

**PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA)  
DEI  
TUMORI PERITONEALI**

Coordinatore

Carlo Riccardo Rossi (Chirurgo oncologo, Padova)

Componenti gruppo di lavoro

Bergamo Francesca (Oncologo medico, Padova)

De Manzoni Giovanni (Chirurgo oncologo, Verona)

Dei Tos Angelo Paolo (Anatomo-patologo, Treviso)

Franchi Massimo (Ginecologo, Verona)

Maggino Tiziano (Ginecologo, Ve-Mestre)

Mocellin Simone (Chirurgo oncologo, Padova)

Parolin Veronica (Oncologo medico, Verona)

Pasello Giulia (Oncologo medico, Padova)

Pedrazzani Corrado (Chirurgo oncologo, Verona)

Pilati Pierluigi (Chirurgo oncologo, Castelfranco Veneto)

Tasca Giulia (Oncologo medico, Padova)

Si ringrazia per la collaborazione:

Piercarlo Zorzato (Ginecologo, Verona)

*Il presente documento è stato redatto con il supporto metodologico del dott. Alberto Bortolami - Rete Oncologica del Veneto*



## INDICE

Premessa	5
I tumori del peritoneo	6
Legenda delle mappe	7
Note alle mappe	9
Mesotelioma peritoneale	11
Pseudomixoma peritoneale	13
CP sincrona da carcinoma colo-rettale	15
CP metacrona da carcinoma colo-rettale	17
CP sincrona da carcinoma ovarico	19
CP metacrona da carcinoma ovarico	21
Allegati	23
1) Valutazione multidisciplinare	25
2) Valutazione del chirurgo e dell'anestesista	26
3) Score utilizzati	26
4) Preparazione all'intervento	27
5) Intervento chirurgico	28
6) Cure simultanee	30
7) Cure palliative	30
Indicatori	33
Riferimenti bibliografici	35
Acronimi	37



## **PREMESSA**

La condivisione di percorsi diagnostico 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 i pazienti affetti da tumori del peritoneo, da diffondere a tutti gli operatori che in Veneto, a vario titolo, sono coinvolti in questo percorso di cura e di salute dei cittadini.

L'approccio multidisciplinare rappresenta un dato fondamentale nonché imprescindibile nel definire l'iter diagnostico-terapeutico di questi pazienti.

Obiettivo del PDTA è quello di offrire al paziente con tumore del peritoneo la miglior cura, in ogni fase di malattia, garantendo la qualità delle procedure richieste, valorizzando le eccellenze presenti in Regione, sulla base di un saldo coordinamento e una reciproca condivisione tra servizi/unità operative ospedaliere e territoriali coinvolte nel PDTA, in accordo a quanto previsto dal Piano Socio-Sanitario regionale del Veneto 2012-2016.

Le proposte contenute nel PDTA per i tumori del peritoneo non devono essere interpretate come indicazioni definitive e non modificabili.

Sarà compito della commissione che ha redatto questa prima edizione, aggiornare le varie problematiche alla luce di nuove acquisizioni in tema di diagnosi e trattamento.

## I TUMORI DEL PERITONEO

I tumori del peritoneo comprendono forme primitive (rare) come il Mesotelioma Peritoneale (MP) e forme secondarie (frequentissime) che originano da tumori primitivi di pressoché qualsiasi sede, con particolare riferimento ai carcinomi endo-addominali (e.g., colorettales, appendice cecale, stomaco, pancreas, ovaio) ed extra-addominali (e.g., polmone, mammella).

Nel presente PDTA verranno presi in considerazione quattro tipi di tumore peritoneale: 1) il MP; 2) lo pseudomixoma peritoneale (PMP); 3) la Carcinosi Peritoneale (CP) da carcinoma colorettales e 4) la CP da carcinoma ovarico.

Questa scelta deriva dal fatto che l'efficacia del solo trattamento sistemico finora si è rivelata modesta in questo tipo di patologia, mentre un trattamento combinato (chirurgia, chemioterapia, terapia locoregionale) è stato dimostrato essere più attivo per trattare questi quattro tipi di neoplasia del peritoneo. In particolare, la Combinazione di Citoriduzione Chirurgica (CCR) e di chemio-ipertermia intraperitoneale intra-operatoria (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy-HIPEC) ha dimostrato significativi vantaggi in termini di sopravvivenza per la CP da carcinoma ovarico (van Driel et alii, NEJM 2018, 378:230-240) e da carcinoma colo-rettale (Verwaal et alii, J Clin Oncol 2003, 21:3737-43). Per quanto riguarda MP e PMP, data la loro rarità, non esistono studi clinici controllati randomizzati: tuttavia confronti storici hanno messo in luce un miglior outcome nei pazienti trattati con la combinazione di chirurgia citoriduttiva e HIPEC rispetto ai pazienti trattati con altre modalità terapeutiche (chirurgia da sola, chemioterapia sistemica); pertanto l'evidenza disponibile è a favore di un utilizzo dell'approccio locoregionale a questo tipo di tumori del peritoneo.

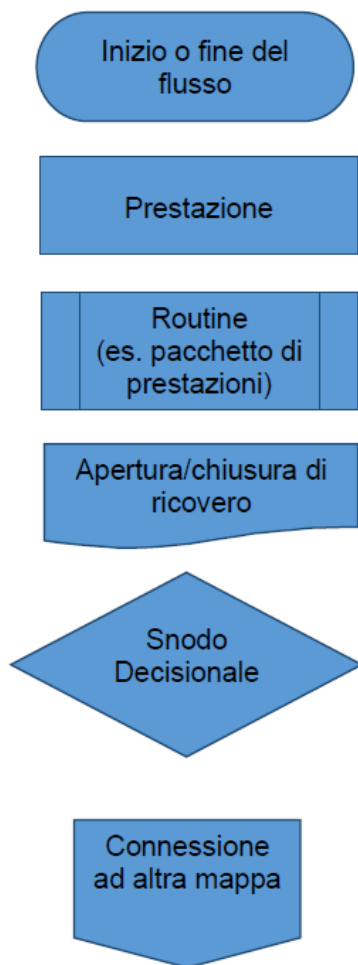
Il MP è un tumore maligno primitivo del peritoneo che origina dalle cellule parietali (mesotelio) della cavità peritoneale (Alexander et alii, Ann Surg Oncol 2018, Epub ahead of print; Salo et alii, Cancer Epidemiol 2017, 51:81-86). L'incidenza annuale in Italia è di circa 1/200.000, con prevalenza nel sesso maschile. Il MP di solito viene diagnosticato nella tarda età adulta (media: 55 anni). Non è stata chiarita la relazione tra il MP e l'esposizione all'amianto, come invece è stato dimostrato per il mesotelioma maligno della pleura.

Lo PMP è una rara forma di tumore peritoneale a bassa malignità con una incidenza annuale stimata di 2-4 casi per milione di abitanti. Questa neoplasia è caratterizzata dalla lenta ma abbondantissima produzione di muco (sostanza di aspetto e consistenza gelatinosa che riempie la cavità peritoneale distendendola) da parte di un ridotto numero di cellule tumorali a loro volta caratterizzate da una bassa tendenza ad infiltrare i tessuti normali circostanti (Bevan et alii, World J Gastrointestinal Oncol 2010, 2:44-50). L'origine di queste cellule neoplastiche è stata ed è in parte ancora oggetto di discussione. Oggi si ritiene che nella maggior parte dei casi lo PMP origini dalla estensione di una neoplasia mucinosa dell'appendice; tuttavia anche altri organi quali l'ovaio e il colon possono essere l'origine di uno PMP.

La CP colpisce il 5-10% di tutti i pazienti con carcinoma colo-rettale (con una prevalenza di casi da carcinoma colico: il rapporto con i casi di carcinoma rettale è di 5:1). Considerando che l'incidenza annuale in Europa è di circa 500.000 nuovi casi, si può dedurre che circa 25-50.000 nuovi casi di CP di origine colo-rettale vengano diagnosticati ogni anno nel vecchio continente.

Il carcinoma ovarico (che mediamente viene diagnosticato attorno ai 60 anni) si stima colpisca annualmente più di 5200 donne in Italia e che causi sempre annualmente più di 3100 decessi (Pignata et alii 2017, AIOM-AIRTUM). Nelle donne rappresenta il settimo tumore maligno per frequenza e per mortalità. Sfortunatamente la diagnosi è quasi sempre tardiva quando cioè è già presente la diffusione celomatica della malattia, per cui il fenomeno della CP è tipico della maggior parte delle pazienti.

