto e, pertanto, un trattamento locale senza escissione totale del mesoretto può essere sufficiente. Lo scopo di un trattamento locale deve essere sempre quello di ottenere una escissione della lesione a tutto spessore ("full thickness"), in modo che l'intervento rappresenti una sorta di "total biopsy" su cui l'anatomopatologo potrà fornire i criteri di prognosi sopra menzionati e, di conseguenza, stabilire l'adeguatezza o meno del trattamento. Quando tali criteri non sono rispettati, si porrà indicazione all'intervento chirurgico di salvataggio tradizionale, che andrebbe eseguito entro 60 giorni per non inficiare la prognosi.

Le tecniche di escissione locale utilizzabili sono diverse: l'escissione locale transanale classica (intervento di Parks) è oggi prevalentemente delegata al trattamento dei tumori molto bassi, a ridosso della linea dentata; più frequentemente si fa invece oggi utilizzo delle metodiche definite TEM e TAMIS. La TEM (Transanal Endoscopic Microsurgery) e la TAMIS (Transanal Minimally Invasive surgery) consistono entrambe nell'induzione di un pneumoretto e nell'esecuzione dell'intervento con tecniche mutuata dalla chirurgia laparoscopica; nel caso della TEM si utilizza uno strumentario dedicato con un proctoscopio operatore disegnato ad hoc (strumentario di Buess), nel caso della TAMIS si utilizza, invece, un device transanale simile ad un single-port e, per il resto, tutti gli strumenti sono quelli della laparoscopia convenzionale.

I vantaggi di questi trattamenti locali risiedono in una minore morbidità

Sono oggi disponibili alcuni dati (incluso un trial randomizzato ed uno studio multicentrico di fase II), che prospettano l'appropriatezza oncologica dell'escissione locale nei tumori T2N0 dopo radiochemioterapia neoadiuvante e numerosi studi sono in corso riguardanti l'appropriatezza oncologica dell'escissione locale nei cancri localmente avanzati che, dopo radiochemio neoadiuvante, abbiano avuto un downstaging e downsizing significativi. Questi dati, come quelli che riguardano il "watch and wait" (cioè un approccio non operatorio) nei cancri che abbiano avuto una regressione totale dopo trattamento neoadiuvante, richiedono ulteriori validazioni cliniche e sono attualmente da considerarsi al di fuori dei protocolli standard.

Resezione Transaddominale (Total Mesorectal Excision)

La Total Mesorectal Excision (TME) è l'aspetto cruciale della resezione anteriore del retto per via addominale; la tecnica consiste nell'escissione in blocco con dissezione tagliente del retto con il suo mesoretto, cioè il tessuto cellulo-adiposo-linfatico che lo circonda, rispettando altresì l'integrità della fascia mesoretale, che corrisponde al foglietto viscerale della fascia endopelvica.

Nei tumori "localmente avanzati", stadiati cioè preoperatoriamente come T3-T4/N+ (alla MRI pelvica e/o ecografia transrettale 3D), la TME deve essere preceduta dalla radiochemioterapia neoadiuvante: questo

approccio (CRT neoadiuvante + TME) si è dimostrato in grado di ridurre in maniera significativa le recidive locali.

È bene precisare che questo approccio è valido per i tumori del “retto medio-inferiore”, cioè quelli extraperitoneali. I tumori del retto alto si comportano invece più similmente al cancro del colon e per essi in genere è ritenuta valida la tecnica della PME (Partial Mesorectal Excision), avendo cura di sezionare il mesoretto in maniera perpendicolare (non cilindrica) a 4-5 cm dal tumore, laddove per un tumore del retto medio-inferiore un margine di 2 cm è considerato sufficiente. L'intervento è completato dal confezionamento di una anastomosi colo-ale o coloretale bassa, che nella maggior parte dei casi verrà “protetta” da una ileostomia derivativa, che resterà in sede per almeno 6-8 settimane.

Quando il tumore coinvolge direttamente il piano degli elevatori e/o gli sfinteri anali o quando non è possibile ottenere un margine distale sano di almeno 2 cm, l'alternativa è allora l'amputazione addomino-perineale, in cui la TME viene completata per via perineale con l'amputazione “cilindrica” dell'ano in blocco con il piano degli elevatori e successiva colostomia terminale definitiva.

Per quanto riguarda il drenaggio linfatico, i tumori più distali tendono ad avere un drenaggio linfonodale non solo “verticale” (cioè nel contesto del mesoretto e del peduncolo dell'arteria mesenterica inferiore), ma anche “laterale”, verso i linfonodi pelvici laterali, la cui escissione non è routinaria non è raccomandata. Fanno eccezione i tumori che mostrano, alla MRI preoperatoria, infiltrazione della fascia mesorettale o linfonodi positivi della parete laterale pelvica; in questo caso può essere indicato l'intervento “beyond the TME plane”, comprendente l'asportazione della fascia endopelvica con associata linfoadenectomia.

Dal punto di vista vascolare, una buona linfoectomia richiede una legatura all'origine del peduncolo dell'arteria mesenterica inferiore.

Criteri anatomo-patologici di una chirurgia rettale di buona qualità includono: l'integrità della fascia mesorettale; la presenza di un margine di resezione circonfenziale (CRM) negativo; l'asportazione di almeno 12 linfonodi.

Chirurgia laparoscopica/robotica del retto

Esistono ormai numerosi studi randomizzati (COLOR II, CLASSIC, COREAN) che hanno dimostrato la sicurezza oncologica della chirurgia laparoscopica in termini di recidiva locale, sopravvivenza libera da malattia e sopravvivenza globale.

Esistono, in realtà anche alcuni studi (i più noti sono l'ACOSOG Z6051 e l'ALaCaRT) che hanno fallito nel dimostrare la “non-inferiorità” della chirurgia laparoscopica del retto rispetto a quella open per quanto riguarda la “qualità della TME” in termini di completezza della TME, ed integrità del margine distale e circonfenziale.

In considerazione dei noti benefici a breve termine della chirurgia laparoscopica e dei dati a disposizione, la chirurgia laparoscopica del retto è da raccomandare come approccio preferibile in centri ad alto volume, nelle mani di chirurghi esperti nella tecnica.

Le medesime considerazioni possono essere estese alla chirurgia Robotica del retto, per la quale anche la valutazione dei costi/benefici rispetto alla laparoscopica è attualmente oggetto di dibattito.

CHEMIOTERAPIA

Nel paziente affetto da neoplasia del colon-retto con metastasi epatiche gli standard di cura chemioterapici sono differenti per ogni fase del percorso terapeutico, con riferimento alle condizioni cliniche del paziente (performance status, età, comorbidità), all'obiettivo del trattamento (adiuvante, perioperatorio, di conversione, palliativo), alle caratteristiche istologiche e biomolecolari del tumore (es. stato mutazionale KRAS, NRAS, BRAF), alla eventuale presenza di malattia extraepatica, alla linea di terapia (prima o successive, eventuale precedente chemioterapia adjuvante).

Con riferimento alla figura X (Mappa degli episodi), definiamo:

- Chemioterapia di conversione: trattamento eseguito nei casi “potenzialmente operabili” allo scopo di ridurre la malattia metastatica al fegato e renderla, quindi, reseccabile, con schemi dotati di una elevata

percentuale di risposte obiettive. A tal fine sono preferibilmente da utilizzare doppiette di chemioterapici (fluoropirimidina + irinotecano/oxaliplatino) + farmaco biologico (anti-EGFR da preferire, nei pazienti RAS/BRAF wild type) o la tripletta (fluoropirimidina + irinotecano + oxaliplatino) +/- farmaco biologico

- Chemioterapia peri-operatoria: trattamento adottato nei casi tecnicamente “operabili”, allo scopo di ridurre il rischio di recidiva al fegato o in altri organi, eseguito in parte (2-3 mesi) prima della resezione epatica e in parte (2-3 mesi) dopo. L’unico schema validato con questo obiettivo è l’associazione di fluoropirimidina + oxaliplatino (FOLFOX o XELOX)
- Chemioterapia adiuvante: trattamento adottato nei casi tecnicamente “operabili”, allo scopo di ridurre il rischio di recidiva al fegato o in altri organi, eseguito dopo la resezione epatica. Non esiste un trattamento “standard” validato per questa indicazione, può essere utilizzata la fluoropirimidina da sola o in associazione all’oxaliplatino
- Chemioterapia palliativa: trattamento adottato nei casi di malattia metastatica polidistrettuale e/o “non resecabile”, allo scopo di migliorare la qualità di vita, prolungare la sopravvivenza, ridurre la sintomatologia legata alla malattia, ritardare la progressione della malattia. Attualmente, nel paziente che mantiene buone condizioni generali, è codificata la possibilità di somministrare almeno 4 linee successive di terapia: in prima e seconda linea è preferibile la scelta di doppiette (fluoropirimidina + irinotecano/oxaliplatino) in associazione a farmaco biologico o la tripletta (fluoropirimidina + irinotecano + oxaliplatino) in associazione a bevacizumab; nel paziente anziano o con comorbidità la scelta può essere la fluoropirimidina in monoterapia con bevacizumab. In terza e quarta linea la scelta terapeutica ricade sulla monoterapia con trifluridina/tipiracil o regorafenib.

L’allegato 9 riporta i principali protocolli chemioterapici utilizzabili nelle varie fasi del PDTA.

TERAPIE LOCOREGIONALI

Le terapie loco-regionali sono indicate per pazienti suscettibili di chirurgia resettiva ma che per varie ragioni non possono essere operati, (per età, basso performance status, rifiuto del paziente all’intervento) oppure in pazienti con intolleranza e/o mancata risposta alla chemioterapia.

Le terapie loco-regionali consentono brevi intervalli liberi dalla chemioterapia e prolungano il periodo di non trattamento tra le diverse linee di chemioterapia.

Negli ultimi anni le terapie locoregionali sono state utilizzate in pazienti con CRLM non resecabile alla diagnosi, nelle recidive ed in presenza di malattia epatica multifocale.

Le terapie locoregionali vengono divise in:

- Terapie Ablative
- Terapie intra-arteriose

Terapie Ablative

Le Terapie Ablative si basano su varie tecniche di ablazione: radiofrequenza (RFA), microonde (MWA) e radioterapia a fascio esterno (EBRT).

Le tecniche ablative sono in genere riservate per i pazienti con malattia confinata al fegato, con non più di tre lesioni che non dovrebbero superare i 3 cm di diametro massimo.

L’RFA è la tecnica maggiormente utilizzata ed è basata sulla somministrazione diretta intraliesionale (per via percutanea imaging-guidata oppure in corso di intervento chirurgico), attraverso un ago-antenna, di una radiofrequenza ad alta energia che consente l’applicazione di temperature elevate che “bruciano” la lesione con una tossicità minima (<1%) nel tessuto epatico circostante. L’RFA non è indicata sia per lesioni in stretta vicinanza con i vasi sanguigni perché questi generano un “effetto dissipatore di calore” con un elevato rischio di recidive che per lesioni subglissoniane e peridiaframmatiche a causa dell’alto rischio che una lesione di tali strutture possa determinare peritonite e problematiche respiratorie severe.

