

**Rete Oncologica Veneta**

Ricerca, innovazione, assistenza



#### **Coordinatori Scientifici**

**BASSI CLAUDIO, LONARDI SARA, TORTORA GIAMPAOLO**

#### **Componenti**

**ALIBERTI CAMILLO, APRILE GIUSEPPE, BASSI CLAUDIO, BASSI NICOLO', BENATI GAETANO, BOCUS PAOLO, BUTTURINI GIOVANNI, CAPELLI PAOLA, CRINO' STEFANO, DE ROBERTIS RICCARDO, D'ONOFRIO MIRKO, FASSAN MATTEO, FIGOLI FRANCO, GABBRIELLI ARMANDO, GREGIANIN MICHELE, LONARDI SARA, LORA ORNELLA, LUCHINI CLAUDIO, MALLEO GIUSEPPE, MARINELLI VERONICA, MASSANI MARCO, MAZZAROTTO RENZO, MELISI DAVIDE, MORANA GIOVANNI, NARDI MARIATERESA, PASQUALI CLAUDIO, PASTORELLI DAVIDE, SCARPA ALDO, SIMONI NICOLA, TINAZZI MARTINI PAOLO, TORTORA GIAMPAOLO, ZAGONEL VITTORINA, ZAMBONI GIUSEPPE**

## **PRESENTAZIONE**

La condivisione di percorsi diagnostici terapeutici e assistenziali (PDTA) costituisce un elemento fondamentale di governance delle reti oncologiche. Nell'ambito di tale processo vengono valorizzate le buone pratiche cliniche e definiti i modelli organizzativi più idonei per rispondere con efficacia ed efficienza alla richiesta di salute dei cittadini.

A seguito della delibera n. 2067 del 19 novembre 2013 che istituiva la Rete Oncologica del Veneto, è stato attivato un gruppo di lavoro regionale per la definizione di un PDTA di riferimento per le pazienti affetti da tumore del pancreas.

L'orientamento del gruppo è stato di considerare l'approccio multidisciplinare come cardine imprescindibile del percorso di cura di questi pazienti, e ha definito la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, al fine di garantire a tutti i cittadini la migliore cura, in ogni fase di malattia. Il valore aggiunto di questo PDTA è anche quello di aver considerato ogni fase di malattia, dalla diagnosi alle cure palliative/hospice o follow-up, nell'ottica di favorire un coordinamento e condivisione tra servizi/ unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano socio sanitario 2012-2016 della Regione Veneto.

L'obiettivo finale è di implementare quanto più possibile la prevenzione e la diagnosi precoce del tumore del pancreas e di garantire a tutti i pazienti affetti da questa neoplasia una medicina personalizzata che tenga conto da un lato delle caratteristiche biologiche del tumore, e dall'altro, dei bisogni del singolo paziente, per ottenere come ricaduta la migliore sopravvivenza e qualità di vita dell'individuo. La definizione del PDTA garantisce anche una corretta allocazione di risorse indispensabile per rendere oggi governabile il sistema. Le proposte contenute nel documento non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili. Sarà compito del gruppo di lavoro che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

***Prof. Claudio Bassi***

***Dr.ssa Sara Lonardi***

***Prof. Giampaolo Tortora***

## ELENCO COMPONENTI DEL GRUPPO DI LAVORO

**Coordinatori scientifici: CLAUDIO BASSI, SARA LONARDI, GIAMPAOLO TORTORA**

Componenti	Qualifica
ALIBERTI CAMILLO	Direttore Radiologia Azienda Ospedaliera di Padova
APRILE GIUSEPPE	Direttore UOC Oncologia Medica AULSS 8 Berica - Vicenza
BASSI CLAUDIO	Direttore Chirurgia Generale e del Pancreas - Istituto del Pancreas - Prof. Ordinario di Chirurgia - AOUI Verona
BASSI NICOLO'	Direttore 4^ Chirurgia Generale, Epato-Bilio-Pancreatica e d'urgenza - AULSS 3 Marca Trevigiana - Ospedale Ca' Foncello - Treviso
BENATI GAETANO	Medico di Medicina Generale (FIMMG)
BOCUS PAOLO	Direttore UOC di Gastroenterologia ed Ecoendoscopia Digestiva - Ospedale Sacro Cuore - Don Calabria - Negrar (VR)
BUTTURINI GIOVANNI	Direttore Chirurgia Epatobiliopancreatica Ospedale P. Pederzoli Azienda ULSS 9 Scaligera - Peschiera del Garda (VR)
BOVO EMANUELA	Registro Tumori del Veneto – Azienda Zero - Padova
CAPELLI PAOLA	Dirigente medico – Anatomia e istologia patologica – AOUI Verona
CRINO' STEFANO	Dirigente medico U.O.S. di Endoscopia Digestiva - Istituto del Pancreas - AOUI di Verona
DE ROBERTIS RICCARDO	Dirigente medico - Dipartimento Diagnostica per immagini - Ospedale P. Pederzoli Azienda ULSS 9 Scaligera - Peschiera del Garda (VR)
D'ONOFRIO MIRKO	Professore Associato di Radiologia Dip. Diagnostica e Sanità Pubblica AOUI Verona
FASSAN MATTEO	Professore Associato Anatomia Patologica Azienda Ospedaliera Università degli Studi di Padova
FIGOLI FRANCO	Direttore Cure Palliative e Governo Clinico dell'assistenza primaria Azienda ULSS 7 Pedemontana
GABBRIELLI ARMANDO	Ricercatore Endoscopia Digestiva AOUI Verona

GREGIANIN MICHELE	Direttore Medicina nucleare – AULSS 2 Marca Trevigiana Castelfranco Veneto (TV)
LONARDI SARA	Dirigente medico UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS - Padova
LORA ORNELLA	Dirigente medico UO Radioterapia IOV IRCCS Padova
LUCHINI CLAUDIO	Ricercatore - Anatomia Patologica AOUI Università degli Studi di Verona
MALLEO GIUSEPPE	Dirigente Medico Chirurgia Generale e del Pancreas Istituto del Pancreas AOUI Verona
MARINELLI VERONICA	Psicologa Chirurgia del Pancreas AOUI Verona
MASSANI MARCO	Dirigente medico 4^ Chirurgia Generale, Epato-Bilio-Pancreatica e d'urgenza AULSS 2 Marca Trevigiana Ospedale Ca' Foncello Treviso
MAZZAROTTO RENZO	Direttore UOC Radioterapia AOUI Verona
MELISI DAVIDE	Ricercatore Oncologia Medica Dip. Medicina AOUI Verona
MORANA GIOVANNI	Direttore Radiologia AULSS 2 Marca Trevigiana Ospedale Ca' Foncello Treviso
NARDI MARIATERESA	Responsabile Struttura Dietetica e Nutrizione Clinica IOV IRCCS Padova
PASQUALI CLAUDIO	Prof. Associato DiSCOG Università di Padova, Clinica Chirurgica 1^ Azienda Ospedaliera Padova
PASTORELLI DAVIDE	Direttore UOC Oncologia ULSS 1 Dolomiti - Feltre (BL)
SCARPA ALDO	Direttore Anatomia Patologica, Prof. Ordinario di Anatomia Patologica - Università degli Studi di Verona
SIMONI NICOLA	Dirigente Medico UOC Radioterapia AOUI Verona
TINAZZI MARTINI PAOLO	Responsabile Dipartimento Diagnostica per immagini - Ospedale P. Pederzoli Azienda ULSS 9 Scaligera - Peschiera del Garda (VR)
TORTORA GIAMPAOLO	Prof. Ordinario Oncologia medica Direttore UOC di Oncologia AOUI Verona
ZAGONEL VITTORINA	Direttore UOC Oncologia Medica 1 IOV IRCCS - Padova
ZAMBONI GIUSEPPE	Prof. Associato Dip. Diagnostica e Sanità Pubblica Università di Verona IRCCS Ospedale Sacro Cuore Don Calabria Negrar (VR)

**COORDINATORE TECNICO-SCIENTIFICO RETE ONCOLOGICA DEL VENETO**

CONTE PierFranco

**Metodologia e Coordinamento ROV**

BORTOLAMI Alberto - Coordinamento Tecnico-Scientifico Gruppo di lavoro

MARCHESE Fortunata - Coordinamento Organizzativo ed educativo Gruppo di lavoro

POZZA Virginia - Redazione e elaborazione documento

TOGNAZZO Sandro - Individuazione indicatori

**IL PRESENTE DOCUMENTO E' STATO REDATTO CON IL SUPPORTO METODOLOGICO DEL COORDINAMENTO DELLA RETE ONCOLOGICA DEL VENETO.**

## **IL PRESENTE DOCUMENTO FA RIFERIMENTO AI SEGUENTI DOCUMENTI INFORMATIVI:**

- American Joint Committee on Cancer (AJCC) 2017
- Linee guida dell'Associazione Italiana Oncologi Medici (AIOM) 2017
- Linee Guida dell'American Society of Clinical Oncology (ASCO)2018
- Linee Guida dell'European Society for Medical Oncology (ESMO) 2015
- European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN)2006
- Linee Guida del National Comprehensive Cancer Network (NCNN) 2017
- Papanicolau Society of Cytopatology (United States and Canadian Academy of Pathology)
- World Health Organisation, 2010, 1990
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 2067 del 19 novembre 2013. Istituzione della Rete Oncologica Veneta (ROV). Piano Socio Sanitario Regionale (PSSR) 2012-2016.
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n. 1689 del 26 ottobre 2016. Approvazione di un modello organizzativo per l'accesso del paziente alla Rete Oncologica Veneta e delle azioni per il governo della spesa farmaceutica e previsione di un finanziamento a funzione a favore dell'Istituto Oncologico Veneto (IOV) IRCCS per l'anno 2017.
- Ministero della Salute. Consiglio Superiore di Sanità. Linee Guida. Tracciabilità, Raccolta, Trasporto, Conservazione e Archiviazione di cellule e tessuti per indagini diagnostiche di ANATOMIA PATOLOGICA; Maggio 2015.
- DELIBERAZIONE DELLA GIUNTA REGIONALE n 553 del 30 aprile 2018 Approvazione del Percorso integrato di cura a supporto dello sviluppo della rete di cure palliative in età adulta ai sensi della DGR n. 208 del 28 febbraio 2017 ad oggetto: "Individuazione

del modello assistenziale di rete delle cure palliative e della terapia del dolore della Regione Veneto. Piano Socio Sanitario Regionale 2012-2016 (L.R. del 29 giugno 2012, n. 23). Deliberazione n. 109/CR del 9 dicembre 2015".

- Scottish Cancer Taskforce - Healthcare Improvement Scotland - National Cancer Quality Steering Group: HepatoPancreatoBiliary Cancer Clinical Quality Performance Indicators. (2017)

## INDICE

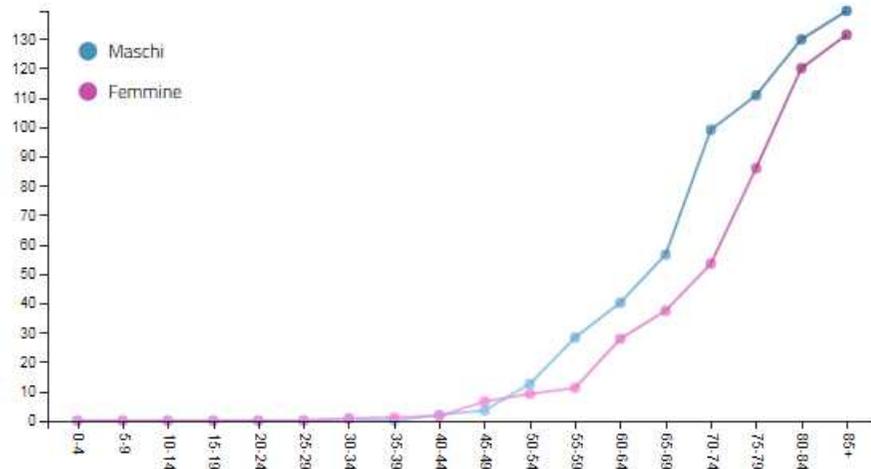
<b>EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL PANCREAS IN VENETO.....</b>	<b>9</b>
<b>MAPPE.....</b>	<b>15</b>
<b>NOTE.....</b>	<b>22</b>
<b>INDICATORI.....</b>	<b>42</b>
<b>RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI.....</b>	<b>45</b>
<b>ALLEGATI.....</b>	<b>49</b>

## **EPIDEMIOLOGIA DEL TUMORE DEL PANCREAS IN VENETO**

## Epidemiologia del tumore del pancreas in Veneto

Nel 2013 il tasso grezzo di **incidenza** del tumore del pancreas (codice ICD-10 C25) in Veneto è stato di 23.2 casi x 100,000 persone. Questa neoplasia è un evento raro fino ai 45 anni; l'incidenza aumenta con l'età e dai 50 anni in poi il rischio è maggiore negli uomini rispetto alle donne (Figura 1).

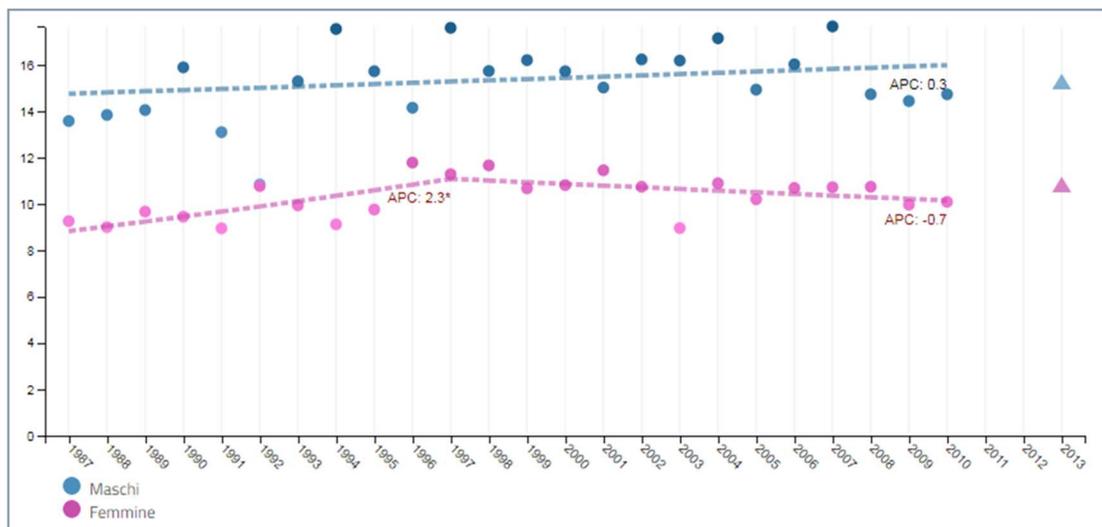
Figura 1. Tasso di incidenza del tumore del pancreas per fascia d'età. Veneto, anno 2013 (x 100,000).