## LEGENDA DELLE MAPPE







## NOTE ALLE MAPPE



## Mesotelioma peritoneale

1. I segni clinici caratteristici del MP sono la distensione addominale, la presenza di una massa addominale, l'alterazione dello stato di salute generale, la perdita di peso, l'ascite, la presenza di una massa inguinale. Possono coesistere difetti della coagulazione, dispnea, edema degli arti inferiori e occlusione intestinale. La diagnosi radiologica si basa sulle tecniche di imaging, come l'ecografia e la tomografia computerizzata che possono quantificare l'estensione e la distribuzione di malattia e la presenza di ascite.
2. La laparoscopia ha lo scopo di ottenere dei campioni biotipici adeguati per una definizione istologica della malattia. È di fondamentale importanza che l'esame anatomopatologico venga effettuato da un patologo esperto della patologia. Infatti, la disponibilità di un report anatomopatologico completo è di grande supporto nella gestione terapeutica del paziente. Gli elementi istologici fondamentali includono la variante istologica (epitelioide, bifasico, sarcomatoide e deciduoide), il pattern di crescita (ad esempio, nell'istotipo epitelioide: micropapillare, papillare, tubulare, microghiandolare, solido), il grading nucleare e l'indice proliferativo. La diagnosi di mesotelioma si basa sulle caratteristiche del pattern di crescita, atipia cellulare e soprattutto sulla presenza di infiltrazione del tessuto subperitoneale. Un pannello immunofenotipico adeguato che includa calretinina, citocheratina 7, citocheratina 5, e WT1 consente di confermare la natura mesoteliale della neoplasia (Husain AN et al, Arch Pathol Lab Med 2018), mentre la dimostrazione della perdita di espressione nucleare di BAP1 è di aiuto nel confermare la natura maligna della lesione soprattutto nella diagnosi differenziale con l'iperplasia mesoteliale atipica. Distinguere il MP nelle sue varianti istologiche più rare, sarcomatoide e bifasica, risulta estremamente rilevante in quanto esse hanno dimostrato un comportamento biologico più aggressivo e generalmente vengono escluse dalla CCR + HIPEC (García-Fadrique et alii, J Gastrointest Oncol 2017, 8:915-924; Kim et alii, Ann Transl Med 2017, 5:236; Alexander et alii, J Gastrointest Oncol 2016, 7:79-86; Chua et alii, Surg Oncol Clin N Am 2012, 21:635-43). Tuttavia, è stato recentemente dimostrato che, in casi ben selezionati, anche i pazienti con mesotelioma bifasico possono ottenere una sopravvivenza prolungata (mediana: 6,8 anni) dopo CCR e HIPEC a patto di una citoriduzione completa (CC=0, non malattia residua, Allegato 3) (Votanopoulos, Ann Surg Oncol 2018). Il secondo ruolo della laparoscopia consiste nel contribuire alla quantificazione dell'estensione di malattia nei vari quadranti addominali (PCI –Allegato 3).
3. Sulla base della rarità della patologia e della specificità/complexità dei trattamenti è consigliabile che i casi di MP (una volta istologicamente confermati) vengano centralizzati presso il centro di riferimento regionale per la valutazione multidisciplinare (Allegato 1).
4. La strategia terapeutica richiede un approccio multidisciplinare presso un centro specializzato, presso il quale può essere indicata la ripetizione della laparoscopia nel caso in cui non siano disponibili sufficienti informazioni anatomo-patologiche e cliniche (PCI), soprattutto in pazienti con tumore ad alto grado di malignità. L'opzione terapeutica proposta di prima scelta nei pazienti in buone condizioni generali, con sottotipo istologico favorevole o in quelli con variante aggressiva, ma PCI < 20 (allegato 3), ed in assenza di metastasi viscerali, è la combinazione tra la CCR (peritonectomia +/- resezioni viscerali) e la HIPEC (Chua et alii, Br J Surg 2011, 98:60-4; Yan et alii, J Clin Oncol 2009, 27:6237-42; Votanopoulos et alii, Ann Surg Oncol 2018, 25:667-673; Sugarbaker et alii, Eur J Surg Oncol 2017, 43:1228-1235) (Allegati 2, 4, 5). Il giudizio preoperatorio di citoriducibilità chirurgica dipende dall'istotipo, dalla distribuzione anatomica e dalle dimensioni degli impianti peritoneali (PCI), come valutato agli esami radiologici preoperatori e durante la laparoscopia (Sugarbaker PH, Expert Opin Pharmacother 2009, 10:1965-77). In base ai dati della letteratura, la CCR+HIPEC ha permesso di ottenere, in pazienti ben selezionati, una sopravvivenza mediana di 40-92 mesi. Viceversa, la maggior parte dei pazienti con mesotelioma della variante bifasica o sarcomatoide, specialmente con Ki-67 elevato e PCI elevato (>20) non beneficiano della CCR+HIPEC.
5. Il follow up prevede l'esecuzione di una TAC torace e addome completo ogni 4 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per altri 3 anni e annuale fino al decimo anno. Circa il 40-60% dei pazienti sviluppa una progressione della malattia nel corso del follow-up dopo HIPEC.
6. Al momento non esistono raccomandazioni convalidate e nessun agente citotossico ha ottenuto l'autorizzazione europea all'immissione in commercio per questa indicazione. La chemioterapia sistemica (indicazione off-label) viene occasionalmente utilizzata a fine palliativo. Essa prevede schemi di polichemioterapia con cisplatino o carboplatino + pemetrexed o gemcitabina o raltitrexed o vinorelbina, o monochemioterapia con uno dei farmaci precedenti.

## Pseudomixoma peritoneale

1. Solitamente il paziente giunge all'osservazione per distensione addominale (il "jelly belly" degli autori anglosassoni) e/o una sintomatologia addominale spesso aspecifica che inducono il curante a consigliare un approfondimento diagnostico strumentale; questo generalmente consiste in una colonscopia e una TAC addominale: mentre la prima risulterà negativa, è con la TAC che si arriva a sospettare lo PMP per l'aspetto caratteristico di accumulo della sostanza mucinosa prodotta dalle cellule neoplastiche che si ridistribuisce risparmiando la zona centrale dell'addome e quindi le anse di intestino tenue e accumulandosi preferenzialmente a livello pelvico, peri-epatico e perisplenico (con il tipico aspetto a merletto, lo "scalloping" degli autori anglosassoni) (Bevan et alii, World J Gastrointestinal Oncol 2010, 2:44-50). Inoltre, a volte la TAC può mettere in evidenza alterazioni a carico di appendice o (più raramente) ovaio, dato che la maggioranza dei casi di PMP si ritiene derivi dalla rottura di un mucocele appendicolare o di un cistoadenoma appendicolare o (più raramente) ovarico (Yan et alii, Ann Surg Oncol 2007, 14:484-92). La TAC è indispensabile per calcolare il Peritoneal Cancer Index (PCI – Allegato 3) (Sugarbaker PH, Expert Opin Pharmacother 2009, 10:1965-77). La presenza alle immagini TAC di stenosi intestinali, metastasi epatiche e di versamento pleurico sono esempi di indizi radiologici che fanno propendere per una malattia più aggressiva (ed in particolare a maggior capacità infiltrante). La PET può essere utile per distinguere una forma ad alto grado (ipercaptante, a maggior aggressività biologica) dalla forma a basso grado (non captante) tipica dello PMP classico. La RMN può aiutare a definire l'estensione della malattia (e quindi a calcolare un PCI pre-operatorio) ma non viene ritenuta indispensabile nel workup che precede la laparoscopia.
2. La laparoscopia ha lo scopo di ottenere campioni bioptici per la definizione istologica della malattia peritoneale e anche quello di contribuire a stadiare la malattia in termini di diffusione nei vari quadranti addominali (PCI). Importante dal punto di vista prognostico e del giudizio di reseccabilità dello PMP è la valutazione anatomopatologica della neoplasia. In particolare lo PMP si distingue in due forme: A) Mucinosi di basso grado che include la adenomucinosi peritoneale disseminata (DPAM) e B) Carcinosi Mucinosi Peritoneale (PMCA) di alto grado. Nella DPAM (o PMP di basso grado) le cellule sono più rare, tendono a stare isolate le une dalle altre, meno frequenti sono gli aspetti di atipia citologica e non c'è tendenza all'infiltrazione dei tessuti sani: questa è la forma di PMP a prognosi migliore che beneficia maggiormente del trattamento chirurgico. Al contrario nella PMCA (o PMP di alto grado) le cellule sono più numerose, si aggregano maggiormente fra di loro, gli aspetti di atipia sono più frequenti (fino ad arrivare al quadro delle cellule ad anello con castone), l'infiltrazione tissutale diventa la regola (ed è osservabile anche macroscopicamente all'esplorazione chirurgica della cavità addominale) e causa quasi inesorabilmente il quadro clinico dell'occlusione intestinale; in questo caso inoltre le metastasi ai linfonodi e ai parenchimi (e.g., fegato) sono possibili, e il rialzo di marcatori tumorali come il CA-19.9 e il CEA sono più frequenti. Complessivamente, la prognosi della PMCA è peggiore rispetto alla DPAM e il beneficio della chirurgia è di pari passo inferiore. Anche i tumori mucinosi appendicolari vengono suddivisi in base al grado istologico in: A) neoplasia appendicolare mucinosa di basso grado (low grade appendiceal mucinous neoplasm -LAMN); B) neoplasia appendicolare mucinosa di alto grado (high grade appendiceal mucinous neoplasm - HAMN), e C) carcinoma mucinoso dell'appendice. Mentre i primi due tipi sono caratterizzati dall'assenza di aspetti infiltrativi, il terzo è paragonabile al carcinoma mucinoso del colon-retto (Carr et alii, Am J Surg Pathol 2016, 40:14-26). In conclusione, nel caso in cui l'istologia deponga per una forma a basso grado, se il paziente è operabile dal punto di vista generale, c'è indicazione all'associazione di chirurgia citoriduttiva + HIPEC, indipendentemente dal PCI. Qualora invece l'esame istologico deponga per una forma ad alto grado e/o dimostri la presenza di aspetti infiltrativi, l'indicazione alla HIPEC è stata recentemente rimessa in discussione (Quenet F. et alii, Proceeding ASCO 2018) e quindi la sua combinazione con la CCR necessita di approfondita discussione con il paziente. In questi casi la CCR è solitamente riservata ai pazienti con PCI<15 (come nel caso della CP da carcinoma colo-rettale) (Faron et alii, Ann Surg Oncol 2016, 23:114-119).
3. Sulla base della rarità della patologia e della specificità/complessità dei trattamenti è consigliabile che i casi di PMP vengano centralizzati presso il centro di riferimento regionale (per la valutazione multidisciplinare, Allegato 1).
4. Nel caso dello PMP, la minore aggressività biologica rende la malattia ancora passibile di trattamento chirurgico anche in presenza di malattia diffusa e PCI>15. Inoltre, il giudizio di reseccabilità chirurgica

dipende dall'assenza di metastasi a distanza e dalla possibilità tecnica di eseguire una citoreduzione ottimale (ovvero Completeness of Cytoreduction Score -CCS = 0-1) (Allegato 3). L'operabilità del paziente dipende anche dalle sue condizioni generali, in quanto la chirurgia della CP solitamente è una chirurgia maggiore che richiede un buon performance status per poter essere affrontata in sicurezza. Tale giudizio deve essere concordato fra gli specialisti in chirurgia e anestesia (Allegato 2).