La MWA non utilizza onde a radiofrequenza ma microonde ovvero onde ad alta frequenza che sempre tramite un ago-elettrodo inserito all'interno della lesione determinano coagulazione con necrosi dei tessuti limitrofi. In genere la durata del trattamento è minore con necrosi più intensa. I dati disponibili su questo metodo mostrano comunque un tasso di recidiva locale elevato sebbene le microonde sia meno influenzate dalla vicinanza con strutture vascolari e superficiali.

Miglioramenti dei metodi di imaging hanno aumentato l'uso di EBRT che, tuttavia, ha una efficacia terapeutica bassa e frequente tossicità.

Terapie intra-arteriose

Le Terapie intra-arteriose sono suddivise in: terapia infusiva (HAI), terapia embolizzante (TAE), chemioembolizzazione (TACE) e radioembolizzazione (TARE).

In tutti i casi si esegue un accesso arterioso percutaneo e si posiziona un catetere nel segmento arterioso epatico afferente alla/e lesione/i da trattare. Il razionale di tale approccio è legato all'inversione del fisiologico apporto ematico che in genere, le metastasi, così come gli epatocarcinomi, presentano con una netta prevalenza della perfusione arteriosa (>70%) rispetto a quella portale (<30%). Nel caso in cui le metastasi non mostrassero un significativo incremento della vascolarizzazione arteriosa tali tecniche non sono indicate.

In genere queste tecniche trovano indicazione nei pazienti con lesioni non resecabili, in caso di fallimento o in associazione alla chemioterapia ed in presenza di malattia limitata al fegato con più di tre focolai oppure in lesioni superiori ai 3-5 cm. Spesso è possibile utilizzare sia tecniche ablative che intra-arteriose in associazione.

La controindicazione assoluta a qualsiasi terapia intra-arteriosa è rappresentata dalla trombosi portale, infatti soprattutto in caso di TAE, TACE e TARE il rischio di infarto epatico sarebbe elevatissimo.

L'**infusione intrarteriosa epatica (HAI)** ha il vantaggio di minimizzare sia la tossicità sistemica, perché si utilizzano dosaggi relativamente minori, che epatica diretta, poiché gli agenti chemioterapici vengono iniettati direttamente nell'arteria afferente al tumore. I potenziali rischi di questo metodo sono le complicazioni relative al posizionamento del catetere e della pompa, o complicazioni come la sclerosi biliare, epatotossicità e tossicità sistemica.

I migliori risultati relativi alla sopravvivenza e ai tassi di risposta sono ottenuti con HAI a base di floxuridina. Il confronto dell'OS tra terapia HAI e terapia sistemica da sola (15.9 mesi contro 12.4 mesi) non mostra alcuna differenza significativa, tuttavia, è stato osservato un ottimo tasso di risposta a favore di HAI (43% vs 18%).

La **terapia embolizzante (TAE)** viene in genere eseguita mediante l'infusione nell'arteria afferente alla lesione da trattare di materiale embolizzante in genere di natura plastica (PVA) di varie dimensioni che occlude le arteriole di pari calibro bloccando completamente l'afflusso ematico alla metastasi così da determinarne la necrosi. Se è vero che tale approccio per gli HCC ha mostrato, in alcuni studi, tassi di successo sovrapponibili alla TACE, ciò non è dimostrato per le metastasi. Pertanto il suo impiego in tale patologia appare a tutt'oggi poco utilizzato.

La **chemioembolizzazione transarteriosa (TACE)** è sempre più utilizzata per CRLM non resecabili, migliorando la sopravvivenza e la risposta tumorale alle chemioterapie associate. La TACE è indicato per come terapia di terza linea e consente il raggiungimento di importanti risultati palliativi.

Esistono due tecniche di TACE ovvero la Conventional (C-TACE) e quella che impiega microsferi a rilascio di farmaco prolungato (DEB-TACE). La C-TACE viene eseguita emulsionando il chemioterapico con del mezzo di contrasto liposolubile (LIPIODOL) che si fissa nelle lesioni metastatiche portando con sé il farmaco; l'embolizzazione che segue questa chemioinfusione serve a bloccare l'afflusso arterioso ed a determinare ipossia intralesionale che a sua volta aumenta l'efficacia del chemioterapico. La DEB-TACE non impiega Lipiodol ma il chemioterapico viene preventivamente caricato (mediante legame ionico) su delle particelle embolizzati; una volta raggiunta l'arteria target tali particelle vengono iniettate andando ad occludere i rami arteriosi intralesionali, cedendo gradatamente il chemioterapico. In genere la C-TACE viene ancora preferita nella malattia multifocale o in caso di trattamenti lobari; la DEB-TACE al contrario viene preferita in caso sia possibile un cateterismo molto selettivo anche di più lesioni. Questa modalità consente di rilasciare il farmaco in modo

controllato e prolungato riducendone la diffusione sistemica ed aumentandone la concentrazione intratumorale.

La **TACE con irinotecan (DEBIRI)** fornisce un rilascio lento e controllato del farmaco, che può teoricamente tradursi in un maggiore effetto anti-neoplastico nelle lesioni bersaglio. DEBIRI ha dimostrato di avere una buona efficacia nella CRLM e può potenzialmente essere un'alternativa equivalente alla radioembolizzazione o può essere utilizzato come alternativa in pazienti con controindicazioni alla radioembolizzazione come lo shunt polmonare grave non risolto da blanda embolizzazione o riduzione della dose. Rapporti recenti mostrano che DEBIRI per il trattamento delle CRLM è efficace, fattibile e ha effetti collaterali limitati.

La **radioembolizzazione (TARE)** è una procedura interventistica che prevede l'iniezione di microsferi (in resina o in vetro) di Itrio 90 direttamente nell'arteria epatica, consentendo al radiocomposto di raggiungere in maniera selettiva il letto capillare delle lesioni. L'ittrio-90 è un radioisotopo beta emittente, le cui caratteristiche fisiche consentono di ottenere un effetto terapeutico localizzato, con relativo risparmio dei tessuti circostanti. Il trattamento è indicato in 3^a linea (e successive) nei pazienti refrattari alla chemioterapia, con interessamento esclusivo o prevalente del fegato. Alcuni studi hanno valutato la possibilità di utilizzare la radioembolizzazione durante la prima linea di trattamento in associazione alla chemioterapia, e sebbene sia stato osservato un beneficio in termini di risposta tumorale, un effetto significativo sulla sopravvivenza non è stato dimostrato e al momento la radioembolizzazione non trova indicazione in questi pazienti.

Radioterapia stereotassica

La radioterapia stereotassica corporea (SBRT, Stereotactic Body Radiation Therapy) è una tecnica radioterapica non invasiva locale, che eroga alte dosi di radiazioni direttamente sul volume tumorale con estrema accuratezza e precisione, provocandone la morte cellulare, risparmiando il tessuto epatico circostante.

La radioterapia a fasci esterni per il trattamento delle metastasi epatiche è stata storicamente limitata dalla ridotta tolleranza del parenchima epatico. Tuttavia, SBRT consente il trattamento di tumori piccoli o moderatamente grandi in una singola dose o in poche frazioni di dose, riducendo al minimo la tossicità del tessuto normale. Una recente revisione sistematica ha analizzato un totale di 656 pazienti con CRC con fegato oligometastatico (1-2 lesioni in quasi tutti i casi) di circa 3 cm, generalmente pre-trattati con almeno una o due linee di precedenti terapie sistemiche, con un follow mediano di due anni. Il controllo locale delle lesioni è risultato del 67% ad un anno e del 59,3% a due anni di follow-up.

Tale tecnica viene eseguita in regime ambulatoriale e non richiede alcun tipo di anestesia, generalmente un ciclo è composto da 1 a 6 sedute.

ISTOLOGIA

Il ruolo della istologia del pezzo operatorio nella gestione di CRLM, è fondamentale per:

- Diagnosticare il tipo specifico di tumore
- Valutare la completezza della resezione
- Determinare la risposta alla chemioterapia preoperatoria
- Definire il comportamento del tumore in termini di invasione linfovascolare

Il tipo di risposta alla chemioterapia orienta verso il miglior percorso terapeutico.

Il grado di risposta patologica del tumore alla chemioterapia (indice di regressione basato su necrosi e fibrosi) è usato come marker surrogato dell'efficacia della chemioterapia e del comportamento biologico del tumore, della recidiva e dei risultati di sopravvivenza. Una risposta patologica completa è riportata solo nel 10% circa dei casi.

L'istologia può identificare gli effetti avversi della chemioterapia, come il danno sinusoidale associato alla chemioterapia (Sinusoidal obstruction syndrome-SOS) o la steatoepatite.

Il grado di regressione tumorale, la percentuale di cellule tumorali vitali e lo spessore del bordo periferico del tumore sono stati tutti usati per valutare la risposta ai trattamenti chemioterapici e sono indici prognostici (tranne lo spessore del bordo periferico).

I margini di resezione sicuri sono un obiettivo della terapia chirurgica e la maggior parte degli studi indica un margine minimo di 1 mm. Le micrometastasi intraepatiche sono visibili solo al microscopio e rappresentano l'invasione tumorale dei sinusoidi, della vena porta, della vena epatica e dei dotti linfatici e biliari. Le micrometastasi sono separate da CRCLM da un bordo sottile del parenchima normale. La loro incidenza e distanza dal tumore sembrano aumentare con le dimensioni di CRLM, ma di solito si trovano entro 1 cm di CRLM. Le micrometastasi sono state rilevate meno frequentemente in pazienti sottoposti a chemioterapia preoperatoria (25%) rispetto ai pazienti non trattati (60%), ma la chemioterapia preoperatoria non riduce significativamente la distribuzione di micrometastasi.

Diversi studi hanno dimostrato che le micrometastasi hanno un impatto negativo sulla recidiva locale.

Nell'allegato 7, vengono riportati i parametri che devono essere riportati nella refertazione istologica

TRATTAMENTO DEL TESSUTO

Il campione va valutato macroscopicamente, quindi sia in caso di agobiopsia che di campione chirurgico deve essere previsto un prelievo da congelare ed uno per l'esame ultrastrutturale; il restante tessuto va fissato in formalina neutra tamponata al 10%; la fissazione non deve superare le 48h; il tessuto sarà colorato con tecniche di immunohistochimica soprattutto con tutti gli anticorpi atti a porre diagnosi di neoplasia primitiva e/o secondaria: Hep-par, Citocheratine 7,19,20, CEA, CD10, CD34, Glypican3/HSP70, Arginasi, eventualmente i marcatori neuroendocrini e tutti i marcatori atti a porre una corretta diagnosi; inoltre, se reputato opportuno, anche con marcatori per antigeni virali, ubiquitina, alfa1-antripsina (per valutazione di patologie coesistenti e/o causali della neoplasia); devono essere previste tecniche di istochimica (Ematossilina-Eosina, Impregnazione Argentica, PAS diastasi, tricromica e Pearls per il pigmento emosiderinico) per la valutazione del tessuto epatico non neoplastico.