Metà dei casi di tumori del pancreas vengono diagnosticati in soggetti con più di 75 anni di età.

Negli uomini l'incidenza del tumore del pancreas è rimasta sostanzialmente costante dal 1987 al 2013, mentre nelle donne si è stabilizzata a partire dalla fine degli anni novanta (Figura 2).

Figura 2. Andamento temporale dal 1987 al 2013 dei tassi di incidenza del tumore del pancreas per sesso, standardizzati sulla popolazione europea (x 100,000).

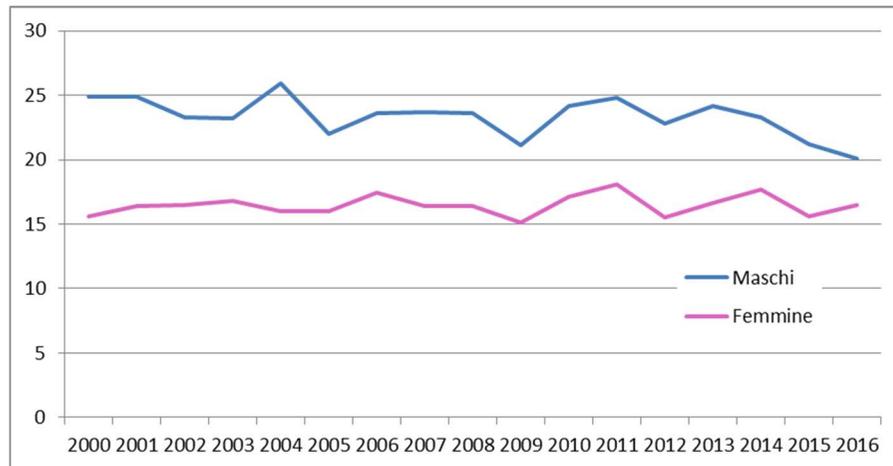


Il Registro Tumori ha stimato il numero di nuovi casi attesi in Veneto nel 2017, applicando i tassi di incidenza età-sesso-specifici relativi all'ultimo periodo di registrazione alla popolazione residente in Veneto nel 2017 (dati ISTAT). Si tratta complessivamente di 1,213 nuove diagnosi (607 tra i maschi e 606 tra le femmine), pari al 3.7% di tutti i tumori.

La quota dei casi di tumore del pancreas diagnosticati nella nostra Regione nel 2013 che ha una conferma microscopica è del 54%. La grande maggioranza di questi tumori, circa l'87%, è costituita da adenocarcinomi.

Questo tumore è caratterizzato da una prognosi spesso infausta: il livello di **mortalità** è infatti di poco inferiore a quello dell'incidenza. In Veneto nel 2016 si sono registrati 1,018 decessi (481 maschi e 537 femmine), pari al 7% di tutti i decessi per cause neoplastiche.

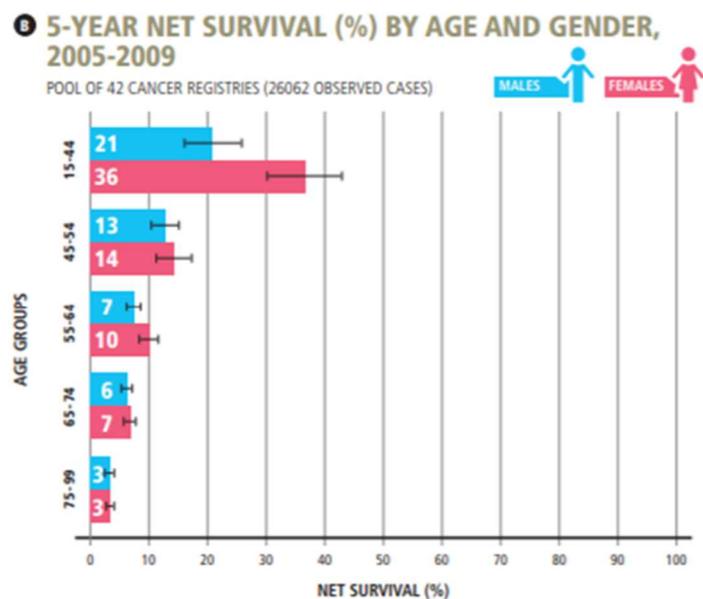
Figura 3. Andamento temporale dal 2000 al 2016 dei tassi di mortalità del tumore del pancreas per sesso, standardizzati sulla popolazione veneta 2017 (x 100,000).



La **sopravvivenza netta a 5 anni dalla diagnosi** dei soggetti con tumore del pancreas è molto bassa (8%)<sup>1</sup>. Tra le principali sedi tumorali si tratta di quella con il valore minimo. Vi sono differenze legate all'età alla diagnosi: i soggetti più giovani (con meno di 45 anni) hanno una sopravvivenza nettamente più alta di quella dei soggetti più anziani. Nei soggetti giovani si nota inoltre una sopravvivenza significativamente maggiore nelle donne rispetto agli uomini.

<sup>1</sup> Epidemiol Prev 2017; 41 (2) suppl1. doi: 10.19191/EP17.2S1.P001.017

Figura 4. Sopravvivenza netta (%) a 5 anni dalla diagnosi di tumore del pancreas per classi di età e sesso. Pool dei 42 registri tumori italiani.



Non vi sono differenze significative di sopravvivenza a livello nazionale.

Come si rileva nella maggior parte dei tumori ad alta letalità, anche per il tumore del pancreas l'essere sopravvissuti al primo anno dalla diagnosi aumenta notevolmente la probabilità di sopravvivere altri 5 anni. Nel caso di questo tumore il valore passa da 8% a 28%.

Osservando casi diagnosticati in periodi successivi non si rilevano sostanziali differenze di sopravvivenza.

Si stima che al 1 gennaio 2016 il numero di **casi prevalenti** in Veneto ammontasse a 1,175 casi (590 maschi e 585 femmine), dei quali circa un quarto con una diagnosi posta nei due anni precedenti (Tabella 2).

Tabella 2. Numero di casi prevalenti di tumore del pancreas, per intervallo dalla diagnosi.

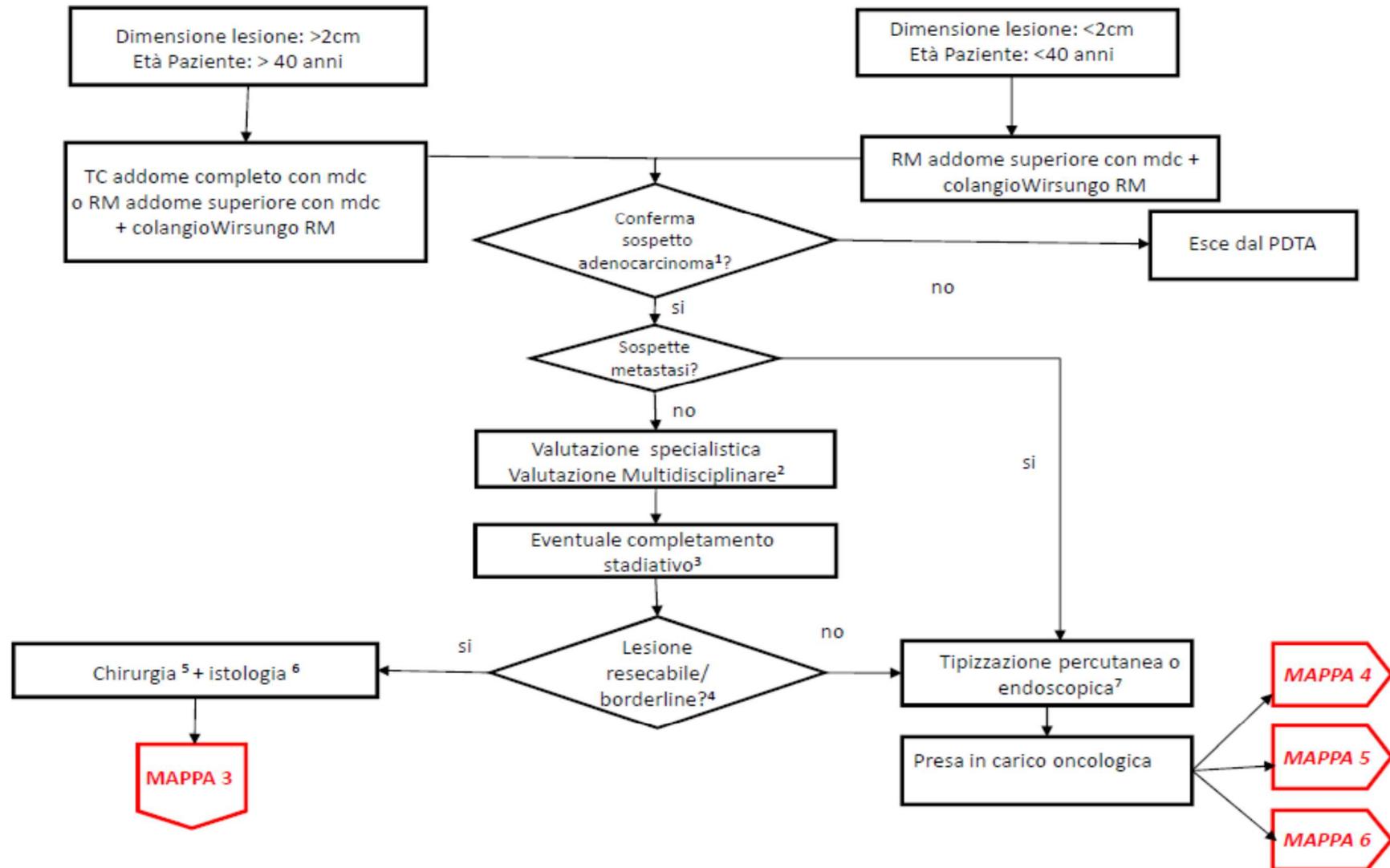
Anni dalla diagnosi	Prevalenti	% sul totale dei prevalenti
 <=2	304	25.9%
 2-5	463	39.4%
 5-10	135	11.5%
 10-15	125	10.6%
 15-20	109	9.3%
 >20	39	3.3%
Prevalenza completa	1175	

Ulteriori dati epidemiologici relativi al tumore del pancreas sono disponibili nel sito web del Registro Tumori del Veneto all'indirizzo [www.registrotumoriveneto.it](http://www.registrotumoriveneto.it)

**MAPPE**

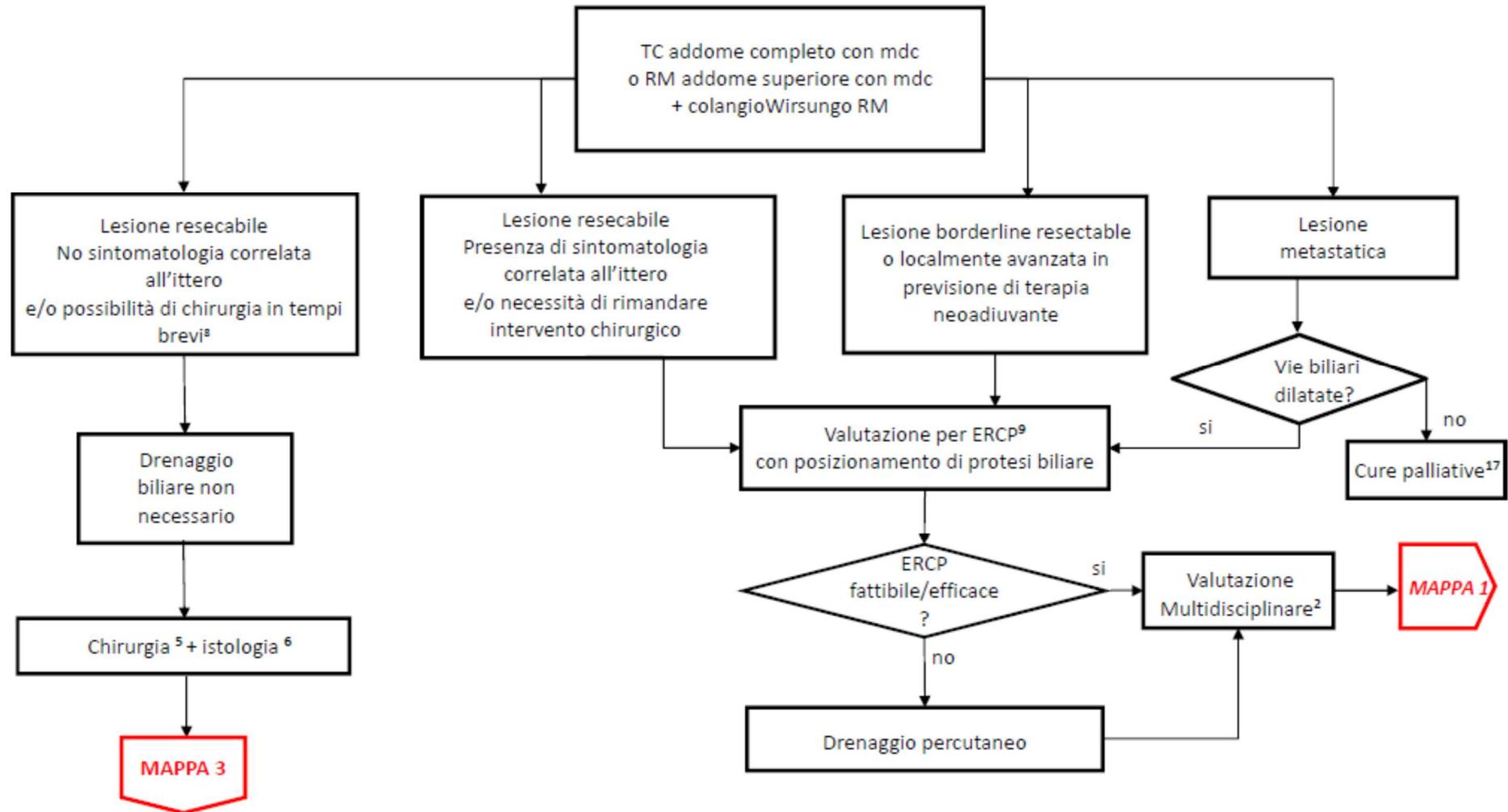
## LESIONE FOCALE DEL PANCREAS – lesione solida