5. La chirurgia citoreducente associata all'HIPEC (Allegato 4, 5) ha dimostrato di poter ottenere un buon controllo di questa malattia, soprattutto nelle forme meno aggressive (Chua et alii, *J Clin Oncol* 2012, 30:2449-56; Ihemelandu et alii, *Ann Surg Oncol* 2017, 24:2266-2272; Quenet F. et alii, *Proceeding ASCO* 2018).
6. Il follow up prevede il dosaggio dell'antigene carcino-embriionario (CEA) associato all'esecuzione di una TAC torace e addome completo ogni 4 mesi per i primi 2 anni, ogni 6 mesi per altri 3 anni e annuale fino al decimo anno. Circa il 40-60% dei pazienti sviluppa una progressione della malattia nel corso del follow-up dopo HIPEC.
7. Sebbene una chirurgia citoreducente ottimale + HIPEC permetta di ottenere un ottimo controllo di questa malattia, circa un terzo di questi pazienti svilupperà una recidiva della malattia oppure potrebbe non presentare i criteri per l'operabilità. In questi casi può essere considerato un trattamento sistemico chemioterapico. Data la rarità dello PMP, non vi sono studi randomizzati. Nonostante l'evidenza limitata, un trattamento a base di oxaliplatino e fluoropirimidine, somministrate secondo i moderni regimi (FOLFOX o XELOX), ha dimostrato un beneficio in termini di risposte e di outcome. In assenza di evidenze, non vi sono al momento indicazioni o fattori predittivi che permettano l'associazione di agenti biologici al di fuori di studi clinici. (Shapiro JF et al, *Cancer*, 2010, 15;116(2):316-22. Sugarbaker PH, *J Surg Oncol* 2010, 102(6):576-81. Pietrantonio F et al, *Oncologist*, 2014, 19(8):845-50)

## CP sincrona da carcinoma colo-rettale

1. La diagnosi di carcinoma coloretale viene posta mediante colonscopia con biopsia della lesione sospetta e relativo esame istologico. Segue stadiazione della malattia con TAC torace e addome completo. Si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale per ulteriori dettagli.
2. Rispetto alla diagnosi del tumore primitivo, in circa la metà dei casi la CP è sincrona e nell'altra metà è metacrona. La CP sincrona può essere sospettata e poi diagnosticata durante la stadiazione pre-operatoria: oltre alla TAC, si può ricorrere alla laparoscopia sia per avere una diagnosi di certezza (esame istologico delle biopsie delle lesioni peritoneali sospette) sia per un giudizio di fattibilità dell'approccio combinato chirurgia citoriduttiva + HIPEC.
3. La CP sincrona può essere un riscontro inaspettato alla chirurgia di un carcinoma coloretale la cui stadiazione pre-operatoria aveva escluso la CP. Un caso particolare di riscontro intra-operatorio di CP sincrona è quello dei pazienti operati d'urgenza (occlusione, perforazione e -più raramente- sanguinamento massivo), in cui la stadiazione pre-operatoria (e la discussione multidisciplinare) può non essere fattibile.
4. La CP sincrona diagnosticata intraoperatoriamente viene considerata resecabile (e quindi da trattare chirurgicamente contestualmente alla chirurgia del tumore primitivo) quando essa sia di entità limitata e circoscritta alle vicinanze del tumore primitivo (esempio: alcuni noduli metastatici al peritoneo della fossa iliaca destra in un caso di carcinoma del cieco).
5. Qualora la CP sincrona diagnostica intraoperatoriamente venga considerata resecabile ed asportata radicalmente può essere proposta una chemioterapia adiuvante a base di oxaliplatino e/o fluoropirimidine (si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale, nota 19).
6. Follow up: vedi PDTA del carcinoma coloretale.
7. Sulla base della specificità/complessità dei trattamenti è opportuno che i casi di CP sincrona e distrettuale da carcinoma colo-rettale vengano centralizzati presso il centro di riferimento regionale per la valutazione multidisciplinare (Allegato 1), mentre quelli con carcinosi diffusa vanno presi in carico per trattamento sistemico (vedi PDTA del carcinoma coloretale).
8. Il primo aspetto da considerare nella valutazione di operabilità è quello della presenza (o meno) di metastasi extra-peritoneali. Nei pazienti con CP, la coesistenza di metastasi extraperitoneali (epatiche, polmonari o ai linfonodi extra-regionali) è considerata una controindicazione al trattamento chirurgico (CCR + HIPEC). Questi pazienti vengono inviati alla valutazione multidisciplinare per eseguire la terapia medica sistemica: si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale per ulteriori dettagli sul trattamento di questi pazienti. Un'eccezione a questa regola è costituita dai pazienti con CP e coesistente malattia extraperitoneale qualora quest'ultima sia confinata al fegato e sia resecabile con intento curativo (De Cuba et alii, Cancer Treat Rev 2013, 39:321-7). Il secondo aspetto cruciale nella valutazione dei pazienti con CP è il giudizio preoperatorio di citoriducibilità chirurgica, che dipende dalla distribuzione della CP alle immagini TAC (PCI <15) e dalle condizioni cliniche del paziente (per esempio la presenza di occlusione intestinale è un criterio che solitamente controindica la chirurgia della CP in quanto segno di malattia infiltrante, diffusa e pertanto difficilmente aggredibile chirurgicamente). L'operabilità del paziente dipende inoltre dalle sue condizioni generali in quanto la chirurgia della CP solitamente è una chirurgia maggiore che richiede un buon performance status per poter essere affrontata in sicurezza. Tale giudizio deve essere concordato fra gli specialisti in chirurgia e anestesia (vedi Allegato 2). Infine, il giudizio di citoriducibilità viene confermato (o meno) intraoperatoriamente in base ad un PCI < 15 (Faron et alii, Ann Surg Oncol 2016, 23:114-119; Quenet F. et alii, Proceeding ASCO 2018) e alla possibilità di citoriduzione ottimale (ovvero CC score = 0-1) (Allegato 3).
9. La chirurgia citoriduttiva associata all'HIPEC (Allegati 4, 5 per la procedura di CCR e HIPEC) ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia sistemica. Tuttavia, tali dati derivano per lo più da studi retrospettivi e da un unico studio randomizzato piuttosto datati (Verwaal et alii, J Clin Oncol 2003, 21:3737-43; Yan et alii, J Clin Oncol 2006, 24:4011-4019). Più recentemente, Faron e colleghi, hanno dimostrato una correlazione lineare tra PCI e OS e suggeriscono che la CCR + HIPEC dovrebbe essere considerata per i pazienti con PCI < 12 mentre sarebbe controindicata con PCI > 17 (Faron et alii, Ann Surg Oncol 2016, 23:114-119). Lo studio di fase III, multicentrico, UNICANCER PRODIGE 7 – ACCORD 15,

recentemente presentato all'ASCO Annual Meeting 2018, ha randomizzato 265 pazienti con carcinosi peritoneale da neoplasia del colo-retto, sottoposti a peritonectomia R0/R1 o con residuo inferiore al mm, a ricevere o meno HIPEC con oxaliplatino. In entrambi i bracci erano mandatori 6 mesi di chemioterapia standard. Lo studio non ha dimostrato nessuna differenza in sopravvivenza globale, endpoint primario, o in sopravvivenza libera da malattia dall'associazione della chemioterapia intraperitoneale alla chirurgia eccetto che nel sottogruppo dei pazienti con PCI 11-15 (analisi non pre-pianificata) (Quenet F. et alii, Proceeding ASCO 2018). Tali dati, nel loro complesso, suggeriscono che la CCR e la terapia sistemica attuale, nell'ottica di un approccio multidisciplinare e multimodale, permettono di raggiungere sopravvivenze ragguardevoli mentre l'associazione con HIPEC può essere considerata in pazienti selezionati, con PCI limitato, previa discussione collegiale.

10. In caso di carcinosi sincrona non limitata (vedi punto 4) è raccomandabile solo una chirurgia palliativa sul primitivo o l'astensione chirurgica e l'invio del paziente a centri di riferimento. Previa discussione collegiale ed in base al PCI, il paziente sarà candidato a trattamento multimodale di chemioterapia sistemica seguita da peritonectomia +/- HIPEC o, nel caso di PCI elevato, a chemioterapia sistemica con rivalutazione chirurgica nel caso di risposta radiologica con down-grading del PCI. La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbidità), dall'associazione di queste con irinotecano od oxaliplatino, oppure dall'insieme di tutti e tre i citotossici, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base a giudizio clinico e profilo mutazionale. I pazienti con tali condizioni possono essere candidabili a studi clinici (si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale, nota 19 e allegato 10).