La microscopia elettronica potrebbe essere utile in caso di sospetto di malattia metabolica e/o di malattia da accumulo. Stabilita la diagnosi di primitività colica, va effettuata indagine immunohistochimica per la valutazione delle proteine del Mismatch Repair (MMR).

Un patologo esperto selezionerà la parte di tessuto più adatta su cui effettuare tutte le tecniche

BIOLOGIA MOLECOLARE

Nella gestione clinica dei pazienti affetti da CRLM metastatico le indagini molecolari consentono di valutare sia biomarcatori prognostici sia biomarcatori predittivi di risposta a terapie target. I campioni biologici fissati in formalina ed inclusi in paraffina rappresentano il materiale di elezione per l'esecuzione delle indagini molecolari. L'analisi mutazionale dei geni RAS (KRAS ed NRAS) deve essere effettuata nei pazienti per i quali è indicato un trattamento in I linea o in linee successive con un regime di terapia contenente un anticorpo monoclonale anti-EGFR (cetuximab, panitumumab). L'utilizzo del farmaco è indicato nei pazienti che non presentano mutazioni (wild type) nei codoni 12, 13, 59, 61, 117, 146 di KRAS ed NRAS.

Nei casi in cui l'indagine immunohistochimica per le proteine del Mismatch Repair (MMR) identifichi la mancata espressione di MLH1 (+/- PMS2-), la ricerca della mutazione V600E di BRAF consente la diagnosi differenziale tra la sindrome di Lynch e CRC sporadici.

Infine, la ricerca della mutazione V600E di BRAF è indicata per la stratificazione prognostica dei pazienti affetti da CRC sporadico.

La determinazione dei biomarcatori predittivi di risposta a trattamento può essere effettuato sia sul tumore primitivo che 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.

Biopsia liquida

Le crescenti evidenze relative all'applicazione della biopsia liquida in campo oncologico ne suggeriscono l'impiego per il monitoraggio della progressione di malattia e dell'eventuale insorgenza di resistenze a trattamenti target. L'identificazione delle CTC o del ct-DNA, può essere utile a supporto diagnostico e per il follow-up. L'identificazione delle CTC potrebbe consentire di individuare cloni tumorali diversi da quelli del tumore primario e con potenziale diversa sensibilità ai chemioterapici. Le CTC, inoltre, consentono in linea teorica di creare dei modelli tumorali ex-vivo su cui testare l'efficacia ai chemioterapici. Attualmente viene eseguita solo nell'ambito di studi clinici approvati da Comitati Etici.

FOLLOW-UP

Il paziente, dal momento di presa in carico dal gruppo multidisciplinare, viene seguito per almeno 5 anni. Gli esami di follow-up dopo resezione epatica sono descritti nell'Allegato 12.

TEMPI DI PRESA IN CARICO

- La HPB Unit si riunirà per la discussione dei casi clinici almeno una volta ogni due settimane.
- La prima visita da parte della HPB Unit che prende in carico il paziente sarà erogata entro la successiva riunione.
- Entro ulteriori 15 giorni dalla prima visita dovrà essere completata la stadiazione strumentale del tumore, qualora non già disponibile al momento della prima visita.
- Qualora una diagnosi di certezza non fosse stata raggiunta prima della presa in carico da parte della HPB Unit, la diagnosi e stadiazione sarà completata entro 30 giorni dalla presa in carico.
- Il Case Manager si occuperà della prenotazione degli esami radiologici e/o istologici necessari per la diagnosi e la stadiazione, ricorrendo alle risorse interne aziendali, o provvederà ad indirizzare, su indicazione degli specialisti del Gruppo Multidisciplinare, il paziente presso altre Istituzioni.
- Se la procedura diagnostica è condotta internamente all'A.O.U. Federico II, sarà cura del Case Manager recuperare il referto e prenotare entro 7 giorni dalla disponibilità del referto una nuova visita.
- Al completamento della fase diagnostico-stadiativa la HPB Unit definirà e programmerà il prosieguo del percorso clinico.
- Il trattamento (resezione chirurgica, terapia locoregionale o terapia sistemica) sarà effettuato entro i 30 giorni successivi alla visita multidisciplinare che ne avrà posto l'indicazione.
- Nel caso di intervento chirurgico, il referto istologico sarà disponibile entro 15 giorni dall'intervento chirurgico.

PRESTAZIONI AMBULATORIALI PDTA PROGRAMMABILI

	Prestazione	Giorno	Ora	N° pazienti /die
AMBULATORIO DI ONCOLOGIA (Ed. 1)	89700.058 VISITA ONCOLOGICA	LUN-MART-MERC-GIOV-VEN	08.30-09.30	1
AMBULATORIO DI ECOGRAFIA (Gastroenterologia, Ed. 6)	88741.001 ECOGRAFIA ADDOME SUPERIORE	MART	09.00-11.00	1
AMBULATORIO DI CHIRURGIA EPATICA (Ed. 6)	89700.018 VISITA CHIRURGICA	GIOV	13.00-14.00	2
DIAGNOSTICA TAC 64	88016.001 TC ADDOME COMPLETO CON E SENZA MDC	MERC	08.30-09.30	1
	87411.002 TC TORACE CON E SENZA MDC			
DIAGNOSTICA RM	88952.001 RM ADDOME SUPERIORE SENZA E CON MDC	VEN	11.30-12.30	1
	88951.001 RM ADDOME SUPERIORE			
	88954.001 RM ADDOME INFERIORE E SCAVO PELVICO			
	88955.001 RM ADDOME INFERIORE E SCAVO PELVICO SENZA E CON MDC			
	88920.001 RM TORACE			
	88956.001 ANGIO RM ADDOME INFERIORE			
	88921.001 RM TORACE SENZA E CON MDC			
DIAGNOSTICA PET	87410.001 TC DEL TORACE	VEN	08.30-11.30	1
	88015.001 TC DELL'ADDOME			
	87030.004 TC DEL CAPO			
	92186.001 TOMOSCINTIGRAFIA GLOBALE CORPOREA (PET)			
	92186.A02 TOMOSCINTIGRAFIA GLOBALE CORPOREA (PET) ibrida			
	87038.002 TC COLLO CON E SENZA MDC			
	87411.002 TC DEL TORACE CON E SENZA MDC			
	88016.001 TC DELL'ADDOME COMPLETO SENZA E CON MDC			
	87031.004 TC DEL CAPO CON E SENZA MDC			
	92186.001 TOMOSCINTIGRAFIA GLOBALE CORPOREA (PET)			

INDICATORI DI EFFICIENZA E DI EFFICACIA

Indicatori di efficienza

- Numero pazienti arruolati nel PDTA/anno
- Numero di pazienti con violazioni del PDTA
- Tempo per il completamento della stadiazione (dal giorno della discussione alla HPB Unit)
- Tempo in lista d'attesa per intervento chirurgico
- Tempo medio esecuzione esami diagnostici (CT, MRI, CT-PET)
- Tempo di refertazione istologica

Indicatori di efficacia

- Sopravvivenza paziente a 1-3-5 anni dalla prima diagnosi di CRLM
- Intervallo libero da malattia dopo resezione epatica radicale
- Recidiva locale in pazienti sottoposti a resezione chirurgica
- Percentuale pazienti con risposta radiologica ai trattamenti non chirurgici

ALLEGATI

Allegato 1. Modalità di esecuzione e refertazione esami radiologici

• Ecografia epatica con eventuale mdc

Indicazione. L'ecografia epatica con mdc consente di studiare la vascolarizzazione di lesioni nodulari evidenziate all'ecografia di base, può essere eseguita per:

- Caratterizzare lesioni epatiche qualora CT o MRI siano controindicate
- Caratterizzare ulteriormente lesioni epatiche dubbie alla CT e MRI
- Nel follow-up dei pazienti affetti da cancro del colon-retto in alternativa a CT o MRI
- Diagnosi precoce di sospette recidive epatiche di CRLM
- Valutare successo terapeutico o aree residue di malattia a seguito di trattamenti ablativi locoregionali

Norme di preparazione. Il paziente deve osservare un digiuno da almeno 5/6 ore prima dell'esecuzione dell'ecografia con mezzo di contrasto.

Controindicazioni dell'ecografia con mezzo di contrasto. L'iniezione del mezzo di contrasto ecografico è controindicata nei i pazienti affetti da grave insufficienza cardiaca o malattia coronarica acuta di recente insorgenza (evento acuto inferiore ai 3 mesi), nelle donne in gravidanza e in caso di nota storia di ipersensibilità al mezzo di contrasto ecografico

Metodica esecuzione. La metodica viene eseguita con apparecchiatura ecografica dotata di software specifico per Dynamic Contrast Harmonic Imaging (dCHI). Il mezzo di contrasto intravascolare è allestito mediante agitazione energetica per 20 secondi di 5 ml di NaCl al 0,9 % e 25 mg di Sono Vue (esafluoruro di zolfo) e somministrato mediante accesso venoso con ago non inferiore a 20 G a tre cannule.

Previo studio dell'intero parenchima epatico e identificazione della lesione target mediante B-mode, si somministrano 2,4 ml in bolo di mdc seguiti da infusione di 5-10 ml di soluzione NaCl al 0.9%. Si utilizza una metodica dual screen per poter visualizzare contemporaneamente il comportamento del mdc mediante dCHI e il distretto anatomico di interesse mediante immagini B-mode. L'ecografia con mezzo di contrasto prevede uno studio dinamico, limitato al distretto precedentemente identificato, analizzato durante tre fasi: la fase arteriosa (20s, 30-45s), la fase portale (30-45s - 120 s) e la fase tardiva (120s- 240-360s). Durante la fase tardiva è possibile studiare altri distretti del parenchima epatico che, qualora risultino sospetti, potranno essere analizzati esaustivamente successivamente.

Referto. Il referto deve riportare:

- Numero delle lesioni
- Dimensione lesioni
- Sede delle lesioni
- Margini delle lesioni
- Comportamento delle lesioni durante le tre fasi analizzate mediante utilizzo del mdc
- Definire la relazione con le principali strutture vascolari circostanti
- Identificare ulteriori siti di malattia metastatica e diffusione extraepatica visibili ecograficamente

• CT Toraco-addominale

Indicazione. Tutti i pazienti con sospetta diagnosi di CRLM devono eseguire una CT toraco addome con mdc.