MAPPA 1



## PAZIENTE lesione focale e CON ITTERO

MAPPA 2



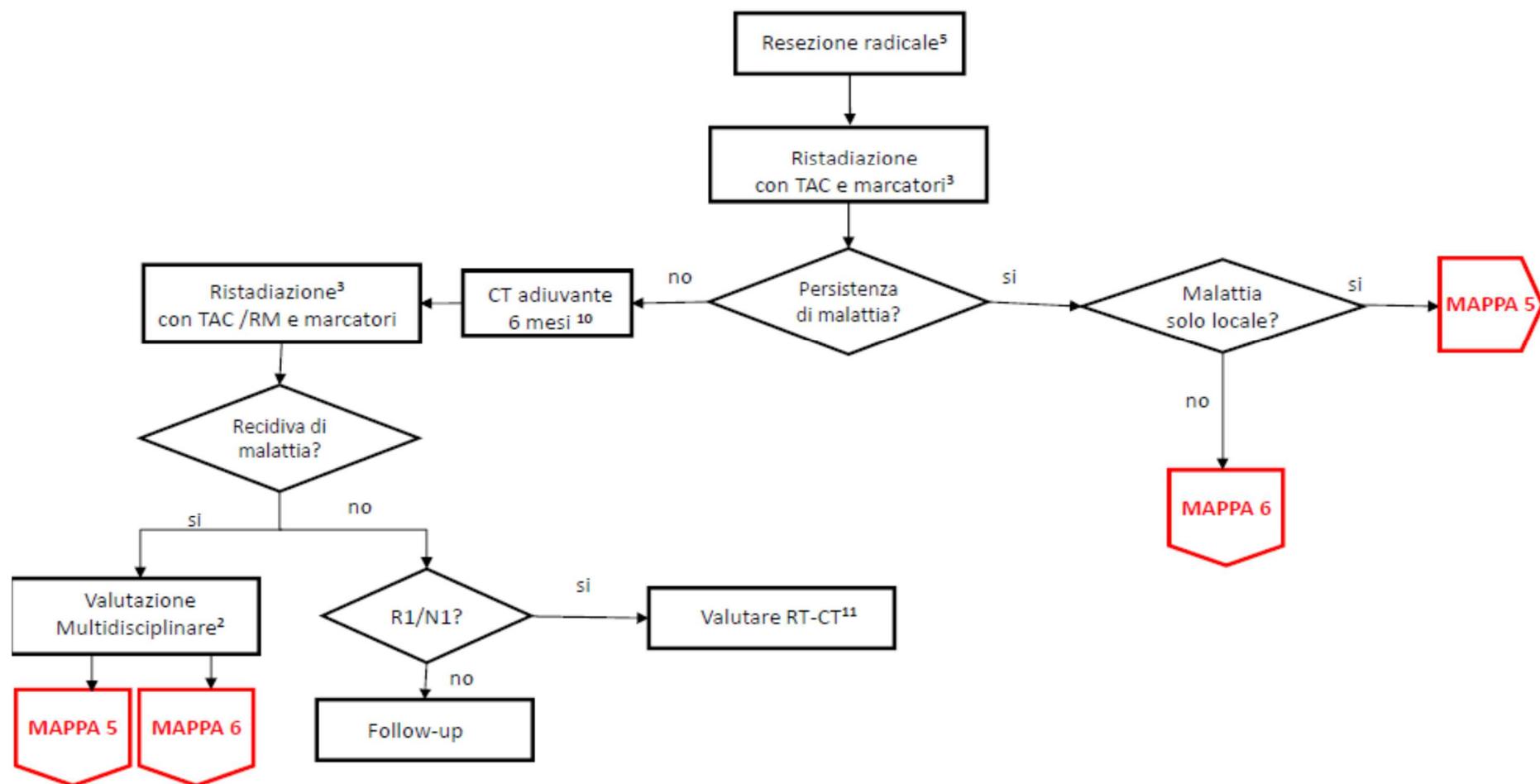
MAPPA 1

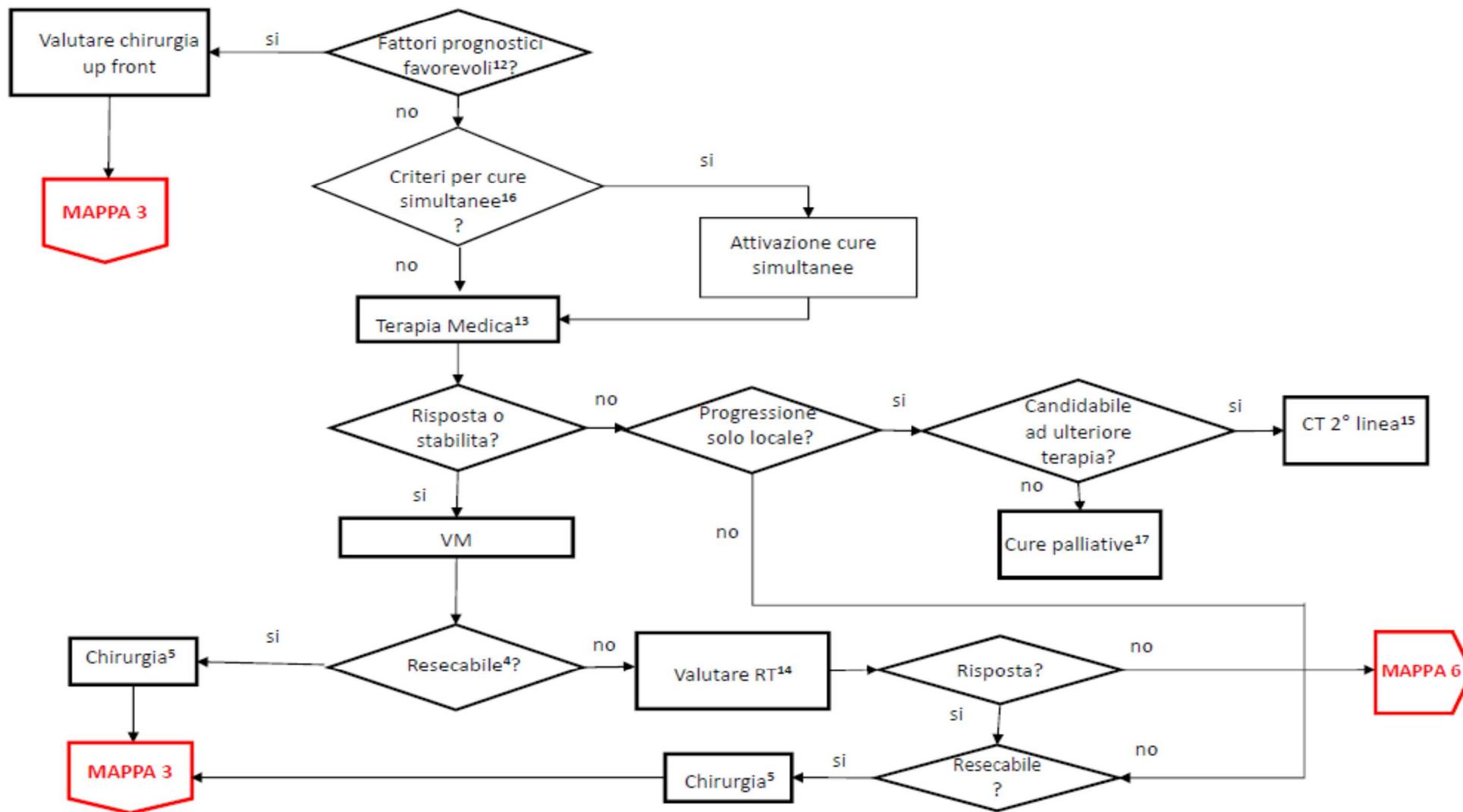
MAPPA 2

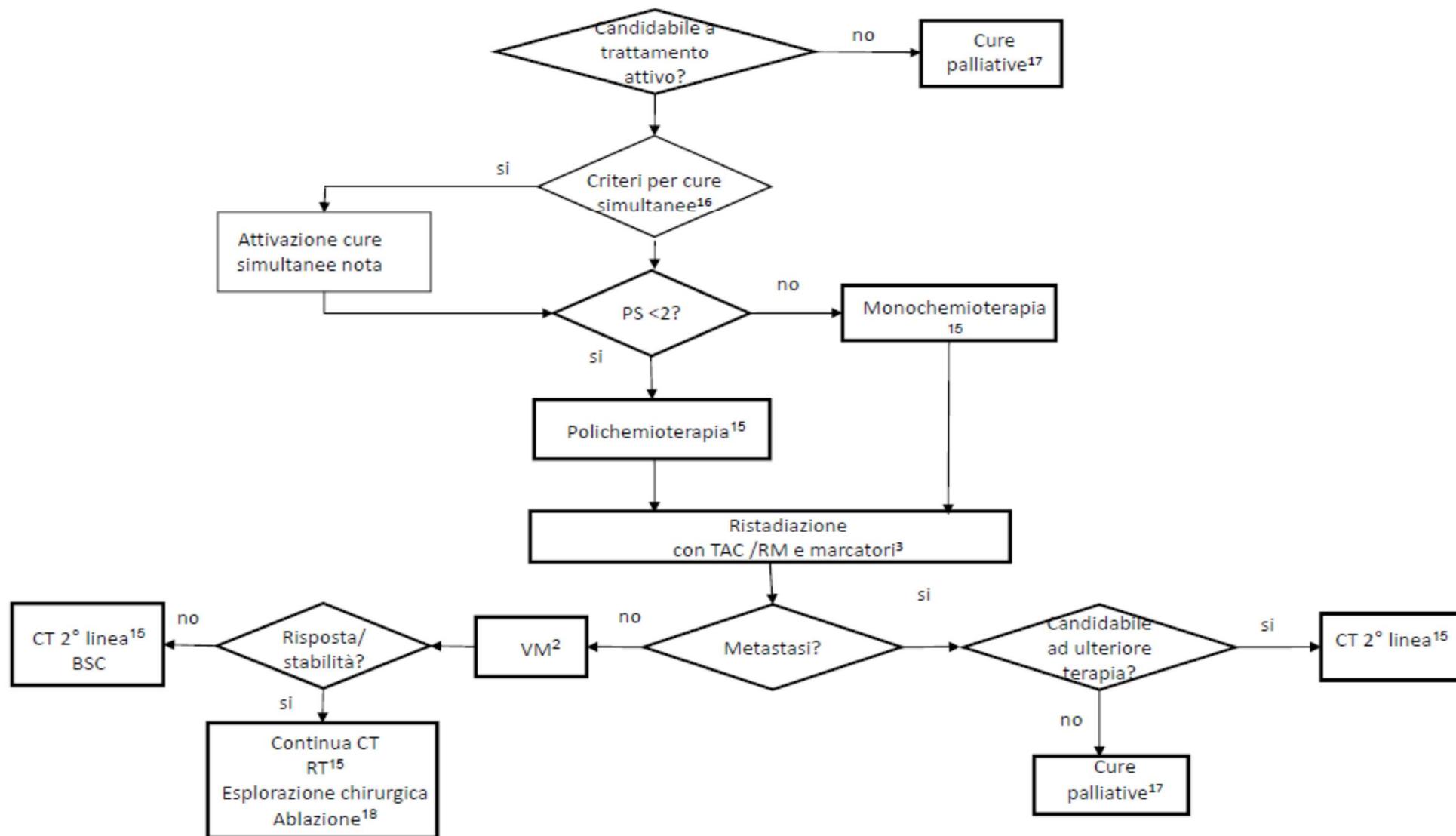
MAPPA 4

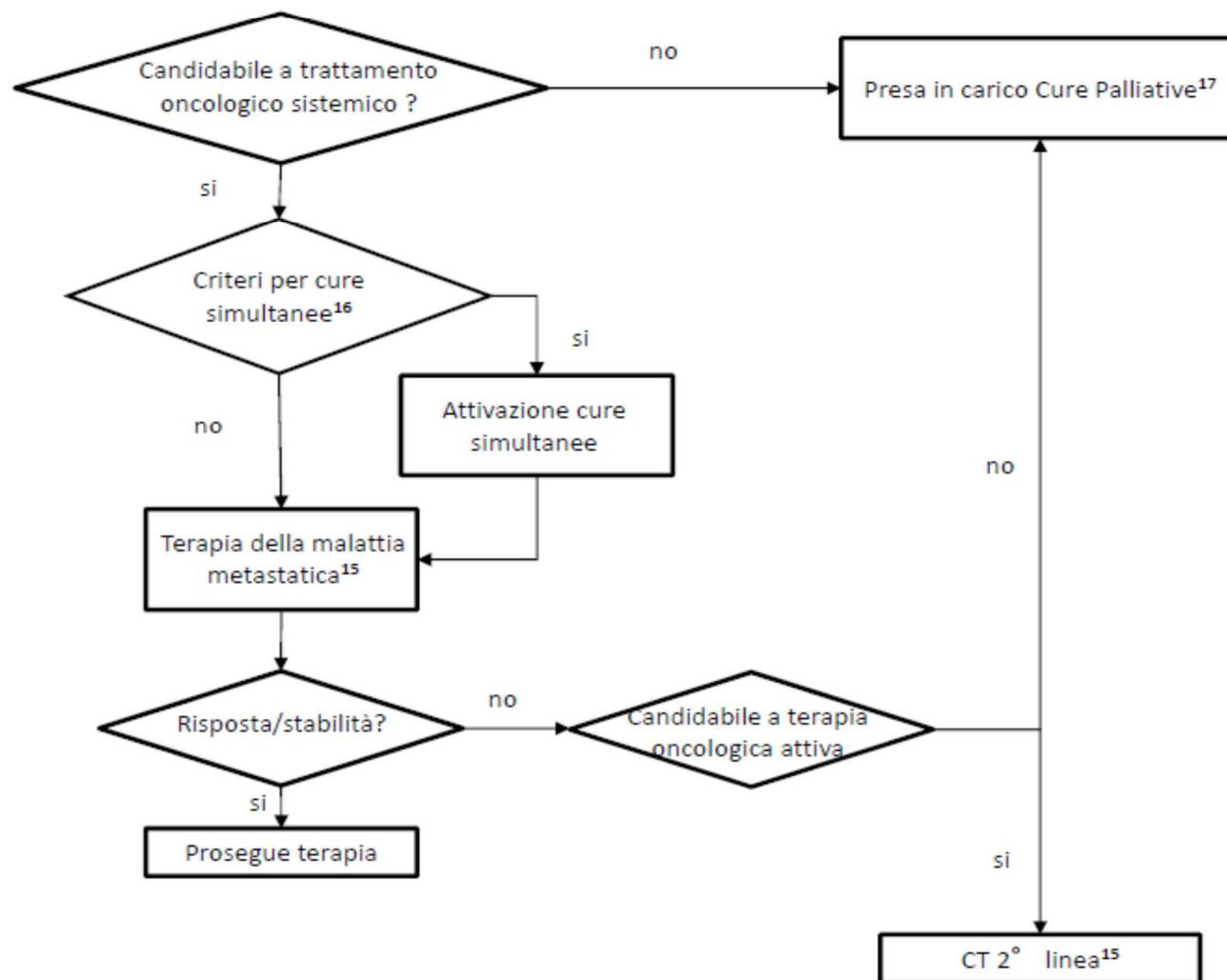
## TRATTAMENTO ADIUVANTE

MAPPA 3









**NOTE**

## 1. SOSPETTO DIAGNOSTICO

Formazione espansiva solida a margini sfumati ipovascolarizzata quindi ipodensa in Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (mdc) (fase pancreatica) o ipointensa in Risonanza Magnetica (RM) con mdc, a crescita infiltrativa, con eventuale coinvolgimento del dotto pancreatico principale e/o della via biliare principale e/o delle strutture vascolari venose ed arteriose peri-pancreatiche. Eseguire RM con sequenze dedicate allo studio della diffusione (Diffusion Weighted Imaging - DWI) e fase dinamica contrastografica con mdc epatospecifico (ad escrezione biliare) per una più accurata identificazione/esclusione delle lesioni ripetitive epatiche.

## 2. VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE

La valutazione multidisciplinare (VMD) è un momento fondamentale nella condivisione della scelta del percorso diagnostico-terapeutico ed assistenziale del paziente con adenocarcinoma pancreatico, per la pianificazione del più appropriato approccio di cura.

Il “core” del *team* multidisciplinare è costituito da:

- Chirurgo specializzato nella chirurgia del pancreas
- Oncologo medico
- Radioterapista Oncologo
- Gastroenterologo ed Endoscopista
- Radiologo e/o Radiologo Interventista

Inoltre, può essere richiesta la presenza di:

- Patologo
- Medico Nucleare
- Medico Nutrizionista/Dietista
- Medico palliativista
- Medico di Medicina Generale (MMG)

I membri del *team* partecipano agli incontri multidisciplinari finalizzati a definire una pianificazione condivisa del PDTA dei nuovi pazienti presi in carico.

Il *meeting* è il momento in cui avviene la definizione della diagnosi e dello stadio di malattia, della tempistica dei trattamenti e delle rivalutazioni, cui segue la formulazione della strategia terapeutica con indicazioni precise sull'approccio chirurgico, radioterapico, su terapie oncologiche

sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di *follow-up*. Il *team* fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici o di pazienti. Obiettivo del gruppo multidisciplinare è anche lo sviluppo e la promozione di specifici progetti di formazione e ricerca scientifica dedicati alla patologia.

Le Società Scientifiche internazionali raccomandano di programmare una VMD almeno nelle seguenti occasioni: 1) al momento del *referral* iniziale del paziente (distinzione e rimando alle note di sezione specifica) 2) al momento della scelta del trattamento adiuvante con l'esito dell'esame istologico definitivo dopo la chirurgia pancreatico.

L'esito della valutazione multidisciplinare viene inserita in un data base che raccoglie il numero di pazienti valutati, l'unità operativa di afferenza dei pazienti e le decisioni prese. Tali informazioni saranno trascritte come esito della discussione multidisciplinare in cartella clinica da parte del medico referente del paziente.

In considerazione della possibile familiarità della neoplasia e della associazione con altri tumori maligni (melanoma) o con sindromi familiari, riportata nel 10% dei pazienti con adenocarcinoma del pancreas, è opportuna una discussione con il genetista secondo quanto riportato nel PDTA di riferimento.

### **3. STADIAZIONE**

Gli esami da considerare sono:

- TC per studio del torace. Va sostituita con TC torace-addome addome con e senza mdc qualora non già effettuata ab initio.
- RM con sequenze dedicate allo studio della diffusione (DWI) e fase dinamica contrastografica mdc epatospecifico (ad escrezione biliare) per una più accurata identificazione / esclusione delle lesioni ripetitive epatiche Esame ecoendoscopico nei dubbi di resecabilità locoregionale all'imaging TC o RM per conferma.

La stadiazione locoregionale ed epatica post-trattamento chemio e/o radioterapico può essere complicata dalla fibrosi perivascolare e a causa di una eventuale steatosi a distribuzione disomogenea che può essere presente dopo trattamento chemioterapico. In tal caso, per lo studio del fegato, trova indicazione la RM del fegato completo con sequenze dedicate allo studio della diffusione (DWI) e fase dinamica contrastografica mdc epatospecifico (ad escrezione biliare) per una più accurata identificazione / esclusione delle lesioni ripetitive epatiche.

In fase di stadiazione la FDG PET-CT può essere proposta nell'ambito della valutazione multidisciplinare in particolare in pazienti ad alto rischio nel sospetto di metastasi a distanza, e nel sospetto di recidiva locale, in caso di aumento del CA19-9 e/o di esami radiologici dubbi. Dopo terapia neoadiuvante la FDG PET-CT potrebbe essere utile per valutare l'effetto della chemioterapia qualora sia disponibile un medesimo esame effettuato al basale (pre-terapia) per confronto.

#### **4. LESIONE RESECABILE**

I criteri che definiscono lo stato di resecabilità sono divisi in criteri arteriosi e criteri venosi.

Innanzitutto si definiscono non resecabili tutti i tumori solidi con metastasi a distanza anche in linfonodi extra-regionali (ad esempio quelli della stazione 16 interaortocavali e para-aortici)

Si sottolinea come i seguenti criteri non siano applicabili a Pazienti che abbiamo effettuato i cicli di chemioterapia e/o radiochemioterapia neoadiuvanti. In queste situazioni è indispensabile un confronto multidisciplinare per assumere la corretta decisione terapeutica.

##### **Criteri Arteriosi**

Si definisce resecabile il tumore che non abbia contatto, adesione o infiltrazione con l'arteria mesenterica superiore, l'arteria epatica comune o il tripode celiaco.

Si definisce "borderline resectable" –BR- il tumore della testa o del processo uncinato del pancreas che abbia un contatto con l'arteria mesenterica superiore < a 180° oppure con l'arteria epatica comune senza estensione al tronco celiaco o alla biforcazione dell'arteria epatica e comunque in cui sia sempre possibile una resezione e ricostruzione arteriosa sicura. Si definisce BR il tumore che abbia contatto o infiltrati < 180° l'arteria epatica accessoria o sostituita ad origine dall'arteria mesenterica superiore. Questa situazione anatomica va sempre ricercata nello studio pre-operatorio del caso perché può alterare significativamente la pianificazione chirurgica.