## CP metacrona da carcinoma colo-rettale

1. Il follow up del carcinoma coloretale si fonda su: TAC, colonscopia e marcatori tumorali (e.g., CEA, CA-19.9). Si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale per ulteriori dettagli.
2. Il sospetto diagnostico di CP da carcinoma coloretale solitamente è suggerito dalla TAC, di solito in combinazione con un aumento dei marcatori molecolari (e.g., CEA, CA-19.9). La diagnosi di certezza (esame istologico di lesioni peritoneali sospette) richiede un prelievo macro-bioptico mediante laparoscopia.
3. La laparoscopia può essere necessaria per la conferma istologica della CP. Inoltre, è utile per un giudizio di reseccabilità chirurgica all'inizio della esplorazione chirurgica: in questo modo, qualora la malattia non sia aggredibile chirurgicamente, il trauma chirurgico al paziente viene ridotto al minimo indispensabile.
4. Sulla base della specificità/complessità dei trattamenti è opportuno che i casi di CP metacrona da carcinoma colo-rettale vengano centralizzati presso il centro di riferimento regionale per la valutazione multidisciplinare (Allegato 1).
5. Il primo aspetto da considerare nella valutazione di operabilità è quello della presenza (o meno) di metastasi extra-peritoneali (e.g., polmonari, epatiche). Nei pazienti con CP, la coesistenza di metastasi extraperitoneali (come epatiche, polmonari o ai linfonodi extra-regionali) è considerata una controindicazione al trattamento chirurgico (CCR + HIPEC). Questi pazienti vengono inviati alla valutazione multidisciplinare per eseguire la terapia medica sistemica: si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale per ulteriori dettagli sul trattamento di questi pazienti. Un'eccezione a questa regola è costituita dai pazienti con CP e coesistente malattia extraperitoneale qualora quest'ultima sia confinata al fegato e sia reseccabile con intento curativo (De Cuba et alii, Cancer Treat Rev 2013, 39:321-7). Il secondo aspetto cruciale nella valutazione dei pazienti con CP è il giudizio preoperatorio di citoriducibilità chirurgica, che dipende dalla distribuzione della CP alle immagini TAC (PCI <15) e dalle condizioni cliniche del paziente (per esempio la presenza di occlusione intestinale è un criterio che solitamente controindica la chirurgia della CP in quanto segno di malattia infiltrante, diffusa e pertanto difficilmente aggredibile chirurgicamente). La operabilità del paziente dipende inoltre dalle sue condizioni generali in quanto la chirurgia della CP solitamente è una chirurgia maggiore che richiede un buon performance status per poter essere affrontata in sicurezza. Tale giudizio deve essere concordato fra gli specialisti in chirurgia e anestesia (vedi Allegato 2). Infine, il giudizio di citoriducibilità viene confermato (o meno) intraoperatoriamente in base ad un PCI < 15 (Faron et alii, Ann Surg Oncol 2016, 23:114-119) e alla possibilità di citoriduzione ottimale (ovvero CC score = 0-1) (Allegato 3 - PCI e CCS).
6. La chirurgia citoriduttrice associata all'HIPEC (Allegati 4, 5 per la procedura di CCR e HIPEC) ha dimostrato un vantaggio di sopravvivenza rispetto alla sola terapia sistemica. Tuttavia, tali dati derivano per lo più da studi retrospettivi e da un unico studio randomizzato piuttosto datati (Verwaal et alii, J Clin Oncol 2003, 21:3737-43; Yan et alii, J Clin Oncol 2006, 24:4011-4019). Più recentemente, Faron e colleghi, hanno dimostrato una correlazione lineare tra PCI e OS e suggeriscono che la CCR + HIPEC dovrebbe essere considerata per i pazienti con PCI < 12 mentre sarebbe controindicata con PCI > 17 (Faron et alii, Ann Surg Oncol 2016, 23:114-119). Lo studio di fase III, multicentrico, UNICANCER PRODIGE 7 – ACCORD 15, recentemente presentato all'ASCO Annual Meeting 2018, ha randomizzato 265 pazienti con carcinomi peritoneali da neoplasia del colon-retto, sottoposti a peritonectomia R0/R1 o con residuo inferiore al mm, a ricevere o meno HIPEC con oxaliplatino. In entrambi i bracci erano mandatori 6 mesi di chemioterapia standard. Lo studio non ha dimostrato nessuna differenza in sopravvivenza globale, endpoint primario, o in sopravvivenza libera da malattia dall'associazione della chemioterapia intraperitoneale alla chirurgia eccetto che nel sottogruppo dei pazienti con PCI 11-15 (analisi non pre-pianificata) (Quenet F. et alii, Proceeding ASCO 2018). Tali dati, nel loro complesso, suggeriscono che la CCR e la terapia sistemica attuale, nell'ottica di un approccio multidisciplinare e multimodale, permettono di raggiungere sopravvivenze ragguardevoli mentre l'associazione con HIPEC può essere considerata in pazienti selezionati, con PCI limitato, previa discussione collegiale.
7. In caso di diagnosi di CP metacrona da neoplasia del colon-retto, è raccomandabile l'invio del paziente a centri di riferimento. Previa discussione collegiale, in base al PCI, al tempo intercorso dalla diagnosi del tumore primitivo, alla precedente terapia adiuvante ed alle caratteristiche cliniche e molecolari, il paziente sarà candidato a trattamento multimodale di peritonectomia +/- HIPEC seguita da rivalutazione



per trattamento sistemico, chemioterapia sistemica seguita da peritonectomia +/- HIPEC o, nel caso di PCI elevato, a chemioterapia sistemica con rivalutazione chirurgica nel caso di risposta radiologica con down-grading del PCI. La chemioterapia può essere composta da fluoropirimidine (soprattutto nel paziente anziano o con importanti comorbilità), dall'associazione di queste con irinotecano od oxaliplatino, oppure dall'insieme di tutti e tre i citotossici, in associazione ad un anticorpo monoclonale in base a giudizio clinico e profilo mutazionale. I pazienti con tali condizioni possono essere candidabili a studi clinici (si rimanda al PDTA del carcinoma coloretale, nota 19 e allegato 10).

8. Follow-up: vedi PDTA carcinoma coloretale.

## CP sincrona da carcinoma ovarico

1. Il sospetto clinico di CP da carcinoma ovarico è generalmente suggerito da segni e sintomi aspecifici come distensione e gonfiore addominale, variazioni dell'alvo o aumento di peso. Spesso durante un esame ecografico si ha un riscontro occasionale di una massa annessiale. L'ecografia permette una immediata valutazione della neoformazione, identifica la presenza di ascite e di eventuali impianti peritoneali secondari. La maggior parte dei casi di carcinoma ovarico viene diagnosticata in fase avanzata, quando la malattia oltre l'ovaio coinvolge in varia misura il peritoneo pelvico ed extra pelvico (Stadio II e III, secondo la classificazione FIGO). La valutazione preoperatoria richiede un approfondimento diagnostico strumentale che consiste nel dosaggio sierico dei marcatori tumorali (vedi PDTA ovaio), una TC total body per la valutazione della localizzazione di malattia addominale e extraddominale ed eventuali indagini aggiuntive mirate. Le pazienti con CP sospetta per primitività ovarica dovrebbero afferire in strutture presso le quali sia istituito un gruppo oncologico multidisciplinare, nel quale operi un ginecologo esperto in ginecologia oncologica, dove siano disponibili più specialisti e strumentazioni di sala operatoria adeguate ad affrontare anche patologie multiorgano.
2. Una completa ed esaustiva valutazione della carcinosi addominale avviene preferibilmente mediante una laparoscopia diagnostico-esplorativa e prelievi macro-biottici delle lesioni ovariche e peritoneali sospette (il campione prelevato dovrebbe comprendere almeno una gonade e la maggior quantità di tessuto possibile). In alcuni casi, a fronte di un rischio chirurgico-anestesiologico elevato, i campioni di tessuto neoplastico potranno essere ottenuti mediante una biopsia eco-guidata o TAC-guidata. L'insieme dei dati clinici, strumentali e di laboratorio, la disponibilità di un patologo dedicato alla ginecologia oncologica e la possibilità di eseguire un esame istologico intraoperatorio consentono nella maggior parte di casi di riconoscere l'origine ovarica/tubarica/peritoneale della CP. Qualora la CP fosse giudicata citoriducibile, il ginecologo/chirurgo converte l'intervento in laparotomia e procede all'intervento chirurgico. Se non suscettibile di una citoriduzione ottimale, si soprassiede ad ulteriori procedure e si rimanda il caso al gruppo multidisciplinare per una eventuale chemioterapia neoadiuvante. Nel caso in cui i dati anatomo-clinici non siano sufficienti per definire con buona probabilità la primitività delle lesioni peritoneali, si attendono i risultati anatomopatologici definitivi e si rimanda ogni trattamento chirurgico o chemioterapico dopo discussione del caso in riunione oncologica multidisciplinare. Lo score di Fagotti, sviluppato specificatamente per il carcinoma ovarico, è da preferire all'usuale PCI (Allegato 3); (Vizzielli et al, Gynecol Oncol. 2016;142:19-24); Sugarbaker PH, Expert Opin Pharmacother 2009; 10:1965-77). La definizione di citoriduzione ottimale non trova consenso unanime in letteratura. Il beneficio in termini di sopravvivenza è maggiore quanto più il residuo di malattia si avvicina allo zero. Qualora non sia possibile raggiungere un residuo tumorale macroscopicamente assente, è dimostrato un beneficio in termini di sopravvivenza se si ottiene un residuo tumorale < 1cm (Eisenkopp SM, Gynecol Oncol 1998 May;69(2):103-8; Bristow RE, J Clin Oncol. 2002 Mar 1;20(5):1248-59). In considerazione di ciò ogni qualvolta sia possibile eseguire un debulking completo questo è da effettuarsi in prima istanza (PDS: Primary Debulking Surgery).
3. Il trattamento delle pazienti con carcinoma ovarico e CP sincrona non citoriducibile prevede la somministrazione di chemioterapia secondo schema carboplatino AUC 5-6 e paclitaxel 175 mg/mq +/- bevacizumab 15 mg/kg/mq<sup>21</sup>.
4. Il gruppo multidisciplinare ginecologico oncologico rivaluta la paziente dopo 3-4 cicli di chemioterapia neoadiuvante. Sulla base della risposta al trattamento la paziente potrà essere candidata a IDS (IDS: Interval Debulking Surgery) ed eventuale HIPEC (presso i centri di riferimento). La chirurgia di intervallo viene ad intercalarsi dopo 3-4 cicli di chemioterapia (in caso di Bevacizumab, non prima di 28 gg dall'ultima somministrazione di questo).
5. Diversi studi sulla peritonectomia associata a HIPEC (vedi Allegato 5) hanno riportato un beneficio in termini di sopravvivenza nelle pazienti con citoriduzione completa della malattia. Alcuni studi hanno evidenziato un beneficio anche per le pazienti con residuo di malattia compreso fra 0,5-1 cm. Uno studio randomizzato di recente pubblicazione (van Driel et alii, NEJM 2018, 378:230-240) ha dimostrato che l'HIPEC si associa ad un vantaggio in termini di sopravvivenza per le pazienti con diametro massimo della malattia residua dopo citoriduzione < 10 mm.