Metodica esecuzione: Somministrazione orale di 1 litro d'acqua allo scopo di idratare il paziente e favorire l'escrezione renale del mdc organo-iodato. Mezzo di contrasto organo-iodato (370-400 mgI/ml) per via endovenosa somministrato con rate di 2.0-2.5 cc/sec in quantità proporzionale al peso corporeo (1.5-1.7 cc/Kg). L'esame TC verrà eseguito con apparecchiatura multistrato con 64 file di detettori (Aquilion 64, Toshiba) con tecnica usualmente tri-fasica sul solo parenchima epatico ed acquisizioni sincronizzate con il

transito del mdc mediante software dedicato con ritardi di 10-15", 40-45" e 170-180" dal raggiungimento di un valore soglia in aorta toracica pari a 150 U.H. L'esame si comporrà di una fase arteriosa sul distretto toracico ed addominale superiore, di una fase portale sull'addome superiore e di una fase di equilibrio sul distretto addomino-pelvico, tutte acquisite con i seguenti parametri tecnici: collimazione del fascio = 1 x 32 mm; pitch = 0.844; spessore di ricostruzione = 5 mm; modulazione automatica della dose (NI = 12.5), 120 kVp.

• **ANGIO-CT CELIACA**

Metodica esecuzione: Nei soli pazienti candidati alla resezione epatica, verrà eseguito uno studio dedicato della perfusione epatica con rate di somministrazione del mdc organo iodato non inferiore a 4 cc/sec e bolus tracking sull'aorta addominale con soglia pari a 150 U.H. L'esame verrà acquisito con voxel isotropico (FOV = 25 cm) e collimazione di 0.5 x 64 mm, pitch 0.844, spessore di ric. = 3 mm, ATCM (NI =12.5), 120 kVp. Le immagini verranno elaborate su consolle dedicata con tecnica MIP o VR.

Referto. Il referto CT deve riportare

- Numero lesioni
- Dimensione lesioni
- Sede delle lesioni (in rapporto alla segmentazione epatica)
- Definire la relazione con le principali strutture vascolari circostanti
- Volumetria del FLR (In caso di programmate epatectomie maggiori)
- Identificare ulteriori siti di malattia metastatica e diffusione extraepatica della malattia
- Nella valutazione della risposta alla CHT adiuvante si impiegheranno i criteri RECIST 1.1. (MAX 5 lesioni target/pz non più di 2 lesioni target/organo)

• **MRI**

Indicazioni. La MRI con mezzo di contrasto epatospecifico deve essere eseguita per:

- Pazienti in valutazione per resezione epatica
- Pazienti con controindicazioni all'uso di mdc iodato alla CT
- Caratterizzazione lesioni epatiche dubbie alla CT
- Valutazione di sospetta recidiva epatica

Protocollo di esecuzione.

- T1W in e out-phase in piani assiali
- T2W con e senza soppressione del segnale adiposo (HASTE) in piani assiali e coronali
- Sequenze di diffusione DWI con relative mappe di ADC in piani assiali
- T1W pre-contrasto con soppressione del segnale adiposo (VIBE) in piani assiali e coronali
- T1W post-contrasto con soppressione del segnale adiposo (VIBE) in piani assiali e coronali con acquisizione dinamica in fase arteriosa, portale e all'equilibrio, rispettivamente ai seguenti tempi: 30, 60 e 180 sec; la fase di studio epatospecifica prevede acquisizioni a 20-40 min (PRIMOVIST) o a 120 min (MULTIHANCE) dopo la somministrazione del mezzo di contrasto

Referto. Il referto RM deve indicare precisamente:

- Numero delle lesioni;
- Dimensione delle lesioni;
- Margini (regolari o irregolari)
- Localizzazione per segmento epatico delle lesioni;
- Rapporti con le principali strutture vascolari circostanti
- Volumetria del FLR (Future Liver Remnant, Fegato Residuo Futuro), in caso di epatectomie maggiori in elezione;
- Ulteriori siti di malattia metastatica e/o diffusione extra-epatica della malattia.

- **PET-CT**

Indicazioni. La PET-CT con F18-FDG , con o senza somministrazione di mdc, è indicata in caso di:

- Esclusione della malattia extraepatica nei pazienti candidati a resezione chirurgica
- Ricerca di malattia occulta nei pazienti con incremento del CEA e altre indagini non conclusive
- Valutazione di lesioni dubbie durante follow-up post resezione epatica, nei pazienti in cui le altre indagini siano risultate non conclusive.

Controindicazioni

- Gravidanza (assoluta)
- Claustrofobia
- Valori di glicemia superiori a 200 mg/dl (relativa)

Modalità di esecuzione:

- Digiuno da almeno 6 ore, sospensione dell'alimentazione parenterale per almeno 4 ore
- Pazienti diabetici in terapia insulinica: colazione, insulina, digiuno (4-6 ore), idratazione.
- Controllo glicemico (valore ottimale <150 mg/dl)
- Posizionamento dell'accesso venoso e somministrazione di circa 2,5-5 MBq/kg di F18-FDG
- Attesa tra la somministrazione del tracciante e l'acquisizione: 60 minuti.
- Somministrazione del mdc (100-150 ml a 2-4 ml/s) (in caso di studi con mdc)
- Acquisizione TC per la correzione dell'attenuazione e la localizzazione anatomica PET
- Acquisizione PET, dal vertice alla pelvi, della durata di circa 15 minuti.

Referto PET-TC:

- Analisi qualitativa delle immagini, per valutare la presenza di aree di incremento dell'attività metabolica a livello epatico e/o extraepatico. Per ogni area devono essere indicate la sede anatomica, le caratteristiche e l'intensità di captazione (lieve, moderata, intensa)
- Analisi semi-quantitativa, riportando il valore di SUVmax (maximum Standardised Uptake Value) per ogni area di patologico incremento dell'attività metabolica.
- Eventuali reperti accessori
- Confronto con esami PET precedenti (se eseguiti e portati in visione) per segnalare eventuali variazioni rispetto al quadro attuale

Allegato 2. Modulo presentazione casi riunione multidisciplinare

MODULO DI RICHIESTA PRESENTAZIONE PAZIENTI MDT CRLM

GOM: CRLM

Data richiesta

PRESENTAZIONE: [Prima presentazione](#)

Medico Referente

Sede

PAZIENTE

Cognome Nome Data Nascita Età

Diagnosi

Anamnesi

Comorbidità

Esami radiologici eseguiti

Ecografia:
TC:
RMN:
PET-TC:
Altro:

Esami Laboratorio

WBC		BT		CEA	
Hb		BD		CA 19-9	
PLT		GGT			
		FA			
		Creat			

Note

Quesito diagnostico-terapeutico

Si prega di inviare tale modulo (e le immagini radiologiche) almeno 4 giorni prima della data del MDT (Multi Disciplinary Team) alla e-mail: casemanager91@gmail.com

Allegato 3. Valutazione preoperatoria

Lo screening preoperatorio prevede l'esecuzione dei seguenti esami-valutazioni:

- Discussione del caso al MDT
- Visita chirurgica con esame obiettivo, anamnesi patologica e remota
- Emocromo con formula
- Coagulazione (INR, PTT)
- Esami biochimici (Bilirubina totale e frazionata, GGT, FA, Creatinina, Urea, Na, K)
- Spirometria (a discrezione della valutazione anestesiológica, se anamnesi di patologie polmonari croniche, forti fumatori)
- Marcatori tumorali (CEA, CA-19-9)
- MRI addome
- CT toraco-addome
- Valutazione anestesiológica (Allegato 4)

Allegato 4. Valutazione anestesiológica

La valutazione preoperatoria ha lo scopo di pianificare la tecnica anestesiológica piú efficace, sicura e di soddisfazione per il paziente e per il tipo di intervento programmato, nell'ottica della riduzione e prevenzione delle complicanze, permettendo l'ottimizzazione dell'outcome. Ciò garantisce anche la corretta allocazione delle risorse nel postoperatorio (necessità ad esempio di decorso postoperatorio in Terapia Intensiva). L'anestesista, tramite la valutazione anestesiológica, sottopone il paziente a anamnesi ed esame obiettivo, valuta gli esami eseguiti e la documentazione clinica, nonché la terapia in atto ed illustra le norme di comportamento alimentare prima dell'intervento chirurgico. Durante il colloquio con il paziente presenta il tipo di anestesia proposto, le fasi ed i rischi dell'anestesia e la gestione del dolore postoperatorio, acquisendo il consenso informato. L'anestesista può fare richiesta motivata di indagini, esami, consulenze, a completamento del percorso in un'ottica di appropriatezza e di governo del rischio.

Classificazione ASA

Il rischio anestesiológico viene attribuito utilizzando l'American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification (ASA score).

ASA 1	Paziente in buona salute (es paziente non fumatore e no consumo di alcool)
ASA 2	Patologia sistemica di media entità esempio: fumatore, consumo di alcool, obesità $30 < BMI < 40$, gravidanza, diabete ben compensato, malattia polmonare di lieve entità, ipertensione compensata, moderata riduzione della frazione di eiezione
ASA 3	Patologia sistemica di severa entità stabilizzata, es $BMI > 40$, stent, diabete non compensato, impianto di pacemaker, dipendenza da alcool, diabete ed ipertensione non compensata,
ASA 4	Patologia sistemica di severa entità con minaccia/rischio di vita es sepsi, severa riduzione della frazione di eiezione
ASA 5	Paziente moribondo con aspettativa di vita < 24 h indipendentemente dall'intervento chirurgico es rottura di un aneurisma addominale

La valutazione anestesiológica è pertanto frutto dell'ASA paziente e del grado di invasività dell'intervento chirurgico. È da considerare, comunque, che l'ASA score è limitato da una significativa variabilità legata all'operatore e non definisce comunque una probabilità di rischio individuale.

Consulenze e Profili Preoperatori

Il Chirurgo nella scheda di prenotazione definisce il tipo di intervento chirurgico, la sua complessità (la chirurgia epato-bilio-pancreatica è classificata come alta chirurgia), il codice di priorità. Dall'incrocio di queste due variabili (ASA e complessità chirurgica) sono stati individuati i profili di esami ematochimici da richiedere nel preoperatorio, in modo da essere cost-effective, efficaci e tali da non determinare ritardi. Numerose sono le pubblicazioni in cui si evidenzia che una eccessiva richiesta di esami diagnostico-strumentali non modifica il management clinico del paziente. Vanno pertanto richiesti solo gli esami finalizzati alla sedazione/anestesia.

In tutti i pazienti vanno richiesti:

Emocromo, aPTT, PT, Glicemia, Creatinina, Na, K, Fibrinogeno, Bilirubina totale e frazionata, Albumina, AST, GGT. Nei pazienti diabetici senza esame recente e/o pazienti in terapia con ipoglicemizzanti orali o metformina si deve richiedere anche dosaggio di HbA 1c.