Si definisce BR il tumore del corpo-coda pancreas con un contatto  $<180^\circ$  con il tripode celiaco o  $>180^\circ$  ma senza arrivare al piano aortico e con arteria gastroduodenale clivabile dalla neoplasia per poter effettuare un intervento demolitivo sec. Appleby oppure il tumore con un contatto  $< 180^\circ$  con l'arteria mesenterica superiore.

Si definiscono non resecabili o localmente avanzati i tumori della testa e del processo uncinato con contatto  $>180^\circ$  con arteria mesenterica superiore o con coinvolgimento dell'arteria epatica comune fino alla biforcazione o con interessamento del tronco celiaco  $> 180^\circ$  o con il primo ramo digiunale dell'arteria mesenterica superiore

Si definiscono non resecabili o localmente avanzati i tumori del corpo coda con un coinvolgimento  $>180^\circ$  del tronco celiaco o comunque l'interessamento del piano aortico o dell'arteria gastroduodenale, oppure con un coinvolgimento dell'arteria mesenterica superiore  $> 180^\circ$

### **Criteri Venosi**

Si definisce resecabile il tumore che non abbia contatto, adesione o infiltrazione con la vena porta e la vena mesenterica superiore oppure che il coinvolgimento di queste sia comunque  $< 180^\circ$  senza irregolarità o distorsione del contorno della vena (adesione).

Si definisce BR il tumore della testa, del processo uncinato e del corpo-coda pancreatico con un coinvolgimento della vena porta o mesenterica superiore  $< 180^\circ$  che determini distorsione della sua morfologia o trombosi o  $>180^\circ$  ma con possibilità tecnica di sicura resezione e ricostruzione vascolare venosa. BR è anche il tumore del pancreas con un contatto con la vena cava inferiore.

Si definisce non resecabile o localmente avanzato il tumore del pancreas (testa, uncinato e corpo-coda) con infiltrazione della VMS o della vena porta  $>180^\circ$  e con distorsione della morfologia o trombosi nel lume, senza la possibilità tecnica di resezione e ricostruzione vascolare venosa sicura.

Per il versante cefalico si definisce non resecabile il tumore che infiltri i primi rami digiunali della VMS.

## 5. CHIRURGIA

Una volta che il caso sia stato giudicato reseccabile dal *team* multidisciplinare, la valutazione chirurgica ha il compito di pianificare il tipo di intervento, che andrebbe eseguito in un centro di riferimento, ad alto volume. La relazione volume-*outcome* in chirurgia pancreatica è stata infatti largamente dimostrata. In base alla letteratura corrente, si intende ad alto volume un centro che esegua almeno 20 resezioni pancreatiche per neoplasia/anno, anche se tale soglia sembra essere sottostimata. L'approccio accettato universalmente è la chirurgia aperta, benché la chirurgia mini-invasiva, laparoscopica e robotica, sia sempre più utilizzata. Non esistono tuttavia studi clinici randomizzati (RCT) che supportino l'utilizzo delle tecniche mini-invasive per l'adenocarcinoma duttale. Dai dati presenti in letteratura si può affermare che la resezione di pancreas distale con tecnica mini-invasiva sia fattibile e sicura, specialmente in casi selezionati (tumori di piccole dimensioni situati alla coda, con margine di sicurezza rispetto alla vena porta e al tripode celiaco). Casi più complessi sono da riservare a chirurghi molto esperti oppure da trattare con tecnica aperta. Per i tumori situati nella testa del pancreas, l'approccio mini-invasivo rimane esclusivo di pochi centri con esperienza elevata. In tutti i casi devono essere rispettati gli standard oncologici riguardo il numero di linfonodi asportati e la valutazione intra-operatoria dei margini di resezione.

Riguardo i suddetti standard oncologici, il numero minimo di linfonodi asportati in una resezione formale per adenocarcinoma pancreatico è di almeno 15. Recentemente, alla luce del nuovo sistema di stadiazione (AJCC 8th ed.), il numero minimo di linfonodi è stato riconsiderato. Vari autori hanno proposto un valore minimo di 20, in maniera da potere stratificare con bassa probabilità di errore e migrazione dello stadio anche i pazienti in classe N2 (nei quali sono metastatici almeno 4 linfonodi).

La valutazione intra-operatoria del margine istmico (trancia di resezione pancreatica) è prassi comune e dovrebbe essere sempre eseguita. Concettualmente, la resezione dovrebbe essere allargata per presenza di adenocarcinoma sul margine. Tuttavia alcuni report di letteratura hanno messo in questione la valenza oncologica dell'allargamento per positività della trancia pancreatica all'esame intraoperatorio. Ancora più controverso è il ruolo dell'allargamento in presenza di displasia di alto grado/PanIN3. Vista la mancanza di RCT, raccomandiamo l'esecuzione routinaria del margine istmico e l'allargamento della resezione, se necessario sino alla pancreasectomia totale, in presenza di cellule carcinomatose.

Nel perseguire la radicalità oncologica, possibilmente anche microscopica (resezione R0), sono giustificate le resezioni vascolari venose (asse spleno-mesenterico-portale) qualora sussistano le condizioni tecniche per ricostruire in sicurezza il vaso, anche con interposizione di un *graft* autologo (e.g. v. giugulare interna, v. safena, la vena renale sx) o eterologo (e.g. PTFE). Raccomandiamo, quando tecnicamente possibile, l'esame intraoperatorio dei margini sul tratto venoso escisso. Il ruolo delle resezioni arteriose è molto controverso e supportato da scarsa evidenza scientifica. Sarebbero accettabili, specialmente dopo trattamento neoadiuvante, resezioni con ricostruzione dell'arteria epatica (specialmente *short-segment*) durante

duodeno-cefalo-pancreasectomia (DCP) e resezioni del tripode celiaco durante splenopancreasectomia per adenocarcinoma del corpo (procedura di Appleby), conservando il flusso epatopeto mediante inversione naturale del circolo dell'arcata gastroduodenale. Le resezioni di arteria mesenterica superiore sono estremamente rare e gravate da alto tasso di complicanze. Il loro razionale oncologico è molto nebuloso.