6. Follow-up: come da PDTA ovaio.

### **CP metacrona da carcinoma ovarico**

1. In base all'intervallo libero da malattia dall'ultima somministrazione di terapia a base di platino, il carcinoma ovarico ricorrente si definisce come platino resistente (intervallo recidiva < 6 mesi), platino-parzialmente sensibile (intervallo recidiva 6-12 mesi), platino sensibile (intervallo recidiva >12 mesi).
2. Nelle pazienti con recidiva platino sensibile (> 12 mesi), con malattia localizzata e con buon PS può trovare indicazione un tentativo di citoriduzione secondaria. I benefici e i rischi di una chirurgia secondaria, in termini di possibili complicanze e procedure chirurgiche, dovrebbero essere valutati dal gruppo oncologico multidisciplinare e discussi con la paziente. In questo ambito clinico non vi sono sufficienti evidenze che indichino l'utilizzo dell'HIPEC. La chirurgia secondaria deve comunque essere seguita da un trattamento chemioterapico adeguato.
3. Le pazienti con recidiva platino sensibile chirurgicamente non citoriducibile sono candidate a nuova terapia a base di platino. Qualora BRCA1/2 mutate, sarà possibile prescrivere terapia di mantenimento con Olaparib o, indipendentemente dalla presenza di mutazione, con Niraparib successivamente all'evidenza di RP/RC di malattia alla rivalutazione radiologica post chemioterapia. In seconda linea è possibile associare alla CT anche Bevacizumab se non eseguito in prima linea. In caso di recidiva di malattia platino-parzialmente sensibile indicato oltre al ritrattamento a base di platino anche schema con Caelyx e trabectedina. Le pazienti, invece, platino resistenti vengono avviate a monochemioterapia con paclitaxel settimanale, Caelyx, gemcitabina, topotecan, oppure VP16. Vi sono pazienti che recidivano/progrediscono in corso di terapia di prima linea e vengono perciò definite platino-refrattarie e dal punto di vista terapeutico associate alle pazienti platino resistenti.

**ALLEGATI**



## **1) VALUTAZIONE MULTIDISCIPLINARE**

L'iter diagnostico-terapeutico dei pazienti con tumore peritoneale viene stabilito in sede di meeting multidisciplinare al fine di garantire il miglior trattamento personalizzato nella migliore tempistica alla luce della storia naturale della malattia e del quadro clinico, garantendo una adeguata integrazione degli interventi dei vari operatori.

Il meeting è il momento in cui avviene la condivisione multidisciplinare della diagnosi, dello stadio di malattia e della tempistica dei trattamenti e rivalutazioni; viene quindi formulata la strategia terapeutica con relative indicazioni sull'approccio chirurgico, terapie oncologiche sistemiche, approcci riabilitativi, cure simultanee, palliative e di follow-up, in rapporto alle linee guida precondivise.

Il team fornisce inoltre secondi pareri su richiesta di medici o di pazienti.

La figura del case manager è stata introdotta tra i nuovi modelli organizzativi del Piano Socio-Sanitario regionale del Veneto 2012-2016. Il case manager presenta competenze nella pratica clinico-assistenziale a cui fa riferimento il PDTA e conoscenze sull'organizzazione dei servizi.

Gli incontri multidisciplinari prevedono la creazione di un data base di raccolta dei dati relativi al paziente (informazioni condivise tra i membri del team prima della riunione stessa) e delle successive decisioni prese al termine della discussione. Lo stesso data base rappresenta inoltre un elemento di verifica del numero di pazienti sottoposti a discussione multidisciplinare, delle caratteristiche dei pazienti, dell'unità operativa di afferenza, delle decisioni prese così come dell'eventuale allontanamento dalle decisioni stesse nel percorso terapeutico del paziente anche per la valutazione degli indicatori proposti. L'esito della discussione multidisciplinare verrà riportato al paziente, al medico curante e in cartella clinica.

Il "core" del team multidisciplinare è costituito da:

- Chirurgo generale specializzato nella chirurgia dei tumori del peritoneo
- Oncologo medico
- Ginecologo, per quanto concerne la CP da carcinoma ovarico
- Radiologo
- Case manager
- Anatomo-patologo

### **ESAMI DI STADIAZIONE**

#### **TAC**

Rimane l'indagine di prima scelta per la stadiazione del paziente con CP per una stima della estensione della malattia, della sua citoriducibilità e per la valutazione della presenza di malattia metastatica extraperitoneale.

#### **LAPAROSCOPIA**

È spesso utile per confermare o confutare i risultati della TAC e quindi stabilire definitivamente la reseccabilità della CP.

#### **RMN**

non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare; può essere utile per l'identificazione di secondarietà peritoneali ed extraperitoneali (fegato) non visibili alla TAC.

## PET

Non è prevista di routine per la stadiazione e va considerato esame di secondo livello da prescrivere su richiesta del team multidisciplinare. Può essere utile in casi selezionati: può essere utile per l'identificazione di secondarietà peritoneali ed extraperitoneali (fegato) non visibili alla TAC.

### **2) VALUTAZIONE DEL CHIRURGO E DELL'ANESTESISTA**

La valutazione chirurgica iniziale comprende, innanzitutto, una accurata anamnesi, visita ed esame obiettivo, valutazione del performance status e delle comorbidità, nonché verificare la corretta indicazione all'intervento chirurgico.

Il chirurgo e l'anestesista richiedono indagini preoperatorie di routine ed eventuali esami specialistici (visita cardiologica, pneumologica etc.). Qualora si rendano necessari ulteriori accertamenti, questi saranno prescritti e il paziente sarà rivalutato successivamente prima dell'intervento chirurgico.

Alla luce del caso clinico e delle indagini preoperatorie, il chirurgo e l'anestesista valutano il rischio operatorio e anestesilogico, rendono edotto il paziente delle procedure che intendono eseguire, dei loro rischi/benefici e delle eventuali, se presenti, opzioni alternative, e raccolgono quindi il consenso informato alle procedure stesse.

### **3) SCORE UTILIZZATI**

#### **Indice di carcinosi peritoneale (PCI)**

Regione addominale		Dimensione della lesione (LSS)* Da 0 (assente) a 3 (malattia >50 mm) punti per sede
0	Mesogastrio	
1	Quadrante superiore destro	
2	Epigastrio (compresa la retrocavità degli epiploon)	
3	Quadrante superiore sinistro	
4	Fianco sinistro	
5	Quadrante inferiore sinistro	
6	Pelvi	
7	Quadrante inferiore destro	
8	Fianco destro	
9	Digiuno prossimale	
10	Digiuno distale	
11	Ileo prossimale	
12	Ileo distale	
Totale		

In ciascuna di queste 13 regioni viene valutata la presenza di malattia e misurato il nodulo maggiore (LSS), ottenendo uno score da 0 a 39

#### **Score delle dimensioni tumorali (LSS)**

LS 0	No malattia
LS 1	Nodulo di malattia diametro max < 5 mm
LS 2	Nodulo di malattia diametro max compreso tra 5-50 mm
LS 3	Nodulo di malattia diametro max >50 mm (o più noduli confluenti)

Il PCI equivale alla somma degli LSS calcolati per ciascuna regione addominale



### Score di completezza della citoriduzione (CCS)

CC0	Non residuo macroscopico di malattia
CC1	Noduli residui di malattia < 2.5 mm
CC2	Noduli residui di malattia tra 2.5-25 mm
CC3	Noduli residui di malattia > 25 mm

### Fagotti score (per il tumore ovarico avanzato)

Regione addominale		Diffusione della carcinosi Da 0 (assente) a 2 (noduli diffusi) punti per sede
1	Carcinosi peritoneale	
2	Carcinosi diaframmatica	
3	Omental cake	
4	Infiltrazione intestinale	
5	Infiltrazione gastrica	
6	Lesioni sulla superficie epatica	
<b>Totale</b>		

In ciascuna delle 6 voci viene valutata la presenza ed estensione di malattia, ottenendo uno score da 0 a 12. Criteri di non reseccabilità: Fagotti score >8, carcinosi miliare della sierosa dell'intestino, retrazione dei mesi causata dalla malattia.

### 4) PREPARAZIONE ALL'INTERVENTO

#### PREPARAZIONE INTESTINALE

Il paziente deve seguire un regime dietetico povero di scorie ma ipercalorico nella settimana che precede l'intervento chirurgico ed essere a digiuno da 8 ore prima dell'intervento.

Lassativi osmotici possono essere somministrati nei casi di prevista resezione intestinale di colon/sigma/retto.

La pulizia intestinale va eseguita in dosi adeguate in tempi adeguati (es. 4 litri in 48 ore, con adeguato introito di liquidi); una preparazione troppo veloce può comportare distensione addominale ed edema intestinale, controproducente soprattutto se l'intervento è eseguito in laparoscopia.

La preparazione non va eseguita nel caso di neoplasie stenose. In questo caso è opportuno utilizzare clisteri e perette evacuative associate alla dieta priva di scorie.