Per quanto attiene al tempo di validità degli esami pre-ricovero, le linee guida NICE (National Institute for Health and Care Excellence Preoperative Test N G45-Update April 2016) o altre linee guida non indicano in alcun modo un termine di validità degli esami. Suggestiscono tuttavia di ritenerli validi se eseguiti entro i 6 mesi precedenti l'intervento chirurgico e di ripeterli prima dei 6 mesi se vi sono significative variazioni delle

condizioni cliniche del paziente. Inoltre al fine di minimizzare gli sprechi, si chiede di verificare se il paziente abbia effettuato nel breve periodo esami diagnostico-strumentali utili alla valutazione anestesiológica.

In accordo con le Linee Guida SIAARTI/SIRM e le principali società scientifiche si sottolinea che la radiografia del torace è suggerita (non mandatoria) nei seguenti casi:

- Età ≥ 65 aa
- ASA ≥ 3
- Interventi di chirurgia a media e alta complessità (quali la chirurgia epato-bilio-pancreatica)
- Precedente radiografia patologica

La radiografia del torace potrà altresì essere richiesta dall'anestesista qualora, sulla base della raccolta anamnestica e dell'esame clinico del paziente, egli ritenga che siano presenti condizioni patologiche che impongano tale approfondimento diagnostico.

Per quanto riguarda la sua validità, è da considerarsi idonea se eseguita nei 6 mesi precedenti, purché non siano intervenute significative variazioni delle condizioni di salute del soggetto.

La radiografia del torace non sarà richiesta in quei pazienti nei quali, nell'ambito dello studio peri-operatorio, sia prevista (o sia già stata effettuata) l'esecuzione di TAC torace o di altri studi del torace ad elevato potere di risoluzione.

L'anestesista può richiedere ulteriori indagini, consulenze specialistiche o esami diagnostici, non compresi nel presente percorso, qualora ne ravvedesse la necessità.

Valutazione cardiologica

I pazienti senza patologia cardiaca o cerebrovascolare nota, candidati a chirurgia a rischio cardiovascolare basso o intermedio devono eseguire preoperatoriamente:

- ECG standard

- consulenza cardiologica in caso di sospetto clinico di cardiopatia o sintomi guida o ECG patologico (blocco di branca Dx o Sn completo, Blocco AV di II o III grado, QT lungo, pre-eccitazione cardiaca, onde Q patologiche, alterazioni ischemiche della ripolarizzazione).

NON è necessario richiedere consulenza per: alterazioni aspecifiche della ripolarizzazione, blocco AV di I grado, blocchi di branca incompleti. La semplice presenza di ipertensione, stabile, con ECG normale non richiede consulenza cardiologica.

Si procede invece ad esecuzione di ECG standard + visita cardiologica contestuali in caso di:

- Pazienti con o senza patologia cardiaca nota candidati a chirurgia a rischio cardiovascolare alto
- Pazienti con patologia cerebrovascolare o cardiaca nota (cardiopatia ischemica, valvulopatie di grado almeno moderato, cardiomiopatie, scompenso cardiaco, pregressa cardiocirurgia o interventistica non coronarica, fibrillazione atriale)
- Pazienti con cardiopatia ischemica con procedura di PTCA con stent eseguita entro i 6 mesi precedenti candidati a qualunque tipo di chirurgia (se non differibile)

La valutazione cardiologica del paziente portatori di pacemaker, ICD, CRT(D) va attuata secondo i criteri generali già enunciati (ECG + visita cardiologica contestuali), in rapporto a quadro clinico e tipo di chirurgia programmata. La valutazione del dispositivo è necessaria in caso di impiego di elettrobisturi o diatermia, con conseguente rischio di interferenze elettromagnetiche, per le misure da adottare in sala operatoria.

In ciascuna di queste categorie, le indicazioni ad esami strumentali non invasivi (ecocardiogramma, test da sforzo, Holter etc.) sono subordinate alla visita cardiologica con presa in carico del paziente da parte del cardiologo che cura la programmazione degli esami ritenuti necessari per il completamento diagnostico e la stratificazione del rischio operatorio (entro 15 giorni).

Allegato 5. Percorso perioperatorio (Protocollo ERAS)

Il seguente protocollo ERAS ("Enhanced Recovery After Surgery", ovvero miglior recupero dopo un intervento chirurgico), è una serie di procedure (anestesiologiche, mediche, infermieristiche) che viene applicato con l'obiettivo di ottenere, dopo l'intervento chirurgico, un recupero ottimale ed un ritorno precoce e sicuro alle attività quotidiane.

FASE PREOPERATORIA

Al paziente verranno date tutte le informazioni del caso in occasione di un incontro preoperatorio con il team epato-biliare che avrà luogo in ospedale circa 2-4 settimane prima dell'intervento. In quell'occasione il paziente riceverà un opuscolo informativo (Allegato 13) nel quale sono spiegate le varie fasi perioperatorie: il digiuno e l'assunzione di carboidrati (malto destrine) preoperatori, il trattamento anestesiologico, la mobilitazione precoce postoperatoria, la ripresa di una normale alimentazione postoperatoria, l'uso di lassativi e i criteri per una pronta dimissione.

In questa sede, verranno valutati la motilità e lo stato nutrizionale del paziente. In caso di malnutrizione, sarà eseguita valutazione nutrizionale con eventuale somministrazione di integratori orali per 7 giorni.

GIORNO DEL RICOVERO

- Non viene eseguita preparazione intestinale. Un semplice lavaggio rettale dovrà essere eseguito la sera prima dell'intervento solo in caso in cui non vi sia stata una canalizzazione nei 3 giorni precedenti.
- Prelievo per esami ematici (emocromo con formula leucocitaria e elettroforesi siero-proteica, tempo di trombina e protrombina, elettroliti, funzionalità renale, funzionalità epatica, glucosio, amilasi, LDH, PCR, CEA, CA-19-9) e tipizzazione del gruppo sanguigno unitamente alla richiesta in emoteca di sacche di sangue a disposizione (2 GRC in caso di resezioni epatiche minori, 4 GRC in caso di resezioni epatiche maggiori, valutando l'ematocrito preoperatorio).
- Depilazione del paziente (a partire dalla linea mammaria alla linea transtubercolare sino all'ascellare media).
- Cena leggera e assunzione di 800 ml di maltodestrine (12.5g/100 ml) la sera prima dell'intervento.
- La sera prima dell'intervento viene infuso clexane 4000 UI sc.
- Prenotazione posto letto in rianimazione in pazienti con le seguenti caratteristiche: Resezione epatica maggiore, età maggiore 65 anni, cardiopatia, pneumopatia, nefropatia.

GIORNO DELL'INTERVENTO

Preoperatorio

- Il digiuno preoperatorio dovrà essere di 6h per quanto riguarda i cibi e liquidi.
- 2-3h prima dell'induzione dell'anestesia generale il paziente assumerà circa 400 ml di una bevanda chiara ricca in maltodestrine.
- Prima dell'invio in sala operatoria viene eseguita tricotomia addominale
- Mezz'ora prima dell'intervento sarà effettuato un controllo glicemico.
- Il paziente viene inviato in sala operatoria con cartella clinica, antibioticoterapia (Allegato 6)

INTRAOPERATORIO

Il medico Anestesista ha il compito di organizzare un trattamento anestesiologico confezionato "su misura" per il paziente, in accordo con la tipologia di intervento decisa dal Chirurgo.

Gli interventi della chirurgia epato-biliare vengono condotti in Anestesia Generale associando, ove possibile, una tecnica loco regionale per garantire una buona analgesia postoperatoria.

Tali protocolli gestionali possono essere semplificati come segue, sulla base del tipo di resezione epatica:

- 1) RESEZIONI EPATICHE LAPAROTOMICHE MAGGIORI (≥ 3 segmenti epatici)
- 2) RESEZIONI EPATICHE LAPAROTOMICHE MINORI (< 3 segmenti)
- 3) RESEZIONI EPATICHE LAPAROSCOPICHE

Anestesia Generale

- Induzione con fentanyl 2 mcg/kg, propofol 2 mg/kg, rocuronio, cisatracurio o vecuronio come curaro. Mantenimento con gas alogenato (sevofluorane o desflurane).
- Somministrazione della profilassi antibiotica (Allegato 6) e di un bolo steroideo di metilprednisolone 500 mg ev, a protezione epatica.
- Posizionamento del catetere vescicale e del catetere arterioso per il monitoraggio della pressione cruenta; è consigliabile avere un monitoraggio emodinamico non invasivo, utilizzando apparecchi quali il Vigileo (Edwards).
- In caso di epatectomie maggiori o di necessità perioperatorie come da nota 2.: posizionamento del catetere venoso centrale, in vena giugulare interna dx, sotto guida ecografica.
- In caso di epatectomie minori: posizionamento di due accessi venosi periferici 14G e 16G per l'infusione di cristalloidi o emocomponenti.
- Posizionamento sonda oro-gastrica per evitare la distensione gastrica intraoperatoria; la stessa viene rimossa a fine intervento.
- Profilassi nausea e vomito postoperatorio: ondansetron 4 mg ev almeno 1h prima del risveglio.
- Controllo e correzione della glicemia, degli elettroliti plasmatici e di eventuale acidosi metabolica.
- Riscaldamento attivo: Bair Hugger e liquidi caldi.
- Infusione di cristalloidi e colloidi secondo necessità.
- Bilancio dei liquidi: monitoraggio emodinamico con Vigileo, al fine di mantenere il paziente, durante tutta la fase resettiva, ipovolemico con SVV maggiore di 12%.
- Rimpiazzare perdite ematiche in base alla stabilità emodinamica e ai valori di emoglobina (< 8-9 g/dl) tenuto conto di eventuali cardiopatie del paziente, con trasfusioni di emazie concentrate ed eventualmente anche di plasma fresco concentrato.
- In presenza di ipotensione in paziente normovolemico, considerare utilizzo di inotropi e/o vasopressori.
- Al termine della transezione parenchimale ripristinare progressivamente la normovolemia.

Analgesia resezioni epatiche laparotomiche maggiori

In considerazione della potenziale alterazione postoperatoria dei parametri emocoagulativi che difficilmente si risolve nelle prime 72-96 h, il posizionamento del catetere nello spazio peridurale è da evitare.

Al suo posto, si esegue blocco paravertebrale toracico destro (T6 e T8) con inserimento del cateterino per il blocco continuo nello spazio paravertebrale di T7.

Il blocco T6 e T8 viene eseguito prima dell'induzione di anestesia generale con ropivacaina 0.75% 5ml.

Al termine dell'intervento chirurgico, dopo ripristino di normovolemia, si infonde bolo iniziale attraverso il cateterino paravertebrale di ropivacaina 0.2% 8 ml a cui segue la perfusione continua di solo anestetico locale (ropivacaina 0.2% alla velocità di 8-10 ml/h).

Il blocco va eseguito da anestesisti esperti in tecniche locoregionali (con o senza guida ecografica) e può essere effettuato anche nei casi in cui i valori di conta piastrinica e di coagulazione non dovessero essere normali.