## **6. VALUTAZIONE ISTOLOGICA SU PEZZO OPERATORIO**

Lo scopo principale è quello di stabilire lo stadio patologico del carcinoma, considerando la sede, le dimensioni, l'estensione tumorale, il tipo istologico e il grado.

### **Definizione della sede, dimensioni, estensione tumorale**

La tipologia del pezzo operatorio deve essere riportata come segue:

- duodeno-cefalo-pancreasectomia (DCP), secondo Whipple o con preservazione del duodeno;
- pancreasectomia totale;
- pancreasectomia distale, con o senza milza;
- resezioni intermedie o enucleoresezioni.

L'orientamento della DCP, facilitato se il pezzo operatorio è inviato non-fissato, rappresenta per il patologo un esercizio piuttosto complesso, è pertanto opportuno che il chirurgo identifichi chiaramente i margini nel pezzo operatorio.

L'esame macroscopico deve inoltre consentire di stabilire la natura solida o cistica, l'esatta topografia della lesione (testa, corpo, coda) ed il suo rapporto con il dotto di Wirsung. Il riconoscimento delle strutture che costituiscono la papilla di Vater è cruciale per poter distinguere le neoplasie pancreatiche della testa del pancreas, da quelle del coledoco terminale e della papilla di Vater. In questo modo si può restringere l'utilizzo della categoria "neoplasia periampollare" alle sole neoplasie in stadio avanzato, per le quali sia impossibile stabilirne un'origine più specifica.

La completezza della resezione chirurgica deve essere valutata mediante l'esame macroscopico e confermata dall'esame istologico. Poiché la sede più frequente di recidiva locale del carcinoma è la porzione retro-peritoneale posteriore del pancreas, il tessuto più importante da studiare, con inclusione in toto, è il tessuto fibroso e adiposo peripancreatico che corre dietro la testa del pancreas e dorso-lateralmente all'arteria mesenterica superiore.

Non esiste una tecnica corretta di campionamento. La tecnica radiale o longitudinalmente rispetto al dotto di Wirsung e al coledoco, possono entrambe essere considerate valide ed il loro utilizzo influenzato da esperienza e preferenze personali e/o istituzionali.

### **Margini**

La valutazione dei margini di resezione chirurgica devono comprendere:

#### DCP:

- margine prossimale (gastrico o duodenale)
- margine distale (duodenale)
- margine pancreatico
- margine retro peritoneale (arteria mesenterica superiore)
- margine coledocico

#### Pancreasectomia distale e resezioni pancreatiche intermedie:

- margine pancreatico prossimale
- margine pancreatico distale
- margine retro peritoneale

### **Istotipo**

La definizione dell'istotipo raccomandata è quella della WHO, 2010 (Allegato 1).

### **Grado istologico**

Il *grading* del carcinoma duttale del pancreas si basa sul grado di differenziazione ghiandolare (WHO, 2010), e comprende:

\_\_\_ G1: ben differenziato

\_\_\_ G2: moderatamente differenziato

\_\_\_ G3: scarsamente differenziato

\_\_\_ Gx: indefinito

### **Stadio patologico**

Per la stadiazione si utilizza il sistema TNM (Allegato 2) per il carcinoma del pancreas dell'American Joint Committee on Cancer (AJCC, VIII Edizione, 2017).

La valutazione del T è basata sulle dimensioni del carcinoma invasivo (applicabile anche ai carcinomi insorti sulle neoplasie mucinose intraduttali e cistiche).

La valutazione dell'N identifica il numero di linfonodi locoregionali metastatici.

La valutazione patologica della presenza o assenza di metastasi (pM) è applicabile se disponibile accertamento morfologico (istologico/citologico).

### **Altri parametri a valenza prognostica:**

-Invasioni venose/linfatiche

-Invasioni perineurali

### **Precursori del carcinoma invasivo**

Si riconoscono tre distinte lesioni neoplastiche non-invasive: la prima rappresenta un reperto microscopico e comprende tutta una serie di modificazioni comprese nella categoria delle neoplasie pancreatiche intraepiteliali (PanIN), mentre le altre due sono lesioni macroscopicamente e radiologicamente visibili e sono rappresentate dalle neoplasie papillari mucinose intraduttali (IPMN) e dalle neoplasie cistiche mucinose (MCN). In base al grado di displasia sono classificate in basso grado e alto grado.

### **Valutazione istologica dopo terapia neoadiuvante**

Quando il paziente viene resecato dopo aver ricevuto un trattamento neoadiuvante chemioterapico e/o radio-chemioterapico, si suggerisce di riportare la valutazione istopatologica della risposta utilizzando lo schema modificato di Ryan

### Schema modificato di Ryan.

Descrizione	Score di regressione tumorale
Assenza di cellule tumorali vitali (risposta completa)	0
Presenza di cellule singole/piccoli gruppi cellulari (risposta quasi completa)	1
Carcinoma residuo con evidenti segni di regressione, ma con presenza di più di rare cellule singole/piccoli gruppi cellulari (risposta parziale)	2
Massiva presenza di carcinoma con assente regressione tumorale (scarsa o assente risposta)	3

### 7. TIPIZZAZIONE PERCUTANEA O ENDOSCOPICA

Nei pazienti non resecabili, per i quali è prevista una terapia sistemica, la diagnosi patologica è imprescindibile. La diagnosi può essere ottenuta con varie metodiche, tra loro equivalenti dal punto di vista della qualità del materiale ottenuto. Per pazienti con lesioni pancreatiche non resecabili va valutata una biopsia percutanea sotto guida ecografica. L'approccio ecoendoscopico dovrebbe essere preso in considerazione nel caso in cui l'accesso percutaneo non sia praticabile. Nel caso di paziente con sospette metastasi epatiche, il prelievo bioptico può essere effettuato sulle sospette lesioni epatiche per tipizzazione e diagnosi di stadio. Pur nella massima libertà che deve sempre essere lasciata al patologo, per la refertazione citologica delle masse pancreatiche, si ritiene che quella proposta dalla Papanicolaou Society of Cytopathology, della United States and Canadian Academy of Pathology sia particolarmente utile e clinicamente rilevante. Tale refertazione riflette la grande eterogeneità delle lesioni pancreatiche e la necessità di identificare le lesioni neoplastiche da quelle che possono essere trattate in modo conservativo.

Schema di refertazione,

- 1) non-diagnostico
- 2) negativo
- 3) presenza di atipia
- 4) neoplastico: 4a- neoplastico benigno, 4b- neoplastico, altro

5) sospetto

6) positivo

E' auspicabile che la diagnosi istologica venga formulata su ago biopsie, ottenute pre-operatoriamente con diverse metodiche. Se, tuttavia, questo non fosse possibile, si potrebbe ricorrere ad un prelievo bioptico intraoperatorio.

## **8. STENT BILIARE E CHIRURGIA IN TEMPI BREVI**

E' stato dimostrato che il posizionamento di stent biliare di per sé aumenta il tasso di complicanze post-operatorie nei pazienti con lesioni reseccabili; questi, pertanto, se le condizioni lo consentono, andrebbero operati direttamente.

## **9. ERCP E DRENAGGIO ALBERO BILIARE**

La colangiopancreatografia retrograda endoscopica (ERCP) rappresenta la metodica di scelta per il drenaggio dell'albero biliare in pazienti con stenosi distale sostenuta da adenocarcinoma pancreatico. In caso di paziente itterico senza diagnosi di natura della ostruzione si consiglia eseguire un esame radiologico di stadiazione e tipizzazione cito-istologica prima di posizionamento della protesi. In caso di necessità urgente di drenaggio endoscopico per colangite o impossibilità ad avere seduta di FNA o FNB in breve tempo, si consiglia il posizionamento di protesi in plastica o protesi metallica totalmente ricoperta (entrambi rimovibili).

Le indicazioni al drenaggio e la tipologia di protesi da preferire possono essere schematicamente riassunte a partire dallo stadio di reseccabilità della malattia, come segue:

### **1. Lesione reseccabile.**

L'ERCP è sempre indicata in presenza di colangite e se le condizioni non consentono direttamente la chirurgia. In letteratura non ci sono dati a sostegno di preferire la protesi di plastica o quella metallica. Generalmente le protesi di plastica hanno una pervietà di durata sufficiente a garantire la resezione chirurgica. Se si sceglie una protesi metallica (ne esistono di vario tipo: non ricoperta, parzialmente o totalmente ricoperta; consigliabile comunque in nitinol o platino, sconsigliabile quelle in *elgiloy*) è importante scegliere adeguatamente la lunghezza dello stent che deve essere il più corto possibile al fine di non determinare una reazione di granulazione a livello della via biliare extraepatica, potendo pertanto inficiare o rendere difficoltosa l'anastomosi biliare. La decisione di eseguire la sfinterotomia biliare è lasciata all'operatore che esegue la ERCP.

## **2. Lesione borderline resecabile in Paziente candidato alla resezione chirurgica.**

vedi Lesione resecabile.

## **3. Lesione borderline resecabile in Paziente candidato alla terapia sistemica**

vedi Lesione localmente avanzata.

## **4. Lesione localmente avanzata.**

L'ERCP è indicata al fine di risolvere l'ittero e consentire al paziente di intraprendere la chemioterapia neoadiuvante. Numerosi studi hanno confrontato l'efficacia dei diversi tipi di protesi disponibili (protesi plastica vs protesi metallica). La pervietà degli stent metallici è di durata notevolmente superiore rispetto agli stent di plastica (mediamente 12 mesi vs 3 mesi). Inoltre, gli stent ricoperti (sia totalmente che parzialmente) sono risultati superiori a quelli scoperti per una minore frequenza di crescita tumorale endoprotesica (*ingrowth*) con conseguente occlusione dello stent. Gli stent totalmente ricoperti possono essere rimossi sino a 12 mesi dopo il loro impianto con possibilità di essere sostituiti in caso si necessità. Di contro però, gli stent totalmente ricoperti subiscono un tasso di migrazione lievemente più alto rispetto a quelli scoperti. Rimane ancora da verificare la maggior frequenza di colecistiti secondarie a occlusione del dotto cistico dopo impianto di stent metallico ricoperto. In conclusione, gli stent metallici sono da preferire a quelli di plastica per la più lunga pervietà che nel caso di quelli plastici non garantiscono la necessaria durata per una corretta esecuzione della chemioterapia neoadiuvante. Se disponibili presso la struttura e in assenza di varianti anatomiche (convergenza biliare bassa o slittamento di settori biliari del dotto comune di destra) che ne controindichino il posizionamento, gli stent ricoperti (totalmente o parzialmente) possono offrire qualche vantaggio rispetto a quelli scoperti. In caso di impianto di stent metallico, a prescindere dalla presenza e dal tipo di copertura, sono da preferire quelli in nitinol o platinol rispetto all'acciaio in quanto materiali che si adattano alla morfologia della via biliare. Si sottolinea che i costi degli stent metallici non variano in relazione alla presenza della ricopertura.

## **5. Lesione con metastasi epatiche**

La presenza di metastasi epatiche può essere essa stessa causa di ittero anche in assenza di dilatazione delle vie biliari o in presenza di dilatazioni settoriali periferiche multiple non drenabili singolarmente endoscopicamente o per via percutanea. Pertanto, prima di eseguire il drenaggio endoscopico sarebbe auspicabile una valutazione collegiale da parte dell'endoscopista insieme al radiologo (se possibile dopo colangio-RMN) al fine di valutare la presenza di eventuali stenosi intraepatiche/ilari sostenute dalle metastasi epatiche o linfonodali ilari. Ciò è particolarmente importante in caso di adenocarcinoma pancreatico non cefalico (pertanto verosimilmente senza stenosi biliare distale) e in caso di numerose lesioni epatiche metastatiche (che potrebbero sostenere stenosi multiple dell'albero biliare periferico). L'indicazione e la scelta del tipo di drenaggio (endoscopico o percutaneo) dovrebbe essere concordato e valutato caso per caso nell'ambito di una valutazione multidisciplinare. Si ricorda che l'opacizzazione

delle vie biliari a monte delle stenosi metastatiche in caso di mancato drenaggio ha come conseguenza una colangite che diminuisce le aspettative di vita (ancorché già brevi) del paziente.

## 10. CHEMIOTERAPIA ADIUVANTE

Dopo la chirurgia pancreatica e prima dell'avvio della chemioterapia adiuvante è opportuno programmare una TC torace-addome con e senza mdc concomitante a dosaggio del Ca 19.9, per identificare eventuali residui macroscopici di malattia o progressioni precoci a distanza.

Tutti i pazienti che non hanno ricevuto chemioterapia preoperatoria andrebbero valutati per chemioterapia adiuvante per una durata complessiva di 6 mesi, in assenza di controindicazioni, ed il trattamento adiuvante dovrebbe essere iniziato prima possibile una volta raggiunto il completo recupero dall'intervento e comunque non oltre le 12 settimane dalla resezione chirurgica. Terminato il trattamento sistemico, la malattia andrebbe ristudiata per escludere una progressione e valutare l'opportunità di un eventuale completamento del trattamento con radioterapia. Dopo i 6 mesi di chemioterapia adiuvante:

- A) In caso di neoplasia resecata R0 e linfonodi negativi (stadio patologico Ia-IIa), il paziente passa a follow-up
- B) In caso di neoplasia resecata R0 e linfonodi positivi (stadio patologico Ib-III), oppure in caso di neoplasia resecata R1 (malattia < 2 mm dal margine di resezione, qualsiasi stadio) può essere valutata una radioterapia, da iniziare entro 6-8 settimane dal termine della chemioterapia.
- C) Nel caso di recidiva di malattia il paziente viene ridiscusso al *meeting* multidisciplinare per valutare le opzioni disponibili (locali e/o sistemiche)

### **Gli schemi di chemioterapia comunemente utilizzati a scopo adiuvante sono:**

- Gemcitabina in monoterapia alla dose di 1000 mg/mq gg1, 8, 15 q28 per 6 cicli consecutivi.
- Fluorouracile in monoterapia alla dose di 425 mg/mq associato a leucovorin 20 mg/mq gg1-5 q28 per 6 cicli.
- GemCap: Terapia di associazione con capecitabina a 1660 mg/mq per 21 gg seguita da 7 gg di pausa in combinazione a gemcitabina 1000 mg/mq/settimana per tre settimane ogni 4.
- La tripletta FOLFIRINOX si è dimostrata più efficace di gemcitabina in uno studio di fase 3, benchè ancora presentato solo come abstract da Controy T, ASCO 2018.
- E' sempre indicato offrire al paziente l'opportunità di partecipare a uno studio clinico.