La preparazione intestinale può essere eseguita a domicilio senza necessità di ricovero. Tuttavia nei pazienti anziani, cardiopatici o con insufficienza renale, nei quali la preparazione intestinale possa comportare squilibri idroelettrolitici, è opportuno anticipare di un giorno il ricovero ed eseguire in questo intervallo di tempo la preparazione dell'intestino.

#### ANTIBIOTICOPROFILASSI

Il paziente sottoposto a chirurgia per tumore del peritoneo esegue una antibiotico profilassi volta a ridurre l'incidenza di infezione del sito chirurgico.

Salvo intolleranze/allergie da parte del paziente, viene generalmente utilizzata una cefalosporina ad ampio spettro (Cefazolina 1 g e.v. ogni 8 ore), eventualmente associata a Metronidazolo (500 mg e.v. ogni 6 ore), in caso di resezioni intestinali.

#### PROFILASSI ANTITROMBOTICA

I pazienti sottoposti a chirurgia per neoplasia peritoneale rientrano in un rischio moderato di TVP è pertanto indicata una profilassi tromboembolica del tipo:

- profilassi farmacologica con eparina a basso peso molecolare (es. Enoxaparina 4000 UI 1 fl s.c /die) da iniziarsi 12 ore prima dell'intervento o dopo la procedura e da proseguire per 4 settimane;
- profilassi meccanica con calze elastiche o gambali a compressione intermittente;
- eventuale posizionamento di filtro cavale preoperatorio nei pazienti a rischio elevato di embolia polmonare;
- mobilizzazione precoce.

#### EMOCOMPONENTI/EMODERIVATI

È opportuno avere a disposizione in Sala Operatoria emazie concentrate, plasma e albumina (sec. peso del paziente, comorbidità e programma operatorio).

### **5) INTERVENTO CHIRURGICO**

#### CHIRURGIA CITORIDUTTIVA

La chirurgia citoriduttiva ha l'obiettivo di asportare tutto il tumore macroscopicamente visibile al fine di ottenere una citoriduzione ottimale (residuo tumorale inferiore a 2.5 mm) (Sugarbaker PH, Lancet Oncol 2006, 7:69-76; Neuwirth et alii, J Gastrointest Oncol 2016: 18-28).

Mediante approccio laparoscopico/laparotomico si procederà all'esplorazione della cavità addominale con analisi sistemica del peritoneo dello sfondato pelvico, delle logge parieto-coliche, del mesentere, delle logge sotto-diaframmatiche e della retrocavità degli epiploon, nonché dei visceri cavi e degli organi parenchimatosi dell'addome, con formulazione del PCI intra-operatorio (Esquivel et alii, J Surg Oncol 2005, 102:565-70). Se confermata la possibilità di una valida citoriduzione, avrà quindi avvio la parte resettiva, che prevede l'asportazione del peritoneo parietale interessato macroscopicamente da malattia (delle docce parietocoliche, pelvico, sottodiaframmatico), nonché l'eventuale: omentectomia, splenectomia, resezione pancreatica, nefrectomia, istero-annessiectomia, colecistectomia, resezione epatica, gastrectomia parziale o totale, appendicectomia, resezione ileale/colica/retto-sigma, con successivo ripristino della continuità digestiva mediante anastomosi intestinali ed eventuali entero-stomie di protezione/definitive.

I pezzi operatori verranno analizzati dal punto di vista istopatologico e l'esito di tale indagine guiderà il successivo iter diagnostico terapeutico.

#### CONSENSO INFORMATO

Il paziente deve essere adeguatamente informato in merito alla procedura chirurgica proposta, ai suoi rischi/benefici, al successivo decorso post-operatorio e alle eventuali complicanze intra e post-operatorie.

Il medico dovrà quindi raccogliere il consenso scritto alla procedura chirurgica e ad eventuali trasfusioni di emocomponenti/emoderivati.

#### CONDOTTA ANESTESIOLOGICA

La condotta anestesiologicala deve essere quella riservata alla chirurgia maggiore addominale e prevedere quindi un monitoraggio costante (ECG, ossimetria e capnografia).

Dopo l'intervento è necessaria la prosecuzione di tale monitoraggio, almeno nelle prime 24 ore, in terapia intensiva. Saranno inoltre da monitorare emocromo e indici della coagulazione, ionemia e funzionalità renale, protidemia e albuminemia.

Fondamentale risulta un buon controllo antalgico; l'analgesia epidurale supplementare risulta decisiva per avere un adeguato controllo del dolore nell'immediato periodo postoperatorio.

#### HIPEC

La chemio-ipertermia intraperitoneale (HIPEC) in combinazione con la chirurgia citoriduttiva rappresenta uno strumento utile nel trattamento dei tumori peritoneali (Neuwirth et alii, J Gastrointest Oncol 2016, 7:18-28; Brücher et alii, Cancer Invest 2012, 30:209-24).

La procedura HIPEC prevede la somministrazione di una soluzione contenente una elevata concentrazione di chemioterapici direttamente nella cavità peritoneale. L'ipertermia della soluzione migliora la penetrazione dei farmaci nei tessuti tumorali, aumentando l'azione nociva a carico delle cellule neoplastiche dei residui microscopici di tumore rimasti dopo il trattamento citoriduttivo.

Questa tecnica chemioterapica loco-regionale, limitata alla cavità peritoneale, consente l'utilizzo di dosi di farmaco chemioterapico molto più elevate di quanto non sia possibile nei trattamenti endovenosi, riducendo contemporaneamente gli effetti negativi sistemici della terapia endovenosa stessa (Lu et alii, Future Oncology 2010, 6:1625-1641; Gonzalez-Moreno et alii, World J Gastrointestinal Oncol 2010, 2:68-75; Goodman et alii, J Gastrointest Oncol 2016, 7:45-57; Sugarbaker et alii, J Gastrointest Oncol 2016, 7:29-44).

La perfusione della cavità peritoneale prevede la presenza in sala operatoria, in aggiunta alle figure normalmente presenti in sala, di un tecnico perfusionista che coordini la circolazione extracorporea.

Un circuito per la circolazione extracorporea è composto da:

- cannule di immissione del perfusato
- reservoir
- ossigenatore
- scambiatore di calore
- filtri
- pompa
- cannule di ripescaggio del perfusato

Terminata la chirurgia citoriduttiva, due cateteri di perfusione collegati al circuito extracorporeo vengono posizionati rispettivamente nello spazio sub-frenico e in quello sottomesenterico; questi sono i cateteri che porteranno il farmaco in cavità peritoneale. Altri due cateteri, deputati al ripescaggio del liquido di lavaggio, sono posizionati nella pelvi.

Il monitoraggio della temperatura intra-peritoneale viene ottenuto con alcuni sensori di temperatura collocati in diversi distretti della cavità peritoneale; altri sensori di temperatura vengono posizionati a livello esofageo e rettale.

La perfusione prevede l'instillazione di una soluzione polialina isotonica pre-riscaldata al flusso costante di 600 ml/min fino al raggiungimento della temperatura target di 42-43 °C. In media vengono utilizzati circa 4-6 litri di perfusato. L'infusione del farmaco viene realizzata una volta raggiunta la temperatura prefissata. La perfusione dura 60 minuti. Terminata la somministrazione della chemio-ipertermia, il perfusato viene rapidamente evacuato dalla cavità peritoneale.

## FARMACI

La scelta del farmaco è dettata dalle proprietà fisiche e farmacocinetiche del chemioterapico. Infatti, deve essere di elevato peso molecolare ed idrofilico, in modo da permettere una lunga esposizione in cavità peritoneale ed allo stesso tempo evitare il passaggio della barriera peritoneo-plasmatica, riducendo di conseguenza al minimo la tossicità sistemica. L'associazione dell'ipertermia, durante la perfusione in cavità, potenzia l'effetto citotossico e permette una migliore penetrazione del farmaco nel tessuto tumorale.

Farmaci e dosi:

- CP da carcinoma colorettales:

Mitomicina 3.3 mg/m<sup>2</sup>/L, Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup>/L (m<sup>2</sup> di superficie corporea, L: litro di perfusato)

- Pseudomixoma peritoneale:

Mitomicina 3.3 mg/m<sup>2</sup>/L, Cisplatino 25 mg/m<sup>2</sup>/L (m<sup>2</sup> di superficie corporea, L: litro di perfusato)

- CP da carcinoma ovarico:

Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> (metro quadrato di superficie corporea)

- Mesotelioma peritoneale:

Doxorubicina 15 mg/L, Cisplatino 43 mg/L (L: litro di perfusato)

## **6) CURE SIMULTANEE**

Sono le cure palliative che vengono attuate precocemente, contestualmente alle terapie antitumorali, quando la malattia è inguaribile, in fase metastatica ma non ancora in fase terminale.

L'adeguata integrazione dell'equipe oncologica e di quella palliativa, incluso il medico di medicina generale, è volta a garantire la presa in carico del malato e del suo nucleo familiare assicurando la continuità dell'assistenza sul territorio e migliorandone così la qualità di vita.

I pazienti che necessitano di cure simultanee sono malati con quadri di malattia avanzata (ma non terminale) che presentino sintomatologie associate quali dolore, denutrizione, vomito, subocclusione intestinale, distress psicologico, necessità di cure fisiche riabilitative.

Le figure professionali necessarie per il team di cure simultanee è costituito da:

- il medico palliativista,
- l'oncologo medico che ha in cura il malato,
- lo psicologo,
- l'infermiere che si occupa dell'assistenza domiciliare,
- il nutrizionista,
- il fisiatra e il fisioterapista.

## **7) CURE PALLIATIVE**

Per cure palliative si intende l'insieme degli interventi diagnostico-terapeutici e assistenziali rivolti al paziente e alla sua famiglia, finalizzati alla cura in un quadro di malattia terminale, con l'intento di garantire la migliore qualità di vita possibile, nel setting appropriato e nel rispetto dei valori e dei desideri del malato e dei familiari.