Nei casi in cui non si possa posizionare il catetere paravertebrale per rifiuto del paziente, l'analgesia verrà garantita con PCA (Patient Controlled Analgesia) endovenosa di morfina, associata eventualmente a un TAP block (blocco del Piano del m. Trasverso dell'Addome).

Il TAP block viene eseguito sotto guida ecografica a fine intervento chirurgico, prima della medicazione e del risveglio del paziente, iniettando ropivacaina 0.375% o levobupivacaina 0.5% (20ml a dx e 20 ml a sin) utilizzando la tecnica classica laterale; è possibile eseguire il TAP block associando la tecnica laterale a quella sottocostale, iniettando in questo caso 15 ml per sito (15 ml x 4).

In tutti i pazienti, a meno di allergie specifiche, viene somministrato paracetamolo 1g ev, 40 minuti circa prima del risveglio e nei giorni a seguire in reparto, alla posologia di 3 g/die.

FANS (ketorolac) come rescue, al bisogno (max tre volte al giorno).

Analgesia resezioni epatiche laparotomiche minori

In assenza di controindicazioni assolute o relative (Nota 1), posizionamento di un catetere peridurale toracico (T7-T8 / T8-T9) prima dell'induzione dell'anestesia generale nel caso di resezioni di segmenti craniali (VII e VIII). Il catetere peridurale verrà rimosso in III – IV giornata postoperatoria.

La somministrazione della dose di carico di anestetico locale avviene però solo a fine intervento, dopo aver ristabilito la normovolemia: bolo di ropivacaina 0.2% (4-6 ml) a cui segue la perfusione continua di ropivacaina 0.2% 99 ml+ sufentanyl 50 mcg (vel 4-7 ml/h).

È possibile somministrare all'inizio dell'intervento solo un bolo di oppioide (sufentanyl 10 mcg) nel catetere peridurale.

In tutti gli altri casi di resezioni epatiche minori, si esegue una spinale antalgica L2-L3 o L3-L4 con morfina 0,2 mg in 3 ml di fisiologica, prima dell'induzione dell'anestesia generale.

In tutti i pazienti, a meno di allergie specifiche, viene somministrato paracetamolo 1g ev 40 minuti circa prima del risveglio e nei giorni a seguire in reparto, alla posologia di 3 g/die.

A partire dalla prima giornata postoperatoria, nei pazienti in cui è stata eseguita una spinale antalgica, si somministra tapentadolo 50 mg bid per os.

FANS (ketorolac) come rescue, al bisogno (max tre volte al giorno).

Nei casi in cui non si possa procedere con un blocco centrale (vedi nota 1), l'analgesia verrà garantita con PCA ev di morfina, associata eventualmente a un TAP block (blocco del Piano del m. Trasverso dell'Addome).

Il TAP block viene eseguito sotto guida ecografica a fine intervento chirurgico, prima della medicazione e del risveglio del paziente, iniettando ropivacaina 0.375% o levobupivacaina 0.5% (20ml a dx e 20 ml a sin) utilizzando la tecnica classica laterale; è possibile eseguire il TAP block associando la tecnica laterale a quella sottocostale, iniettando in questo caso 15 ml per sito (15 ml x 4).

Analgesia resezioni epatiche laparoscopiche

Ogni singolo caso deve essere discusso con il chirurgo e dato il carattere attualmente esplorativo delle resezioni epatiche laparoscopiche maggiori, la gestione analgesica intraoperatoria segue i principi delle resezioni epatiche maggiori open (laparotomiche).

In assenza di controindicazioni assolute o relative al blocco centrale (vedi nota 1), si effettua una spinale antalgica L2-L3 o L3-L4 con morfina 0.2 mg in 3 ml di fisiologica, prima di indurre anestesia generale.

Nei pazienti con controindicazioni all'anestesia subaracnoidea, l'analgesia postoperatoria verrà garantita con una PCA morfina endovenosa, associata eventualmente a TAP block (blocco del Piano del m. Trasverso dell'Addome).

Il TAP block viene eseguito sotto guida ecografica a fine intervento chirurgico, prima della medicazione e del risveglio del paziente, iniettando ropivacaina 0.375% o levobupivacaina 0.5% (20ml a dx e 20 ml a sin) utilizzando la tecnica classica laterale; è possibile eseguire il TAP block associando la tecnica laterale a quella sottocostale, iniettando in questo caso 15 ml per sito (15 ml x 4).

In tutti i pazienti, a meno di allergie specifiche, viene somministrato paracetamolo 1g ev 40 minuti circa prima del risveglio e nei giorni a seguire in reparto, alla posologia di 3 g/die.

A partire dalla prima giornata postoperatoria si somministra tapentadolo 50 mg bid per os, fatta eccezione per i pazienti con PCA morfina.

FANS (ketorolac) come rescue, al bisogno (max tre volte al giorno).

Il pezzo operatorio viene estratto attraverso un'incisione di servizio; solitamente viene utilizzato un accesso Pfannenstiel. Si consiglia di infiltrare l'incisione con anestetico locale (ropivacaina o levobupivacaina) nel caso in cui non si effettui un TAP block.

IN REPARTO

- Profilassi antitrombotica: a partire dalla sera dell'intervento (controindicazioni: < 6 h dal termine dell'intervento chirurgico; PLT<50.000; INR>1,8; resezione maggiore del 70% del parenchima epatico)
- Infusioni endovenose e altre terapie:cristalloidi 1 ml/kg/h. In caso di ipotensione in paziente normovolemico considerare l'uso di inotropi o vasopressori. In tutti i pazienti verrà effettuata terapia con inibitori di pompa protonica (pantoprazolo 40 mg ev) e ondansetron 4 mg ev al bisogno per il trattamento della PONV.
- Nutrizione enterale: quando ben sveglio, il paziente può assumere liquidi.
- Analgesia:
 - Catetere peridurale: proseguire la perfusione continua di ropivacaina 0.2% + sufentanyl 0.5 mcg/ml a 4-6 ml/h, associando, in assenza di controindicazioni, paracetamolo 3g/die ev;
 - Catetere paravertebrale: proseguire la perfusione continua di ropivacaina 0.2% a 8-10 ml/h, associando, in assenza di controindicazioni, paracetamolo 3g/die ev;
 - Spinale antalgica: nei pazienti che hanno effettuato prima dell'induzione dell'anestesia generale una spinale antalgica con morfina 0,2 mg l'analgia postoperatoria verrà mantenuta con paracetamolo 3g/die ev, associando come terapia al bisogno tramadolo 100 mg ev, ripetibile fino a 3 volte/die;
 - PCA morfina: autogestita dal paziente ed impostata come segue: concentrazione morfina 1 mg/ml; bolo 1 mg; max 4 mg/h; lock out 10 min. Alla PCA morfina viene associato, in assenza di controindicazioni, paracetamolo 3g/die ev

PRIMA GIORNATA

- Infusioni endovenose e altre terapie: cristalloidi 10 ml/kg/die ev. In caso di ipotensione in paziente normovolemico considerare l'uso di inotropi o vasopressori. Mantenere la glicemia tra 100 e 160 mg/dl. Stimolare la diuresi se inferiore a 30-40 ml/h. In tutti i pazienti effettuare terapia con inibitori di pompa protonica (pantoprazolo 40 mg ev) e ondansetron 4 mg ev al bisogno per il trattamento della PONV.
- Nutrizione enterale: se il paziente tollera, può bere ed alimentarsi.
- Mobilizzazione precoce: il paziente dovrà trascorrere, nell'arco dell'intera giornata, almeno 4 ore seduto sul letto.
- Analgesia: continuare con i protocolli di analgesia iniziati nella giornata dell'intervento.

SECONDA GIORNATA

- Infusioni endovenose e altre terapie: sospendere le infusioni endovenose, rimuovere il catetere vescicale e il catetere venoso centrale. Continuare la terapia con inibitori di pompa protonica (pantoprazolo 40 mg ev).
- Nutrizione enterale: il paziente beve (almeno 1500 ml) e si alimenta (almeno 600 Kcal/die).
- Mobilizzazione precoce: il paziente dovrà trascorrere, nell'arco dell'intera giornata, almeno 6 ore seduto sul letto. Inizierà a deambulare e a recarsi in bagno autonomamente.
- Analgesia:
 - Catetere peridurale: proseguire la perfusione continua di sola ropivacaina 0.2% a 4-6 ml/h, associando, in assenza di controindicazioni, paracetamolo 3g/die os;
 - Catetere paravertebrale: proseguire la perfusione continua di ropivacaina 0.2% a 8-10 ml/h, associando, in assenza di controindicazioni, paracetamolo 3g/die os;
 - Spinale antalgica: proseguire la terapia antalgica con paracetamolo 3g/die os associato a tramadolo 100 mg os al bisogno;
 - PCA morfina: sospendere la PCA di morfina e proseguire la terapia antalgica con paracetamolo 3g/die os associato a tramadolo 100 mg os al bisogno.

TERZA GIORNATA

- Nutrizione enterale: il paziente beve (almeno 1500 ml) e si alimenta liberamente (almeno 1000 Kcal/die).
- Mobilizzazione precoce: il paziente deambula liberamente.

- Analgesia:
 - Catetere peridurale: prova di sospensione della perfusione continua di anestetico locale e successiva rimozione del catetere in assenza di controindicazioni. In caso di fallimento della prova di sospensione, proseguire la perfusione continua di anestetico locale in peridurale fino al giorno dopo, quindi ripetere la prova di sospensione. Proseguire con la terapia antalgica per os.
 - Catetere paravertebrale: prova di sospensione della perfusione continua di anestetico locale e successiva rimozione del catetere in assenza di controindicazioni. Proseguire con la terapia antalgica per os;
 - Spinale antalgica: proseguire la terapia antalgica con paracetamolo 3g/die os associato a tramadolo 100 mg os al bisogno;
 - PCA morfina: sospendere la PCA di morfina e proseguire la terapia antalgica con paracetamolo 3g/die os associato a tramadolo 100 mg os al bisogno.

QUARTA GIORNATA

- Nutrizione enterale: il paziente beve e si alimenta senza restrizioni.
- Mobilizzazione precoce: il paziente deambula liberamente.
- Analgesia: il dolore è ben controllato dalla terapia per os.
- Dimissione: se il paziente presenta i criteri di dimissibilità (adeguata mobilizzazione e nutrizione per os, controllo del dolore con analgesici orali, canalizzazione ed assenza di complicanze chirurgiche) e concorda con la dimissione, dimettere il paziente ed avviarlo al follow up.

CRITERI DI DIMISSIONE

- Adeguata alimentazione orale.
- Adeguato controllo del dolore mediante analgesici per os.
- Autonomia motoria e nelle cure igieniche personali.
- Evidenza clinica e strumentale di decorso postoperatorio esente da complicanze.
- Ripresa funzione intestinale.
- Consenso del paziente.