Nel caso di persistenza postoperatoria di malattia:

- Locale: il paziente viene trattato secondo l'algoritmo della malattia localmente avanzata

- A distanza: il paziente viene trattato secondo l'algoritmo della malattia metastatica

## 11. RADIOTERAPIA ADIUVANTE

Un trattamento radiante postoperatorio può essere preso in considerazione in pazienti con caratteristiche di malattia considerate ad alto rischio per recidiva locale, come ad esempio margini di resezione positivi (R1) e/o presenza di linfonodi patologici (pN+).

Il trattamento radiante può essere proposto al termine del trattamento chemioterapico adjuvante, previa opportuna ristadiatione per escludere progressione di malattia.

La dose di radioterapia adjuvante generalmente consiste in:

- 45-50,4 Gy in frazionamento convenzionale (1,8-2,0 Gy/frazione) su letto operatorio e stazioni linfonodali di drenaggio ad alto rischio;
- eventuale sovradosaggio pari a 5-9 Gy, sempre in frazionamento convenzionale, su letto tumorale.

La radioterapia, quando effettuata a scopo adjuvante, è in genere associata ad una chemioterapia radiosensibilizzante.

Gli schemi di chemioterapia comunemente utilizzati a scopo adjuvante in associazione a radioterapia sono:

- Gemcitabina alla dose di 300-400 mg/mq una volta alla settimana per tutta la durata del trattamento radiante
- Capecitabina 1650 mg/mq divisa in 2 somministrazioni giornaliere per la durata del trattamento radiante (durante i giorni di radioterapia, weekends/holidays off).

La radioterapia dovrebbe essere iniziata entro 6-8 settimane dal termine della chemioterapia.

La radioterapia conformazionale tridimensionale (3DCRT) è considerata lo standard minimo per questo tipo di trattamento, tuttavia le tecniche ad intensità modulata (IMRT) dovrebbero essere preferite in quanto risultate vantaggiose in termini di riduzione della tossicità gastrointestinale per elevata conformazione della dose e maggiore risparmio degli organi critici.

## 12. FATTORI PROGNOSTICI FAVOREVOLI

Nella malattia *borderline* resecabile (vedi nota 4), lo standard di trattamento prevede un trattamento chemioterapico sistemico prima della chirurgia, a meno che non sussistano i seguenti fattori prognostici favorevoli:

- G1-2,
- CA19-9 <200
- Pazienti pauci sintomatico
- PS 0-1

- Intervento che richiede una resezione vascolare limitata.

In presenza di **tutti** questi fattori va discussa in ambito multidisciplinare la possibilità di una chirurgia *up-front*, seguita da chemioterapia adiuvante (vedi note 5 e 11).

### **13. CHEMIOTERAPIA NEL PAZIENTE BORDERLINE RESECABILE**

L'obiettivo del trattamento chemioterapico nella malattia *borderline* resecabile è di ottenere una riduzione dimensionale della massa pancreaticata al fine incrementare la probabilità di un intervento radicale (R0). L'impiego di chemioterapia in fase pre-operatoria permette, inoltre, un precoce trattamento sistemico utile anche al fine della riduzione del rischio di recidiva metastatica. Lo stadio di malattia deve essere rivalutato dopo almeno 8-12 settimane dall'inizio del trattamento chemioterapico ed in caso di risposta o stabilizzazione l'esito va discusso nell'ambito del *meeting* multidisciplinare per valutazione chirurgica. Qualora la malattia non risultasse resecabile alla prima rivalutazione strumentale, il trattamento chemioterapico va proseguito fino ad un massimo di 6 mesi. Nel caso in cui il paziente venga operato, in assenza di controindicazioni, riceverà chemioterapia post-operatoria con il medesimo regime ricevuto pre-operatoriamente, fino a completare i 6 mesi di trattamento. Se la resezione risultasse all'esame istologico R1, può essere valutato anche un trattamento radio-chemioterapico post-operatorio. Gli schemi di chemioterapia da impiegare in questo *setting* di pazienti possono prevedere l'impiego di associazioni di farmaci a base di 5-Fluorouracile o Gemcitabina, preferibilmente mutuati dal trattamento della malattia avanzata. La scelta del tipo di chemioterapia deve essere basata sulle condizioni del paziente, sull'età e sulle comorbilità.

### **14. RADIOTERAPIA NEL PAZIENTE BORDERLINE RESECABILE**

Nel caso in cui la malattia al termine del trattamento sistemico non abbia ancora ottenuto la resecabilità (stabilità di malattia o risposta parziale) può essere proposto un trattamento radioterapico, con l'obiettivo di garantire un adeguato controllo locale di malattia, ma anche di ottenere (in ottica di possibile chirurgia) citoriduzione e sterilizzazione a livello vascolare, per offrire maggiori possibilità di resezione R0. La dose di prescrizione consiste generalmente di 45-54 Gy in frazionamento convenzionale (frazioni da 1,8-2,0 Gy) su malattia pancreaticata e linfonodi patologici. L'utilità di una irradiazione profilattica delle regioni linfonodali è controversa: se utilizzata devono essere incluse tutte le stazioni considerate ad alto rischio di diffusione di malattia. Questo trattamento è generalmente associato a chemioterapia a scopo radio-sensibilizzante. La radioterapia dovrebbe

iniziare entro 6-8 settimane dal termine della chemioterapia. Trattamenti ipofrazionati e stereotassici (SBRT) possono essere proposti in alternativa alla radioterapia convenzionale (vedi nota malattia localmente avanzata).

#### Rivalutazione dopo RT

Può essere indicata una rivalutazione strumentale per valutare l'eventuale indicazione ad esplorazione chirurgica dopo radioterapia. La ripetizione di TC e/o RM, nonché del marcatore, è in questo senso opportuna a distanza di poche settimane dal termine della RT (entro 4-6 settimane).

Idealmente l'intervento chirurgico dovrebbe essere eseguito entro le 8 settimane. Una chirurgia a più di 8 settimane può essere comunque eseguita, ma con un rischio aumentato di fibrosi radio-indotta, che potrebbe potenzialmente aumentare la difficoltà della resezione e le complicanze postoperatorie.

### **15. TERAPIA MEDICA E RADIOTERAPICA DELLA MALATTIA LOCALMENTE AVANZATA NON RESECABILE**

L'obiettivo di trattamento nella malattia localmente avanzata non resecabile è ritardare la progressione e migliorare la durata e la qualità della vita. Gli schemi di chemioterapia da impiegare in questo *setting* di pazienti possono prevedere l'impiego di associazioni di farmaci a base di 5-Fluorouracile o Gemcitabina, in maniera simile al trattamento della malattia avanzata. La scelta del tipo di chemioterapia deve essere basata sulle condizioni del paziente, sull'età e sulle comorbidità. In alcuni pazienti è possibile ottenere una risposta tale da rendere ipotizzabile una resecabilità chirurgica radicale; per questo motivo, è fondamentale discutere tutti i casi di risposta o stabilizzazione nel *meeting* multidisciplinare. In considerazione dello limitato beneficio ottenibile ad oggi con i trattamenti standard, qualora possibile ed indicato, si consiglia l'inserimento del paziente in un *trial* clinico controllato. La rivalutazione con *imaging* va effettuata dopo 8-12 settimane dall'inizio del trattamento chemioterapico e, a meno che non vi sia una progressione a distanza, il caso va discusso alla VM. Il trattamento chemioterapico dovrebbe essere continuato fino alla progressione o allo sviluppo di tossicità di grado severo.

La radioterapia può essere proposta:

- 1) in caso di risposta o stabilità di malattia (ma paziente non candidabile a chirurgia) in alternativa alla prosecuzione della sola chemioterapia;
- 2) se necessaria sospensione della chemioterapia per tossicità chemio-indotta o per importante riduzione della qualità di vita (QoL) determinata dal trattamento sistemico;

3) in caso di progressione solo locale, in assenza di evidenza di malattia sistemica (vedi nota radioterapia palliativa nel paziente metastatico).

Ad oggi per la malattia localmente avanzata possono essere considerati ugualmente validi diversi approcci. La radioterapia dovrebbe comunque iniziare entro 6-8 settimane dal termine della chemioterapia. I pazienti possono essere candidati a trattamenti combinati di radio-chemioterapia, con dosi di prescrizione pari a 45-54 Gy in frazioni da 1,8-2,0 Gy su malattia pancreaticata e linfonodi patologici. Dosi superiori a 54 Gy possono essere prese in considerazione come *boost* simultaneo integrato (SIB) o sequenziale sul volume macroscopico di malattia e/o sulla regione dell'*encasement* vascolare, allo scopo di garantire un migliore controllo locale.

Trattamenti ipofrazionati e stereotassici (SBRT) possono essere proposti in alternativa alla radioterapia convenzionale. In letteratura sono riportati diversi schemi:

- trattamenti moderatamente ipofrazionati, con dosi pari a 36-45 Gy in 15 frazioni, in associazione a chemioterapia radio sensibilizzante, con possibilità di SIB sul volume macroscopico di malattia e/o sulla regione dell'*encasement* vascolare
- radioterapia stereotassica (SBRT), generalmente con trattamenti della durata di 3 frazioni (dose totale 30-45 Gy) o di 5 frazioni (dose totale 25-50 Gy). I trattamenti stereotassici (SBRT) devono essere eseguiti nel rispetto di precisi vincoli di dose agli organi sani circostanti, ed evitati in caso di diretta invasione di duodeno/stomaco da parte della neoplasia.

Allo scopo di effettuare trattamenti altamente conformati ai volumi bersaglio e al contempo di limitare il più possibile la dose ai tessuti sani, sarebbe preferibile l'utilizzo della radioterapia ad intensità modulata (IMRT) rispetto alla radioterapia conformazionale convenzionale (3DCRT). La radioterapia per la neoplasia pancreaticata dovrebbe essere eseguita presso Centri con esperienza, ad alto volume di trattamenti e dotati di tecniche/tecnologie adeguate (IMRT a *gantry* fisso, VMAT, Tomotherapy). È raccomandabile che l'esecuzione del trattamento sia assistita da adeguate metodiche di radioterapia guidata dalle immagini (IGRT). Inoltre, l'utilizzo di *fiducial markers* e/o la gestione del movimento indotto dalla respirazione, dovrebbero essere sfruttati per migliorare la riproducibilità del trattamento.

## **TERAPIA MEDICA DELLA MALATTIA METASTATICA**

### **Scelta della prima linea**

L'obiettivo di trattamento nella malattia metastatica è il controllo dei sintomi, il ritardo della progressione ed il miglioramento di durata e qualità della vita. In considerazione dello scarso beneficio ottenibile ad oggi con i trattamenti standard, qualora possibile ed indicato si consiglia l'inserimento del paziente in un *trial* clinico controllato. Se non sussistono controindicazioni ed il paziente ha un PS 0-1, il trattamento di scelta è una terapia di combinazione; in caso contrario, previa attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio, può essere proposta una monoterapia. Al

fine di garantire un buon controllo dei sintomi, si raccomanda per tutti i pazienti in fase metastatica una precoce valutazione in cure simultanee, e una valutazione da parte di un nutrizionista/dietista.

### **Chemioterapia successive alla prima linea**

Al momento del fallimento della prima linea di chemioterapia sistemica, una quota di pazienti stimabile attorno al 40% (in pazienti arruolati in studi clinici di prima linea) e compresa tra il 30 e il 35% (nel “*real world*”) ha condizioni cliniche sufficientemente buone per ricevere un successivo trattamento con un farmaco (o una combinazione) non *cross-resistente*. L’obiettivo del trattamento di seconda linea è l’aumento della sopravvivenza e il miglioramento QoL del paziente. Sebbene non vi sia una terapia di scelta in seconda linea, possono essere fatte alcune considerazioni.

Se il trattamento di prima linea è stato una combinazione di Gemcitabina e Nabpaclitaxel, le opzioni in seconda linea includono combinazioni tra 5-FU e irinotecan, anche liposomiale oppure oxaliplatino.

Se il trattamento di prima linea è stato la combinazione a tre farmaci (FOLFIRINOX), si dovrebbe scegliere una combinazione contenente gemcitabina ovvero gemcitabina in monochemioterapia.

Se invece in prima linea – per età o condizioni cliniche non permissive - è stata scelta una monochemioterapia (gemcitabina o fluoropirimidina), la scelta in seconda linea è quella della monochemioterapia.

Va ricordato che al paziente deve essere offerta la possibilità di entrare in un *trial* clinico, qualora disponibile.

### **Radioterapia palliativa**

La radioterapia a scopo palliativo (antalgico, emostatico, citoriduttivo) rappresenta una valida opzione per il controllo di sintomi locali come dolore, occlusione e sanguinamento. Il trattamento può essere eseguito con tecniche convenzionali o complesse a dosi pari a 20-30 Gy in cinque frazioni, 30 Gy in 10 frazioni o 8 Gy in singola frazione. Una radioterapia a scopo palliativo può essere indicata a livello del tumore primitivo (se non già radiotrattato) e per metastasi ossee o viscerali sintomatiche. Il trattamento radiante risulta particolarmente indicato in caso di sintomi refrattari alla terapia medica (ad esempio dolore). Se i pazienti stanno eseguendo chemioterapia, deve esserne valutata una breve sospensione, almeno nel periodo di esecuzione del trattamento radiante palliativo, per non incorrere in eccessive tossicità.