Criteri per la definizione di malattia terminale al fine di attivare un programma di cure palliative:

- Terapeutico: non efficacia/assenza delle terapie oncologiche per la cura del tumore, o rifiuto da parte del malato.
- Clinico: presenza di un quadro clinico che comporta limitazioni dell'autonomia e calo della performance status con frequente bisogno di cure mediche.
- Prognostico: previsione di sopravvivenza inferiore a 3 mesi.

L'attivazione degli ambulatori di cure simultanee facilita il graduale passaggio dalle terapie attive alle cure palliative, evitando il ritardo della presa in carico a domicilio e garantendo il più appropriato trattamento dei malati in fase avanzata-terminale di malattia.

## INDICATORI

Indicatori di processo (per tipologia di tumore, per anno):

- 1) Indice di operabilità:

Rapporto tra il Numero di casi con indicazione a chirurgia citoriduttiva e HIPEC e il Numero di casi trattati con chirurgia citoriduttiva e HIPEC

Indicatori di outcome (per tipologia di tumore, per anno):

- 1) Tasso di complicanze chirurgiche

*Classificazione delle complicanze sec. Clavien-Dindo (CDG)*

Grado	Definizione
Grado I	Deviazione dal normale decorso post-operatorio che non necessita di trattamento farmacologico/chirurgico/endoscopico/radiologico
Grado II	Deviazione dal normale decorso post-operatorio che necessita di trattamento farmacologico
Grado III	Deviazione dal normale decorso post-operatorio che necessita di trattamento chirurgico / endoscopico / radiologico
Grado IIIa	Procedura non eseguita in anestesia generale
Grado IIIb	Procedura eseguita in anestesia generale
Grado IV	Deviazione che mette in pericolo la vita del paziente a causa di disfunzione di un organo o sistema
Grado IVa	Disfunzione di un singolo organo o sistema
Grado IVb	Insufficienza multiorgano
Grado V	Morte del paziente
Suffisso "d"	Complicanza in divenire, necessità di ulteriore monitoraggio per definire la gravità del paziente

- 2) Tasso di sopravvivenza libera da recidiva loco-regionale a 1-5 anni
- 3) Tasso di sopravvivenza globale a 1-5 anni.



## RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

Il presente documento fa riferimento ai seguenti documenti informativi

- PDTA del carcinoma colo-rettale (Decreto Regionale nr. 181 del 01/07/2015)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines): Colon Cancer (Version 2.2018 — March 14, 2018)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines): Colon Cancer (Version 2.2018 — March 14, 2018)
- National Comprehensive Cancer Network (NCCN guidelines): Ovarian Cancer (Version 2.2018 — March 9, 2018)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE Interventional procedures guidance [IPG331] Published date: February 2010)
- Associazione Italiana Oncologia Medica (Linee guida AIOM): Tumori dell'ovaio (versione 2017)
- Associazione Italiana Oncologia Medica (Linee guida AIOM): Tumori del colon (versione 2017)
- Associazione Italiana Oncologia Medica (Linee guida AIOM): Neoplasie del retto e ano (versione 2017)





## **ACRONIMI**

**PDTA** - Percorso Diagnostico Terapeutico Assistenziale

**MP** – Mesotelioma Peritoneale

**CP** – Carcinosi Peritoneale

**CCR** - Combinazione di Citoriduzione Chirurgica

**PMP** - Pseudomixoma Peritoneale

**DPAM** - Adenomucinosi Peritoneale Disseminata

**PMCA** - Carcinosi Mucinosi Peritoneale

**LAMN** - Neoplasia Appendicolare Mucinosi di Basso Grado

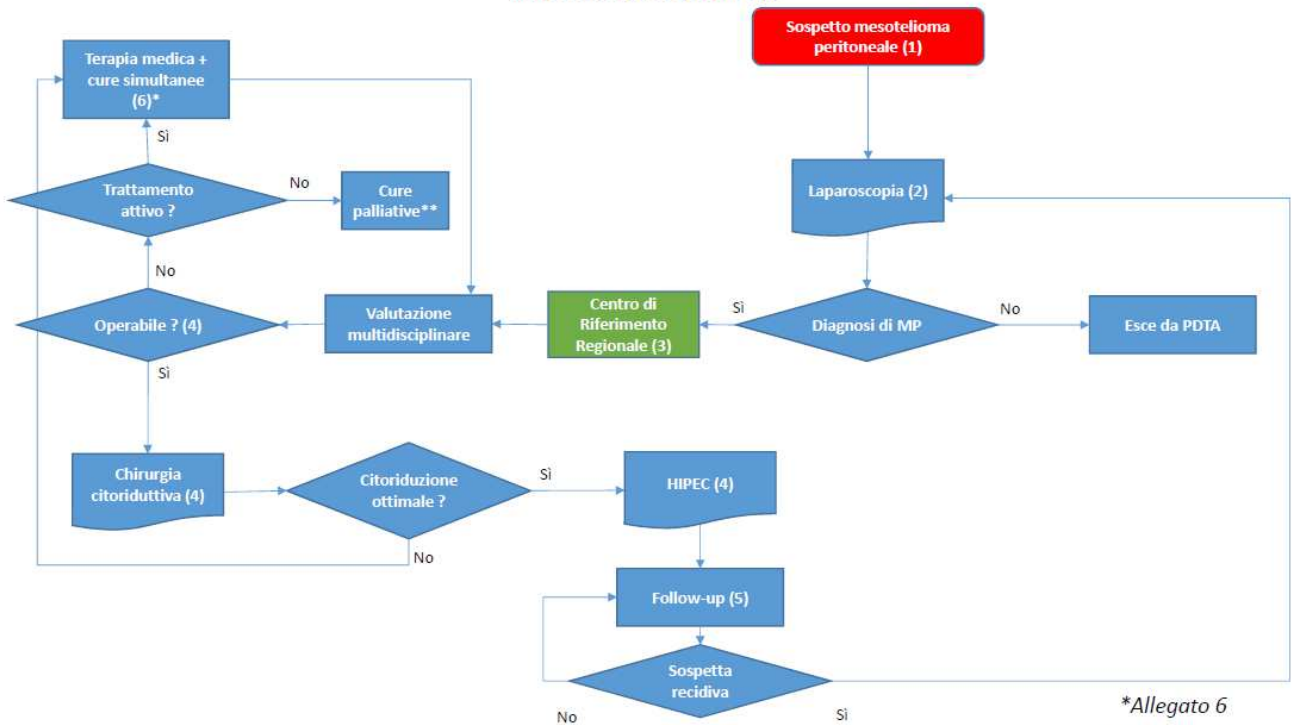
**HAMN** - - Neoplasia Appendicolare Mucinosi di Alto Grado