NOTA 1 CONTROINDICAZIONI (ASSOLUTE/RELATIVE) AI BLOCCHI CENTRALI EPIDURALI

- Turbe della coagulazione (INR >1.25)
- Piastrinopenia (PLT < 100000)
- Stati settici gravi (meningiti, setticemie)
- Lesioni distrofiche o settiche nella zona della puntura
- Allergia agli anestetici locali
- Neuropatie degenerative (soprattutto quelle che evolvono per riacutizzazioni; es. Sclerosi Multipla)
- Trattamenti con anticoagulanti (escluso il caso di trattamento con anticoagulante profilattico postoperatorio)
- Gravi malformazioni del rachide e del suo contenuto (spina bifida, meningocele, tumore midollare, S. Arnold-Chiari)
- Idrocefalo (anche se derivato chirurgicamente), craniosinostosi
- Ipovolemia non corretta
- Presenza di tatuaggi nella zona di puntura

Gravi deformazioni del rachide (emivertebre, scoliosi, cifosi) non sono di per sé controindicazioni ma complicano la tecnica fino a renderla talora impossibile, così come precedenti interventi sul rachide che possono inficiare la diffusione dell'anestetico risultando non omogenea causa aderenze e setti.

NOTA 2. INDICAZIONI AL POSIZIONAMENTO DI CVC

- Difficile reperimento venoso periferico (obesità, edemi, fragilità venosa da pregressa chemioterapia)

- Necessità di NPT nel postoperatorio (resezione colo-rettale contemporanea o epatectomie con anastomosi bilio-digestive)
- Presenza di gravi comorbidità:
 - gravi cardiomiopatie (ischemiche, dilatative, ipertrofiche) in cui si prevede la possibilità di somministrare vasopressori nel perioperatorio (dopamina, noradrenalina, adrenalina) o di misurare la PVC
 - gravi stati di cirrosi o pazienti in cui è prevedibile una insufficienza epatica postoperatoria severa (in caso di piastrinopenia si consiglia il posizionamento del CVC sotto guida ecografica)

La presenza di un port-a-cath o di un catetere PICC non esclude il posizionamento di un CVC.

Allegato 6. Profilassi antibiotica preoperatoria

Profilassi perioperatoria chirurgia epatica (senza anastomosi digestiva)

- 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 perioperatoria chirurgia delle vie biliari (se per via laparoscopica in presenza di fattori di rischio)

- 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 dose post-operatoria

Fattori rischio infettivo: recente colecistite, conversione a laparotomia, gravidanza, immunodepressione, precedente esplorazione delle vie biliari

Allegato 7. Istologia

Per la corretta refertazione istologica il chirurgo deve riportare nella richiesta di esame istologico:

- Dati anagrafici del paziente
- Numero e dimensioni CRLM all'ultimo esame radiologico
- Noduli con captazione alla eventuale CT-PET
- CRLM sincrone/metacrone
- Precedente intervento colo-retto (data, tipo intervento, ospedale in cui è stato eseguito)
- Eventuale precedente referto istologico del colon-retto
- Tipo e durata chemioterapia
- Descrizione pezzo operatorio (lista segmenti asportati, sede linfonodi asportati)
- Eventuale invasione macrovascolare
- Eventuale scollamento del tumore da strutture adiacenti preservate (rami portali, arteriosi, biliari o organi periepatici)

Il referto istologico del pezzo operatorio deve riportare i seguenti parametri:

- Diagnosi nodulo operatorio
- Numero e dimensioni CRLM
- Dimensioni del margine di resezione
- Grado di differenziazione
- Invasione microvascolare
- La presenza di micrometastasi
- Percentuale necrosi intratumorale
- Presenza capsula tumorale
- Effetti delle terapie (farmacologiche/non farmacologiche) sul tessuto non tumorale
- Valutazione parenchima non tumorale (Si raccomanda di includere sempre nel referto istologico il numero di spazi portali completi presenti nel materiale in esame, così da consentire al clinico un giudizio sulla "adeguatezza" del parenchima disponibile per la valutazione)

Sul tessuto tumorale metastatico è consigliabile eseguire l'analisi mutazionale dei geni RAS (KRAS e NRAS), il cui esito è indispensabile per valutare l'aggiunta alla chemioterapia di un anticorpo monoclonale anti-EGFR (Cetuximab, Panitumumab). L'utilizzo di tali farmaci è indicato nei pazienti che non presentano mutazioni (wild type) nei codoni 12, 13, 59, 61, 117, 146 di KRAS e NRAS.

L'analisi mutazionale dei geni RAS e BRAF sulle metastasi epatiche è indispensabile qualora non sia stata già eseguita sul tumore primitivo; può essere utile la ripetizione anche sulle metastasi epatiche, tenendo conto di possibili discordanze fra il tumore primitivo e le metastasi, in realtà più frequenti per le localizzazioni polmonari e linfonodali, mentre la concordanza è molto elevata tra tumore primitivo e metastasi epatiche. Inoltre, la discordanza nello stato mutazionale di RAS tra tumore primitivo e metastasi può essere maggiore nei pazienti con metastasi metacrone rispetto alle sincrone, e soprattutto in caso di trattamento con farmaci anti-EGFR.

È inoltre consigliabile la ricerca della mutazione V600E nel gene BRAF, la cui presenza ha un significato prognostico sfavorevole e predice scarsa efficacia agli anticorpi monoclonali anti-EGFR.

Se non già noto perché eseguito sul tumore primitivo, è consigliabile la determinazione in immunohistochimica dell'espressione delle proteine dei geni del Mismatch Repair (MMR), in quanto lo status MSI-High predice il possibile beneficio del trattamento con immunoterapia.

L'agobiopsia preoperatoria va effettuata quando le indagini laboratoristiche e la diagnostica per immagini non sono dirimenti; inoltre andrebbe effettuata soprattutto nel caso delle metastasi metacrone nel dubbio che si possa trattare di altro tipo di lesioni, soprattutto ed anche, neoplasie di altra natura. Da non escludere un esame intraoperatorio per dirimere eventuali dubbi, in caso di lesioni multiple, che siano tutte metastasi e/o per la valutazione dei margini.

Sarebbe opportuno ottenere campioni della lunghezza minima di cm 2 (+/-3,5 cm) e dello spessore minimo di mm1.4, o campioni di lunghezza non inferiore a cm 2,5 se di spessore pari a mm 1,2 (lunghezza ideale cm 3), quindi preferibilmente effettuata con ago di 16 gauge, (anche se il calibro ottimale sarebbe di 14 gauge). La biopsia dovrebbe essere inviata a fresco ai laboratori di Anatomia Patologica e, ove non fosse possibile, staccarne pochi mm alle due estremità: un frammento da congelare ed uno per l'esame ultrastrutturale. Da evidenza della letteratura, si ritiene che un campione agobiottico debba contenere un numero minimo di spazi portal completi compreso tra 11-15 per la valutazione della patologia funzionale del fegato, valutazione che sarà inficiata nel tessuto epatico sede di neoplasia; qualora sia presente tessuto epatico risparmiato circostante una neoplasia, gli spazi portal dovrebbero essere almeno 4/5.

Si raccomanda di includere sempre nel referto istologico il numero di spazi portal completi presenti nel materiale in esame, così da consentire al clinico un giudizio sulla "adeguatezza" del campionamento biottico.

Allegato 8: Fattori Prognostici di recidiva

SCORE DI FONG

Fong Score*	
Fattore	Categorie
Margine di resezione positivo	si vs no
Malattia extra-epatica	si vs no
Tumore primitivo N+	si vs no
Disease Free Survival < 12 mesi	si vs no
N.ro metastasi epatiche	>1 vs 1
Dimensioni max noduli epatici	>5 cm vs ≤ 5 cm
Livelli CEA	>200 ng/ml

*Fong Y et al, Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colo-rectal cancer. *Annals of Surgery* 1999; 3:309

Le cinque caratteristiche evidenziate in grassetto sono state scelte per costruire lo score prognostico (assegnando 1 punto a ciascuna variabile), considerato come variabile continua da 0 (tutti assenti/categoria favorevoli) a 5 (tutti presenti/categoria sfavorevole).

METANALISI KANAS

Metanalisi (20754 pazienti)*	
Fattore	Categorie
Tumore primitivo N+	si vs no
Malattia extra-epatica	si vs no
Livelli CEA	≥200 ng/ml vs <200 ng/ml
Grading	G3 vs G1-G2
N.ro metastasi epatiche	>1 vs 1
Dimensioni max noduli epatici	>3 cm vs ≤ 3 cm
Margini di resezione positivi	si vs no

*Kanas GP et al, Survival after resection in metastatic colorectal cancer: review and meta-analysis of prognostic factors. *Clin Epidemiol* 2012; 4:283

MEMORIAL SLOAN-KETTERING CLINICAL RISK SCORE

Memorial Sloan-Kettering Clinical Risk Score*	
Fattore	Categorie
Tumore primitivo N+	si vs no
Disease Free Survival < 12 mesi	si vs no
N.ro metastasi epatiche	>1 vs 1
Dimensioni max noduli epatici	>5 cm vs ≤ 5 cm
Livelli CEA	≥200 ng/ml vs <200 ng/ml

*Tomlinson et al, Actual 10-year survival after resection for colorectal liver metastases defines cure. *J Clin Oncol* 2007;25:4575

Assegnando a ciascuna variabile 1 punto, la sopravvivenza è significativamente diversa raggruppando i pazienti in due categorie: low risk (0-2 punti) vs high risk (3-5 punti)

Allegato 9: Schemi chemioterapici

Schemi di chemioterapia

Schema	Indicazione
¹ XELOX	Adiuvante; peri-operatorio
² FOLFOX6	Adiuvante; peri-operatorio
³ FOLFOX6/ ⁴ XELOX + bevacizumab	1 ^a linea; 2 ^a linea; conversione
⁵ FOLFIRI + bevacizumab	1 ^a linea; 2 ^a linea; conversione
⁶ HDFUFA/ ⁷ capecitabina + bevacizumab	1 ^a linea paziente anziano/comorbidità
⁸ FOLFOXIRI +/- bevacizumab	1 ^a linea; conversione
⁹ FOLFOX6 + cetuximab*	1 ^a linea; conversione
¹⁰ FOLFOX6 + panitumumab*	1 ^a linea; conversione
¹¹ FOLFIRI + cetuximab*	1 ^a linea; conversione
¹² FOLFIRI + panitumumab*	1 ^a linea; 2 ^a linea; conversione
¹³ FOLFIRI + aflibercept	1 ^a linea
¹⁴ Cetuximab/ ¹⁵ Panitumumab*	≥ 3 ^a linea (se non eseguito nelle linee precedenti)
¹⁶ Regorafenib	≥ 3 ^a linea
¹⁷ Trifluridina/Tipiracil	≥ 3 ^a linea

*Ras wild type

Tali terapie vengono praticate con accesso vascolare centrale o periferico.