## **16. CURE PALLIATIVE PRECOCI E SIMULTANEE**

Le Cure Simultanee, costituiscono un modello di cura globale del paziente oncologico (WHO 1990). Per cure simultanee intendiamo **l'integrazione delle cure palliative nel percorso di cura del malato oncologico in trattamento antitumorale**, quando l'obiettivo è la qualità della vita. Esse sono parte integrante del percorso di cura del malato, finalizzate al mantenimento e/o al miglioramento della qualità della vita, attraverso la prevenzione ed il controllo dei sintomi legati alla malattia sono inoltre orientate ai bisogni psicologici e sociali del malato e della famiglia. Con il DRG 553 del 30 aprile 2018 la Regione Veneto ha stabilito che "all'interno di ogni unità operativa di oncologia medica risulta essenziale strutturare un ambulatorio di cure simultanee, in cui opera un *team* multidisciplinare (medico oncologo, o medico palliativista, nutrizionista o dietista, psicologo, infermiere); inoltre alla valutazione possono partecipare anche il MMG e altri specialisti in relazione ai bisogni del paziente, per la valutazione complessiva dei bisogni del paziente e l'attivazione del piano di assistenza individuale (PAI) per la prosecuzione delle cure" (rif tabella 8). Per i pazienti affetti da neoplasia pancreatico in considerazione dell'elevato carico di sintomi (dolore, ittero, calo ponderale e difficoltà ad alimentarsi etc), età dei pazienti spesso con comorbidità associata, stadio avanzato di malattia già alla diagnosi in oltre il 60% dei pazienti, prognosi, è indicata una valutazione in ambulatorio di cure simultanee in tutti i pazienti con malattia metastatica o localmente avanzata sintomatica. Uno studio pubblicato da Maltoni e coll. nel 2016 conferma per questi pazienti il beneficio di un approccio simultaneo in tutti i parametri di qualità della vita.

Le linee guida-AIOM, come ESMO e ASCO raccomandano per tutti i pazienti con tumore del pancreas.

## **17. CURE PALLIATIVE SPECIALISTICHE TERRITORIALI**

Quando il paziente non è più suscettibile di trattamenti attivi, va affidato e preso in carico dal team di cure palliative specialistiche territoriali (a domicilio) o residenziali (hospice) (vedi DGR regione Veneto 553 del 30.4.2018). L'attivazione avvenuta in precedenza delle cure simultanee, garantisce a tutti i pazienti la continuità assistenziale tra ospedale e territorio, evitando l'abbandono del paziente al momento della progressione di malattia. E' auspicabile che la valutazione della non indicazione ad ulteriori trattamenti sistemici, avvenga in modo condiviso attraverso l'ambulatorio di cure simultanee. Da quel momento il paziente sarà affidato al territorio per la successiva presa in carico completa volta alla miglior gestione dei sintomi (Allegato 5).

## **18. ABLAZIONI E ALTRI TRATTAMENTI LOCOREGIONALI**

I trattamenti ablativi loco-regionali (e.g. termoablazione per radiofrequenza, elettroporazione irreversibile, elettrochemioterapia, ablazione mediante laser) sono da ritenersi di natura sperimentale. Di conseguenza, andrebbero eseguiti in centri di riferimento nel contesto di studi clinici controllati.

#### Stenosi duodenali sintomatiche

In presenza di infiltrazione duodenale sintomatica il trattamento di scelta è rappresentato dal posizionamento di protesi endoscopica duodenale. Si suggerisce il posizionamento di protesi non ricoperta per non facilitare l'ostruzione della zona papillare. Il trattamento di stenosi associate della via biliare deve essere gestito in base all'*expertise* locale. E' importante escludere una ostruzione da carcinomatosi peritoneale nel qual caso il posizionamento di protesi duodenale non avrebbe risultati clinici apprezzabili.

## **INDICATORI**

## INDICATORI DI PROCESSO

	INDICATORE	DEFINIZIONE	TARGET
1 *	Incontri del Team Multi-disciplinare (TMD)	Proporzione di pazienti con neoplasia pancreaticata discussi negli incontri del TMD prima del trattamento definitivo	> 95%
2 *	Diagnosi radiologica di neoplasia pancreaticata	Proporzione di pazienti con neoplasia pancreaticata, sottoposti a TC toracica, addominale o pelvica.	> 80%
3	Terapia sistemica per neoplasia pancreaticata	Proporzione di pazienti sottoposti a resezione per neoplasia pancreaticata in trattamento chemioterapico neo-adiuvante o adiuvante.	> 50%
4 *	Tasso di resezione di neoplasia pancreaticata	Proporzione di pazienti sottoposti a resezione per neoplasia pancreaticata	> 15%
5	Mortalità a 30 e 90 giorni di dopo trattamento curativo di neoplasia pancreaticata.	Proporzione di pazienti con neoplasia pancreaticata deceduti entro 30/90 giorni dal trattamento curativo definitivo	30 giorni <5% 90 giorni <7.5%
6	Volume di casi per Centro/Chirurgo	Numero di resezioni chirurgiche di neoplasia pancreaticata effettuate da un centro specialistico e dal chirurgo in un periodo di un anno	min. 50 procedure in tre anni/centro, 30 procedure/chirurgo, in 3 anni
7	% di pz che hanno ricevuto trattamento oncologico attivo nei 30 giorni prima del decesso	Proporzione di pazienti che hanno ricevuto trattamento oncologico attivo nei 30 giorni prima del decesso	<10%
8 *	Accesso agli studi clinici	Proporzione di pazienti con neoplasia pancreaticata arruolati in uno studio clinico interventistico o in una ricerca translazionale	Studi clinici interventistici 7.5% Ricerca translazionale 15%

**\*Indicatori non estraibili dai flussi amministrativi**

## INDICATORI DI OSSERVAZIONE DI ESITO

	<b>INDICATORE</b>	<b>DEFINIZIONE</b>
<b>1</b>	Sopravvivenza a 90 giorni	Sopravvivenza a 90 giorni dalla diagnosi
<b>2</b>	Sopravvivenza a 1 anno	Sopravvivenza a 1 anno dalla diagnosi
<b>3</b>	Sopravvivenza a 2 anni	Sopravvivenza a 2 anni dalla diagnosi

## **RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI**

**NOTA 1:**

- Allen PJ, Kuk D, Castillo CF, et al. Multi-institutional validation study of the American Joint Commission on Cancer (8th Edition) Changes for T and N staging in patients with pancreatic adenocarcinoma. *Ann Surg.*; 265(1):185-191; 2017.
- Tarantino I, Warschkow R, Hackert T, et al. Staging of pancreatic cancer based on the number of positive lymph nodes. *Br J Surg.*;104(5):608-618; 2017.
- Malleo G, Maggino L, Capelli P, et al. Reappraisal of nodal staging and study of lymph node station Involvement in pancreaticoduodenectomy with the standard international study group of pancreatic surgery definition of lymphadenectomy for cancer. *J Am Coll Surg.*; 221(2):367-79; 2015.
- Tol JA, Gouma DJ, Bassi C, et al; International study group on pancreatic surgery. Definition of a standard lymphadenectomy in surgery for pancreatic ductal adenocarcinoma: a consensus statement by the International Study Group on Pancreatic Surgery (ISGPS). *Surgery.*;156(3):591-600; 2014.
- Malleo G, Maggino L, Ferrone CR, et al. Number of examined lymphnode sand nodal status assessment in distal pancreatectomy for body/tail ductal adenocarcinoma. Submitted, in peer-review.

**NOTA 3**

- Jeon SK, Lee JM, Joo I, et al. Magnetic resonance with diffusion-weighted imaging improves assessment of focal liver lesions in patients with potentially resectable pancreatic cancer on CT. *Eur Radiol.* 28(8):3484-3493; 2018.
- Al-Hawary MM, Francis IR, Chari ST, et al. Pancreatic ductal adenocarcinoma radiology reporting template: consensus statement of the society of abdominal radiology and the American pancreatic association. *Gastroenterology*; 146(1):291-304; 2014.
- Kim YE, Park MS, Hong HS et al. Effects of neoadjuvant combined chemotherapy and radiation therapy on the CT evaluation of resectability and staging in patients with pancreatic head cancer. *Radiology* 250(3):758-65; 2009.

#### **NOTA 6**

- Ryan R Gibbons D, Hyland JM, et al. Pathological response following long-course neoadjuvant chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer. *Histopathology*; 47:141-146; 2005.

#### **NOTA 7**

- Sidhu PS, Brabrand K, Cantisani V, et al. EFSUMB Guidelines on Interventional Ultrasound (INVUS), Part II. Diagnostic Ultrasound-Guided interventional procedures (Long Version). *Ultraschall Med*;36(6): E15-35; 2015.

#### **NOTA 10**

- Oettle H, Post S, Neuhaus P, et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs 57 observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. *JAMA*. 297, 267-77;2007.
- Neoptolemos JP, Stocken DD, Bassi C, et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial. *JAMA*. 8;304(10):1073-81; 2010.
- Neoptolemos JP, Ghaneh P, Palmer DH et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet* 389; 1011-1024; 2017.
- Psarelli EE, Jackson R, Neoptolemos JP, Palmer DH, et al. Beyond ESPAC-4: better surgery and systemic therapy. *Lancet*; 15;389(10078):1517-1518; 2017.

#### **NOTA 11**

- Khorana A, Mangu P, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*; 35:2324-2328; 2017.

- Silvestris N, Brunetti O, Vasile E, et al. Multimodal treatment of resectable pancreatic ductal adenocarcinoma. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 111; 152–165; 2017.

#### **NOTA 15**

- Khorana A, Mangu P, Berlin J, et al. Potentially curable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline update. *J Clin Oncol*; 35:2324-2328; 2017.
- Toesca D, Koong AJ, Poultides GA, et al. Management of borderline resectable pancreatic cancer. *Int J Radiation Oncol Biol Phys*, 100; 5, 1155-1174, 2018.

#### **NOTA 16**

- Balaban EP, Mangu P, Khorana A, et al. Locally advanced, unresectable pancreatic cancer: American society of clinical oncology clinical practice guideline. *J Clin Oncol*; 34:2654-2668; 2016.
- Wang-Gillam A, Li CP, Bodoky G, et al. for the NAPOLI-1 Study Group. Nanoliposomal irinotecan with fluorouracil and folinic acid in metastatic pancreatic cancer after previous gemcitabine-based therapy (NAPOLI-1): a global, randomised, open-label, phase 3 trial. *The Lancet*. 387(10018), 545-57; 2016.
- Oettle H, et al. Second-line oxaliplatin, folinic acid, and fluorouracil versus folinic acid and fluorouracil alone for gemcitabine-refractory pancreatic cancer: outcomes from the CONKO-003 trial. *J Clin Oncol* 10;32(23):2423-9; 2014.
- Gill S, et al. PANCREOX: a randomized phase III study of fluorouracil/leucovorin with or without oxaliplatin for second-line advanced pancreatic cancer in patients who have received gemcitabine-based chemotherapy. *J Clin Oncol.*; 10;34(32):3914-3920; 2016 Nov.
- Aprile G, Negri FV, Giuliani F et al. Second-line chemotherapy for advanced pancreatic cancer: Which is the best option? *Crit Rev Oncol Hematol*. 115:1-12; 2017.

**ALLEGATI**

## ALLEGATO 1. Definizione Istotipo

La definizione dell'istotipo raccomandata è quella della WHO, 2010.

- \_\_\_ Adenocarcinoma duttale
- \_\_\_ Carcinoma colloide (carcinoma mucinoso)
- \_\_\_ Carcinoma a cellule *signet-ring*
- \_\_\_ Carcinoma adenosquamoso
- \_\_\_ Neoplasia Intraduttale Papillare\_Mucinoso, non-invasiva o con associato carcinoma invasivo
- \_\_\_ Neoplasia Intraduttale Tubulo-papillare, non-invasiva o con associato carcinoma invasivo
- \_\_\_ Neoplasia Mucinoso Cistica, non-invasiva o con associato carcinoma invasivo
- \_\_\_ Carcinoma neuroendocrino, a grandi cellule, a piccole cellule
- \_\_\_ Carcinoma indifferenziato (anaplastico)
- \_\_\_ Carcinoma Indifferenziato, a cellule giganti simil-osteoclastiche
- \_\_\_ Carcinoma acinare
- \_\_\_ Cistoadenoma acinare
- \_\_\_ Cistoadenocarcinoma sieroso
- \_\_\_ Carcinoma misto acinare-duttale carcinoma
- \_\_\_ Carcinoma misto duttale-endocrino
- \_\_\_ Carcinoma misto acinare-endocrino

\_\_\_ Carcinoma misto acinare-duttale-endocrino

\_\_\_ Neoplasia solida-pseudopapillare

\_\_\_ Pancreatoblastoma

\_\_\_ Carcinoma epatoide

\_\_\_ Carcinoma midollare

\_\_\_ Altri istotipi

## **ALLEGATO 2. Stadiazione e TNM**

\_\_\_ pTX: Tumore non valutabile

\_\_\_ pT0: Assenza di tumore

\_\_\_ pTis: Carcinoma in situ (comprendente PanIN3, IPMN-Alto grado, ITPN-Alto grado MCT-Alto grado)

\_\_\_ pT1: Tumore  $\leq 2$  cm

\_\_\_ pT1a: Tumore  $\leq 0.5$  cm

\_\_\_ pT1b: Tumore  $> 0.5$  cm e  $< 1$  cm

\_\_\_ pT1c: Tumore 1–2 cm

\_\_\_ pT2: Tumore  $> 2$  cm e  $\leq 4$  cm

\_\_\_ pT3: Tumore  $> 4$  cm

\_\_\_ pT4: Tumore con estensione all'asse celiaco, arteria mesenterica superiore, e/o arteria epatica comune

*Linfonodi regionali (pN)*

\_\_\_ pNX: Non valutabili

\_\_\_ pN0: Assenza di metastasi

\_\_\_ pN1: Metastasi in 1-3 linfonodi

\_\_\_ pN2: Metastasi in 4 o più linfonodi

*Metastasi a distanza (pM)*

Applicabile se disponibile accertamento morfologico (istologico/citologico)

\_\_\_ pM1: Specificare la sede di metastasi

### **ALLEGATO 3. Supporto psicologico specialistico**

Il trattamento psicologico della persona colpita da adenocarcinoma del pancreas deve avere come obiettivo principale quello di migliorare la qualità di vita e di limitare il rischio che le possibili conseguenze di sofferenza psicosociale, o di sviluppo di quadri psicopatologici, condizionino la sua esistenza futura.