¹**XELOX**: Oxaliplatino 130 mg/m² ev giorno 1 e Capecitabina 1000 mg/m² x2/die, per via orale per 14 giorni, ogni 21 giorni

²**FOLFOX6**: Oxaliplatino 85 mg/m² ev giorno 1, Acido Levofolinico 200 mg/m² ev giorno 1 e 5-Fluorouracile 400 mg/m² bolo ev giorno 1 e 5FU 2400 mg/m² in infusione continua ev per 46 ore, ogni 14 giorni

³**FOLFOX6** (Oxaliplatino ev 85 mg/m² ev giorno 1, Acido Levofolinico 200 mg/m² ev giorno 1 e 5FU bolo ev 400 mg/m² giorno 1, 5FU 2400 mg/m² ev in infusione continua per 46 ore) in associazione a **Bevacizumab** 5 mg/kg ev, ogni 14 giorni

⁴**XELOX** (vedi sopra) in associazione a **Bevacizumab** 7,5 mg/kg ev, ogni 21 giorni

⁵**FOLFIRI** (Irinotecano 180 mg/m² ev giorno 1, Acido Levofolinico 200 mg/m² ev giorno 1, 5FU 400 mg/m² ev bolo giorno 1, e 5FU 2400 mg/m² ev infusione continua 46 ore) in associazione a **Bevacizumab** 5 mg/kg ev, ogni 14 giorni

⁶**HDFUFA** (Acido Levofolinico 200 mg/m² ev giorno 1, 5FU 400 mg/m² ev bolo giorno 1, e 5FU 2400 mg/m² ev infusione continua 46 ore) in associazione a **Bevacizumab** 5 mg/kg ev, ogni 14 giorni

⁷**Capecitabina** (1000 mg/m² x2/die, per via orale per 14 giorni, ogni 21 giorni) in associazione a **Bevacizumab** 7,5 mg/kg ev giorno 1, ogni 21 giorni

⁸**FOLFOXIRI** (Oxaliplatino ev 85 mg/m² ev giorno 1, Irinotecano 165 mg/m² ev giorno 1, Acido Levofolinico 200 mg/m² ev giorno 1 e 5FU 3200 mg/m² infusione continua 46 ore ogni 14 giorni) in associazione a **Bevacizumab** 5 mg/kg ev, ogni 14 giorni

⁹**FOLFOX6** (vedi sopra) in associazione a **Cetuximab** (giorno 1, 8), ogni 14 giorni

¹⁰**FOLFOX6** (vedi sopra) in associazione a **Panitumumab** (6 mg/kg ev giorno 1), ogni 14 giorni

¹¹**FOLFIRI** (vedi sopra) in associazione a **Cetuximab** (400 mg/m² ev giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m² ev giorno 8 del primo ciclo e dosi successive, oppure 500 mg/m² ev ogni 14 gg), ogni 14 giorni

¹²**FOLFIRI** (vedi sopra) in associazione a **Panitumumab** (6 mg/kg ev giorno 1), ogni 14 giorni

¹³**FOLFIRI** (vedi sopra) in associazione a **Aflibercept** (4 mg/kg ev giorno 1), ogni 14 giorni

¹⁴**Cetuximab** monoterapia: 400 mg/m² ev giorno 1 del primo ciclo poi 250 mg/m² ev giorno 8 del primo ciclo e dosi successive, ogni 14 giorni ; oppure 500 mg/m² ev giorno 1 ogni 14 giorni

¹⁵**Panitumumab** monoterapia: 6 mg/kg ev giorno 1, ogni 14 giorni

¹⁶**Regorafenib**: 160 mg totali/die per via orale per 21 giorni consecutivi ogni 28 giorni

¹⁷**Trifluridina/Tipiracil**: 35 mg/m²/bid per via orale, giorni 1-5 e 8-12, ogni 28 giorni

Allegato 10. Trattamenti locoregionali

Chemioembolizzazione (TACE)

Indicazioni

- L'indicazione primaria per TACE è come trattamento di metastasi epatiche inoperabili di carcinoma del colon-retto. Essa inoltre è utilizzata come seconda linea dopo fallimento della chemioterapia sistemica. La TACE può anche essere sfruttata come unico trattamento palliativo o con intento neoadiuvante con successiva ablazione termica.

Controindicazioni assolute:

- ECOG>2
- Cirrosi scompensata (Child-Pugh B> 8), BT>3), encefalopatia epatica clinica e ascite refrattaria e /o sindrome epatorenale, INR<1.6
- Trombosi portale
- Tumore che coinvolge tutti e due i lobi del fegato
- Fistola artero-venosa non trattabile
- Creatinina ≥ 2 mg / dl o clearance della creatinina <30 ml / min
- Allergia al mdc

Controindicazioni relative

- Varici esofagee non trattate ad alto rischio di sanguinamento
- Neoplasia > 10 cm
- Comorbidità gravi
- Papilla incompetente con aerobilia (a causa di stenting o chirurgia biliare)
- Dilatazione biliare

Metodica di esecuzione

- Antibiotico è indicato solo in caso di pazienti a rischio infettivo
- Il trattamento attraverso l'arteria epatica destra o sinistra viene utilizzato per il targeting selettivo di un lobo epatico. Una posizione più distale del catetere viene applicata per i trattamenti superselettivi.
- Un catetere di guida transfemorale (4 o 5 Fr) è posizionato nel tronco celiaco o nell'arteria epatica comune.
- Un microcatetere (ad esempio, 2.4 Fr) viene quindi fatto avanzare nella regione target. L'angiografia o CT aiutano a identificare l'esatta anatomia di tutte le arterie afferenti al nodulo tumorale. Si raccomanda di trattare ogni sito tumorale per almeno tre volte con TACE selettiva/superselettiva per trattare anche i noduli satelliti e le micrometastasi.
- Le procedure TACE ripetitive devono essere programmate (ad esempio, con intervalli di 4-6 settimane) in base alla risposta del tumore.

Chemioembolizzanti utilizzabili

- Lipiodol
- 5-fluoro-uracile in combinazione particelle di alcol polivinilico (PVA)
- Microsfere caricate con Doxorubicina e Irinotecan

Radioembolizzazione

Indicazioni

- Trattamento in 3^a linea e successive in pazienti refrattari alla chemioterapia, con interessamento esclusivo o prevalente del fegato

Radiofarmaco

- Microsfere in resina o in vetro di Ittrio-90

Controindicazioni

- Anomalie dell'arteria epatica (dimostre mediante scintigrafia con macroaggregati di albumina umana - MAA - marcati con Tc99m) che potrebbero determinare un reflusso significativo delle microsfele a livello del tratto gastrointestinale
- Shunt polmonare/epatico >20% che potrebbe determinare un rilascio superiore a 16,5 mCi di ittrio-90 nei polmoni
- Gravidanza
- Ascite o altri segni clinici di insufficienza epatica, carico tumorale eccessivo con riserva epatica limitata
- Anormale funzionalità d'organo o del midollo osseo
- Coagulopatia grave non controllata

Metodica di esecuzione:

L'intero trattamento comprende due procedure angiografiche a distanza di una settimana

- Angiografia viscerale per la valutazione dell'anatomia vascolare ed embolizzazione dei collaterali
- Valutazione degli shunt polmonari e gastrointestinali mediante iniezione intraarteriosa e scintigrafia con ^{99m}Tc-MAA
- Valutazione dosimetrica
- Ripetizione della procedura angiografica, durante la quale la dose terapeutica di particelle radioattive viene lentamente iniettata attraverso il catetere posizionato in arteria epatica
- Tempo di degenza di 8-24 ore

Radioterapia stereotassica

Indicazioni.

- La radioterapia stereotassica può essere indicata nel caso di metastasi non aggredibili chirurgicamente o con radiologia interventistica, o nel caso di pazienti non fit per tecniche più invasive. Inoltre può trovare indicazione nel paziente oligometastatico, nell'ambito di un approccio di terapia "radicale", oppure nell'ambito di un protocollo di trattamento che preveda l'utilizzo di immunoterapici per l'eventuale effetto di combinazione sinergica.

Controindicazioni.

- Le controindicazioni sono legate alla dimensione di fegato sano e di altri organi a rischio che riceverebbero una dose significativa di radiazioni e quindi direttamente dipendenti dal "carico" e dalla sede della malattia da irradiare, e dalla compliance del paziente al trattamento.

Metodica di esecuzione.

- La radioterapia stereotassica si esegue con tecniche evolute di radioterapia a fasci esterni con erogazione con tecnica conformazionale dinamica, a intensità modulata statica o dinamica (IMRT), o volumetrica ad archi (VMAT). Necessari presidi di immobilizzazione e strumenti che tengano conto dei movimenti respiratori del paziente (gating respiratorio). Le frazioni sono comprese tra 1 e 5 le dosi totali tra 18 e 75 Gy.

Allegato 11. Protocollo radioterapia retto (CRLM sincrone)

La radioterapia (RT) a fasci esterni preoperatoria per il cancro del retto prevede 2 differenti modalità di trattamento:

1) la modalità breve (short course RT) prevede 5 frazioni da 5.0 Gy di dose erogati in 5 giorni per un totale di 25 Gy. Questa modalità non prevede un uso concomitante di chemioterapia e viene meno utilizzata nel setting dei pazienti metastatici potenzialmente operabili;

2) la modalità lunga (long course RT) prevede 25-30 frazioni da 1.8 Gy erogate in 5-6 settimane per un totale di dose di 45-54 Gy accoppiate a trattamento chemioterapico concomitante.

Controindicazione assoluta al trattamento preoperatorio è l'occlusione, 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.

La tecnica prevede una immobilizzazione in posizione comoda e riproducibile del paziente, la vescica deve essere piena. La tecnica conformazionale (3D-CRT), oppure a intensità modulata (IMRT), o volumetrica ad archi (VMAT) sono ritenute appropriate per questo tipo di irradiazione.

Allegato 12. Follow-up dopo resezione epatica

Il paziente sottoposto a resezione epatica per CRLM deve eseguire i seguenti esami di follow-up per almeno 5 anni:

- CEA ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 12 mesi per i successivi 3 anni
- CT torace / addome / pelvi ogni 3 mesi per i primi 2 anni, poi ogni 12 mesi per i successivi 3 anni
- Colonscopia dopo 1 anno dalla resezione del tumore primitivo, se negativa, dopo 3 anni e, se ancora negativa, dopo ulteriori 5 anni; è suggerito terminare il follow-up endoscopico all'età di 80 anni
- Nei pazienti che sviluppano recidiva, è opportuno considerare tali lesioni allo stesso modo delle metastasi epatiche iniziali e offrire un trattamento curativo in base al rischio e alla probabile sopravvivenza.

Allegato 13. Guida per il paziente

In allegato al PDTA viene fornita la guida informativa per il paziente (Allegato 13).