L'attivazione di precoci percorsi psico-oncologici specialistici di prevenzione, cura e riabilitazione del disagio emozionale – siano essi di supporto o più specificamente psicoterapeutici (individuali, di gruppo, di coppia o familiari) – risulta perciò fondamentale per il paziente e per la sua famiglia. Tutti i pazienti, all'inizio dell'iter terapeutico, devono essere informati circa la possibilità di usufruire di una consulenza psicologica specifica al fine di: contenere i sintomi di sofferenza psico (pato) logica, e modificare comportamenti a rischio rispetto al possibile peggioramento delle condizioni psicofisiche generali. La consulenza può avvenire in qualsiasi fase del percorso di cura e l'eventuale attivazione di un percorso di sostegno e/o psicoterapico verrà concordato col singolo paziente e costruito in modo personalizzato.

**Al momento della diagnosi** va indagato:

a) l'“*adattamento psicologico plurifattoriale*” presentato del soggetto:

- in relazione al paziente stesso, tenendo conto dei “predittori” (ad es. eventi di vita, status sociale, costituzione biologica, caratteristiche di personalità) e dei “moderatori” (specifiche strategie di adattamento utilizzate dal soggetto nelle situazioni studiate, caratteristiche personologiche suscettibili di mutare nel tempo) e del tipo di adattamento che ne risulta;

- in relazione al trattamento medico/chirurgico scelto dall'èquipe curante, considerando l'organizzazione delle cure e la stadiazione di malattia.

b) la *comparsa di sintomi di sofferenza psicologica*, le loro caratteristiche, la durata, l'intensità e l'interferenza con il funzionamento individuale.

**Nel caso di pazienti con tumore pancreatico resecabile o *borderline***, l'intervento psico-oncologico sarà prevalentemente mirato:

- all'aumento della percezione del senso di autoefficacia e del supporto sociale percepito del paziente, preservando la qualità delle relazioni familiari e sociali;
- all'aumento della motivazione all'aderenza alle cure mediche del paziente;
- alla somministrazione di interventi psicologici ambulatoriali per la gestione dell'ansia peri-operatoria;
- all'eventuale recupero della traiettoria di vita, riabilitazione psico-sociale e all' aumento della qualità di vita e delle relazioni del soggetto.

Nel caso di **pazienti con tumore pancreatico localmente avanzato o metastatico**, l'intervento psico-oncologico sarà prevalentemente mirato a:

- all'aumento della motivazione all'aderenza alle cure mediche del paziente e del proprio senso di autoefficacia;
- preservare la comunicazione con il partner e i figli, conservando la qualità delle relazioni familiari e sociali;
- alla miglior gestione possibile della fatigue del paziente e al suo impatto sul benessere psicologico e sulla qualità di vita percepita;
- alla lettura dei bisogni, espressi e non espressi, del paziente per accompagnarlo in un percorso decisionale nella direzione di un consenso informato in cure palliative;
- individuare le modalità per l'accompagnamento del paziente nelle scelte di fine vita.

L'attività dello psicologo è rivolta anche ai familiari e ai *care-givers* che ne facessero richiesta, per una presa in carico psicologica di supporto e psicoeducazionale.

#### *Riferimenti bibliografici*

- Balch CM, Shanafelt T. Combating stress and burnout in surgical practice: a review. *AdvSurg.*; 44:29-4; 2010.
- Caruso C, Vigna C, Maggi G, et al. The withdrawal from oncogenetic counselling and testing for hereditary and familial breast and ovarian cancers. *J Exp Clin Cancer Res*; 27: 75; 2008.
- Council of the European Union: *Council conclusions on reducing the burden of cancer*. Luxembourg, 10 June, 2008, [www.eu2008.si/en/News and Documents/Council Conclusions/June/0609 EPSCO-cancer.pdf](http://www.eu2008.si/en/News_and_Documents/Council_Conclusions/June/0609_EPSCO-cancer.pdf)
- Holland JC. Psychological Care of Patients. *Psycho-Oncology's Contribution*. *J ClinOncol*; 21:253s-265s; 2003.

- Ministero della Salute: Piano Oncologico Nazionale 2010-2012.  
[www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_primopianoNuovo\\_264\\_documenti\\_itemDocumenti\\_0\\_fileDocumento.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_primopianoNuovo_264_documenti_itemDocumenti_0_fileDocumento.pdf)
- Ministero della Salute: Documento Tecnico di Indirizzo per ridurre il carico di malattia del cancro – Anno 2011-2013.  
[www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_1440\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_1440_allegato.pdf)
- Organizzazione mondiale della Sanità. International Classification of Diseases – 10 Edition (ICD-10).
- Società Italiana di Psico-Oncologia: Buona pratica psico-oncologica. Linee guida SIPO, 2013.
- Società Italiana di Psico-Oncologia: Standard, opzioni e raccomandazioni per una buona pratica psico-oncologica. SIPO, I Edizione, 1998.
- Sherman AC, Edwards D, Simonton S, et al. Caregiver stress and burnout in an oncology unit. Palliat Support Care; 4:65-80; 2006.
- Truffelli DC, Bensi CG, Garcia JB, et al. Burnout in cancer professionals: a systematic review and meta-analysis. Eur J Cancer Care; 17:524-531; 2008.

#### **ALLEGATO 4. Il supporto nutrizionale**

Il tumore al pancreas si accompagna frequentemente a calo ponderale, che spesso rappresenta il sintomo di esordio della neoplasia. Questo è legato alle alterazioni della componente esocrina dovute alla malattia, che può compromettere la produzione/escrezione degli enzimi pancreatici, in primis delle lipasi, a cui consegue steatorrea, malassorbimento dei lipidi della dieta e calo ponderale. La malnutrizione può venire inoltre influenzata dalla tipologia dei trattamenti, sia resettivo chirurgico che perpetua il malassorbimento, che i trattamenti chemioterapici che possono indurre alterazioni del gusto, nausea e inappetenza, diarrea. Da una recente *survey* italiana (Muscaritoli M et al 2017), oltre il 70% dei pazienti con tumore al pancreas presenta un quadro di cachessia neoplastica, intesa come calo ponderale superiore al 5% negli ultimi 6 mesi o del 2% ma con BMI <20 kg/mq o con sarcopenia. Secondo le evidenze presenti ad oggi in Letteratura, la malnutrizione, intesa soprattutto come perdita di massa muscolare, costituisce un vero e proprio fattore predittivo negativo di mortalità e morbidità, in termini di minor tolleranza ai trattamenti, maggior tasso di tossicità, maggior prevalenza di infezioni, peggior qualità di vita, maggiori costi sanitari (es durata ricoveri). Per tali motivi **si raccomanda alla diagnosi e regolarmente durante il percorso di cura**, intesa come trattamenti chemioterapici, radioterapici e/o chirurgici, la somministrazione da parte di personale non specialistico di **uno screening nutrizionale volto a individuare precocemente i pazienti a rischio di malnutrizione**. Strumenti di *screening* validati in ambito oncologico, semplici, non costosi, altamente sensibili e dotati di buona specificità sono il Nutrition Risk Screening 2002 (NRS-2002), il Malnutrition Universal Screening Tool (MUST), il Malnutrition Screening Tool (MST) e il Mini Nutritional Assessment Short Form Revised.

Lo *screening* permette di individuare i pazienti da inviare al *team* nutrizionale di afferenza per effettuare un *assessment* nutrizionale completo che prevede il rilevamento di parametri antropometrici (BMI e calo ponderale), composizione corporea (in particolare la massa magra) mediante bioimpedenziometria, *performance* fisica, monitoraggio biochimico e analisi dettagliata quali-quantitativa degli introiti alimentari. Sulla base dell'esito della valutazione nutrizionale e della funzionalità intestinale, il paziente riceverà un supporto nutrizionale personalizzato basato sul *counseling* dietetico, sull'uso di supplementi nutrizionali orali o di nutrizione artificiale. Il *counseling* dietetico, diversamente dai semplici e brevi "consigli nutrizionali", è un processo comunicativo ed educativo specifico e ripetuto volto a fornire ai pazienti gli strumenti e le strategie necessarie a migliorare i propri comportamenti dietetici. Qualora non fosse sufficiente coprire i fabbisogni con i cibi naturali, allora è indicata l'integrazione con supplementi nutrizionali orali. Nel caso in cui invece il paziente, in trattamento oncologico attivo, non sia in grado di alimentarsi adeguatamente per os (nihil per os per più di una settimana, o meno del 60% dei fabbisogni per più di 1-2 settimane), in accordo alle linee guida ESPEN, è indicato un piano di nutrizione artificiale per via enterale o parenterale, in base alla funzionalità del tratto gastro-intestinale. In ambito chirurgico, le più recenti linee guida nutrizionali, suggeriscono di considerare l'uso in ambito peri o post-operatorio di formule enterali (per os o tramite nutrizione enterale) arricchite di immunonutrienti.

Nel paziente in fase avanzata non più suscettibile di trattamenti oncologici va privilegiata la qualità di vita, ricordando che i rischi legati a interventi di nutrizione artificiale, in particolare parenterale, possono essere superiori ai benefici, in questo caso soprattutto psicologici, qualora la prognosi legata alla malattia fosse inferiore ai 2 mesi. Il piano e le decisioni vanno comunque discusse e condivise con il paziente e i *care-givers*.

#### *Riferimenti bibliografici*

- Muscaritoli M, Lucia S, Farcomeni A, et al. Prevalence of malnutrition in patients at first medical oncology visit: the PreMiO study. *Oncotarget*. 3; 8(45):79884-79896;2017.
- Arends J, Bachmann P, Baracos V, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clin Nutr*; 36:11-48; 2017.
- Arends J, Baracos V, Bertz H, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clin Nutr*.;36:1187-1196; 2017.
- Caccialanza R, De Lorenzo F, Gianotti L, et al. Nutritional support for cancer patients: still a neglected right? *Support Care Cancer*. 2017.
- Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*.;12:489-95; 2011.

- Ministero della Salute, Direzione Generale per l'Igiene e la Sicurezza degli Alimenti e la Nutrizione. Linee di indirizzo sui percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici 2017.
- Weimann A, Braga M, Carli F, et al. ESPEN guideline: Clinical nutrition in surgery. Clin Nutr.; 36:623-650; 2017.

#### **ALLEGATO 5. Gestione dei sintomi nella malattia avanzata**

Come sottolineato nella nota 15, sono raccomandate le cure palliative precoci- cure simultanee- per i pazienti affetti da neoplasia pancreatico localmente avanzata non resecabile o metastatica.

L'inserimento in un programma di cure palliative non dovrebbe essere necessariamente legato alla gravità dei sintomi ma alla stima che le strategie terapeutiche disponibili non comportino una sopravvivenza mediana > 12 mesi.

Sono indicate cure palliative esclusive per i pazienti con:

- età > 75 -80 anni
- P.S. <2
- comorbilità gravi
- ittero non trattabile - vie biliari non dilatate per sostituzione metastatica del parenchima epatico, impossibilità o fallimento delle procedure di drenaggio transepatico percutaneo o di protesi biliare
- neoplasia localmente avanzata, allo stadio III non candidabili a trattamento attivo
- neoplasia metastatica non candidabile a trattamento sistemico.
- progressione di malattia dopo chemioterapia in paziente non candidabile ad ulteriore terapia oncologica attiva.

I quadri clinico-sintomatologici che più frequentemente caratterizzano i pazienti con neoplasia pancreatico in fase avanzata oltre alla malnutrizione alla cachessia neoplastica, sono il dolore, l'ittero, l'ostruzione gastroduodenale, l'ascite.

#### **Dolore**

Presente alla diagnosi nel 70% dei casi viene riferito da più del 90% dei pazienti nel corso della malattia. La sintomatologia dolorosa è dovuta preminentemente alla infiltrazione del ganglio celiaco. È indicato il trattamento con analgesici oppiacei, FANS, farmaci adiuvanti, corticosteroidi ed

antidepressivi triciclici. Quando il controllo del dolore non sia adeguato o i farmaci non siano tollerati sono indicati interventi algologici quali la neurolisi delle strutture nervose celiache (plesso o ganglio celiaco).

### **Ittero**

Quando l'espressione della sostituzione neoplastica del parenchima epatico é spesso associata a grave insufficienza epatica con ipodisproidemia, ascite, encefalopatia, compromissione della coagulazione. Il trattamento sintomatico palliativo è orientato al controllo dell'astenia, dell'anoressia, della nausea/vomito e del prurito. Nei casi di ittero ostruttivo per compressione/invasione del coledoco e non suscettibile di interventi decompressivi (ERCP, PTBD) o per fallimento degli stessi deve essere inoltre considerata la probabilità di episodi di colangite e/o di ascesso epatico per i quali sono indicati il trattamento antibiotico e la profilassi delle recidive.

### **Ostruzione gastroduodenale/sub occlusione e occlusione intestinale**

Indotta dalla progressione di malattia nella via digestiva , interessa circa il 25% dei casi, quando non candidabile a chirurgia palliativa (gastrodigiunostomia, laparotomica o laparoscopica) o al posizionamento di endoprotesi , o al fallimento di tali procedure, richiede un trattamento medico che spesso necessita di misure decompressive, intenzionalmente temporanee come il sondino naso-gastrico, associate ad idratazione e a farmaci antiemetici, antisecretivi (analoghi della somatostatina) e neurolettici utilizzati in associazioni e dosaggi diversi in relazione al quadro generale.

### **Ascite**

Può essere espressione della insufficienza epatica e/o alla carcinosi peritoneale (ascite maligna). Il trattamento prevede nel primo caso la correzione dell'iponatremia sovente associata e l'utilizzo di diuretici (spironolattone e furosemide).

Tali provvedimenti sono scarsamente efficaci nella ascite maligna per il trattamento della quale è indicata la paracentesi e, quando possibile, il drenaggio peritoneale a permanenza.

**ALLEGATO 6. Flow chart del percorso di presa in carico del paziente nella rete di cure palliative.**