**PCI** – Peritoneal Cancer Index

**CCS** - Completeness of Cytoreduction Score

**CEA** - Antigene Carcinoembrionario

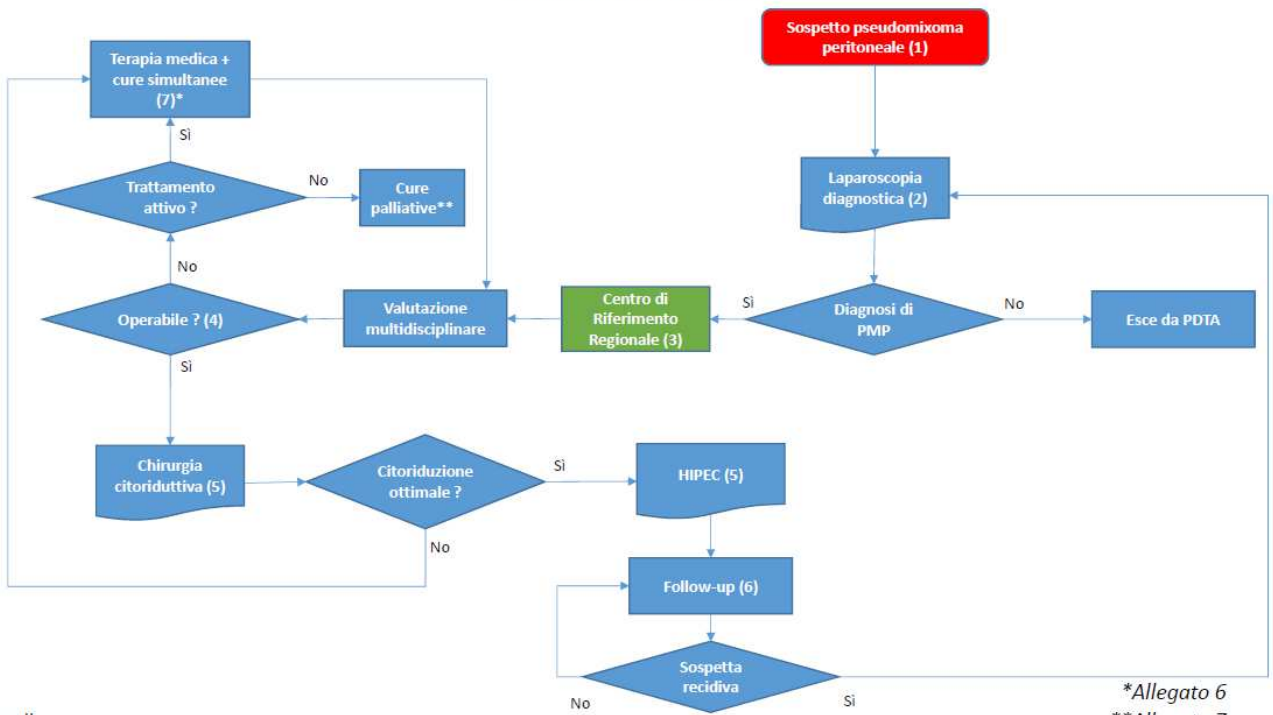
Mesotelioma Peritoneale



Pag. I

\*Allegato 6  
\*\*Allegato 7

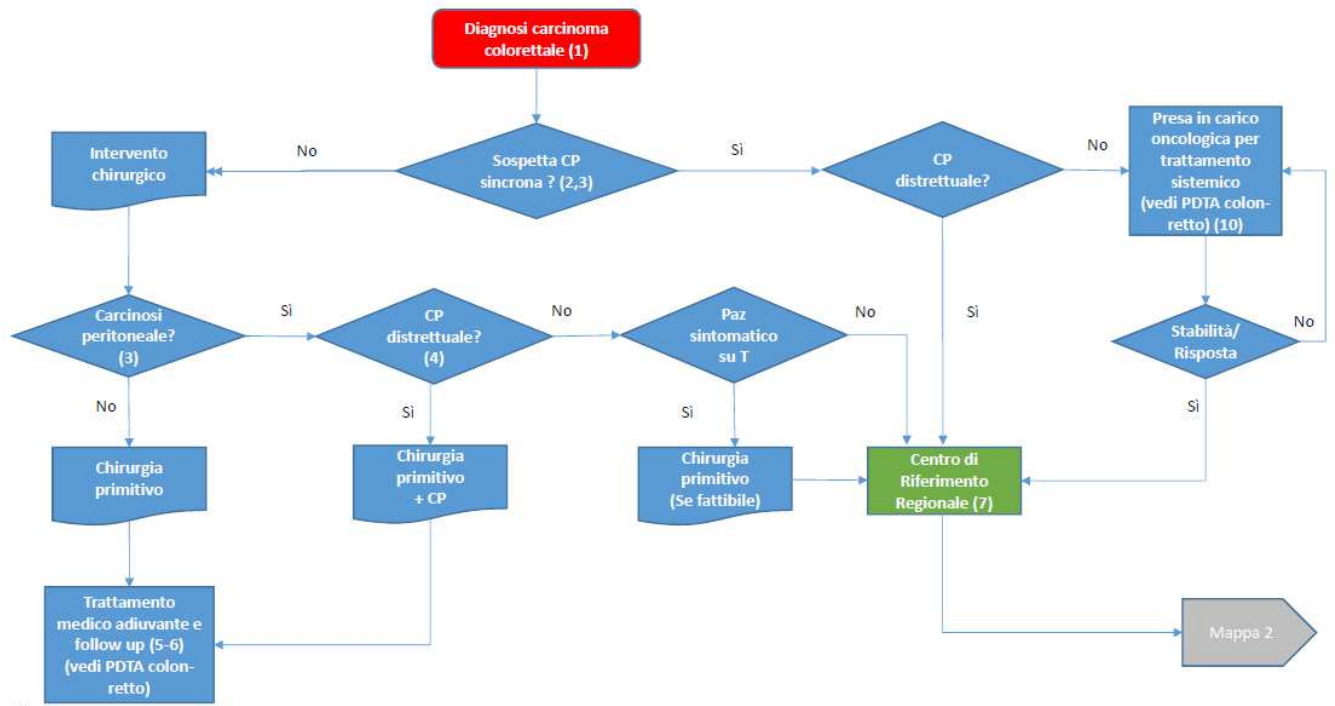
Pseudomixoma Peritoneale



Pag. II

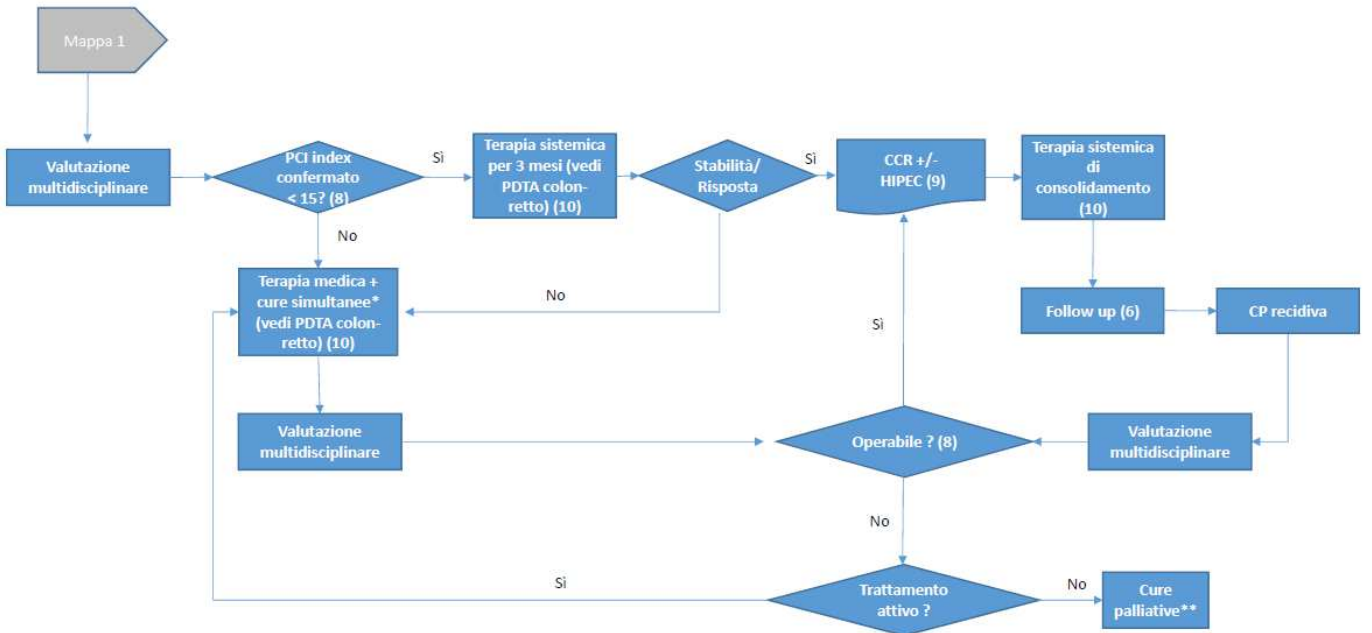
\*Allegato 6  
\*\*Allegato 7

### Carcinosi Peritoneale (CP) sincrona da carcinoma colo-rettale (1)



Pag. III

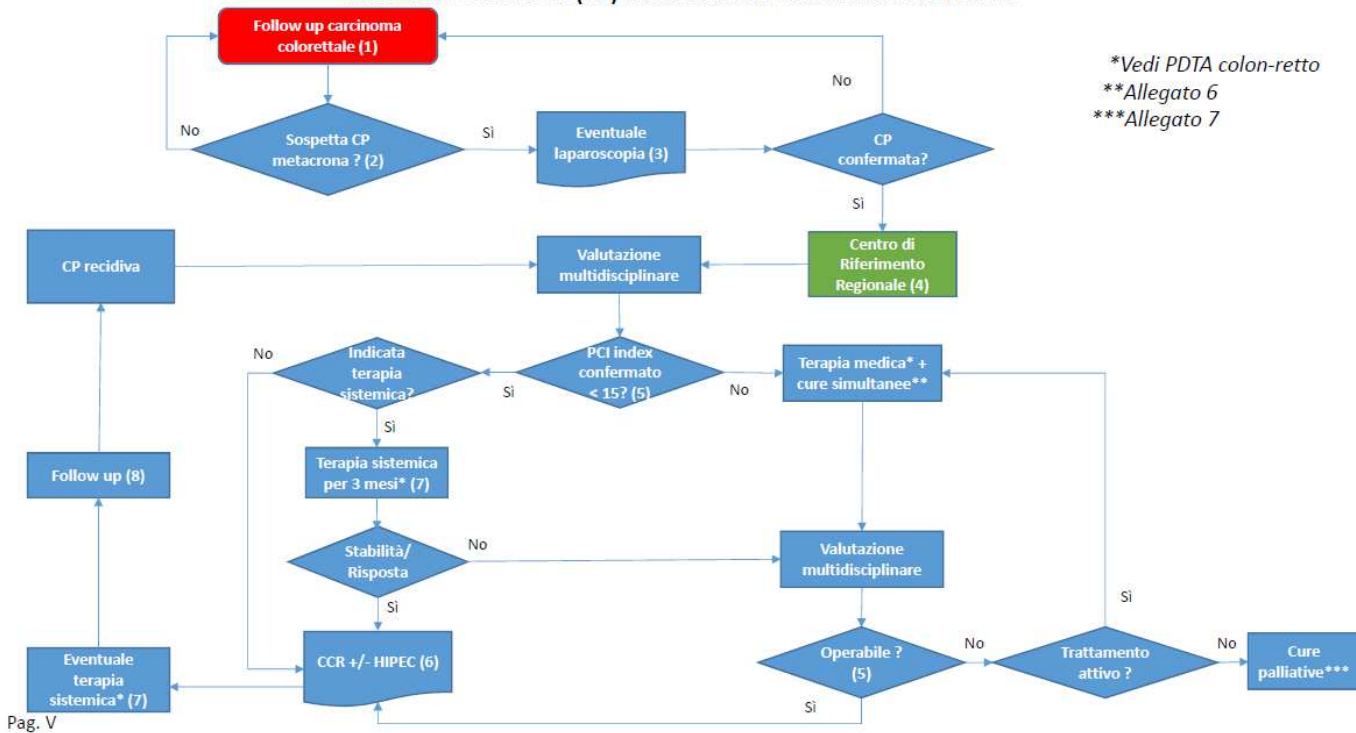
### Carcinosi Peritoneale (CP) sincrona da carcinoma colo-rettale (2)



Pag. IV

\*Allegato 6  
\*\*Allegato 7

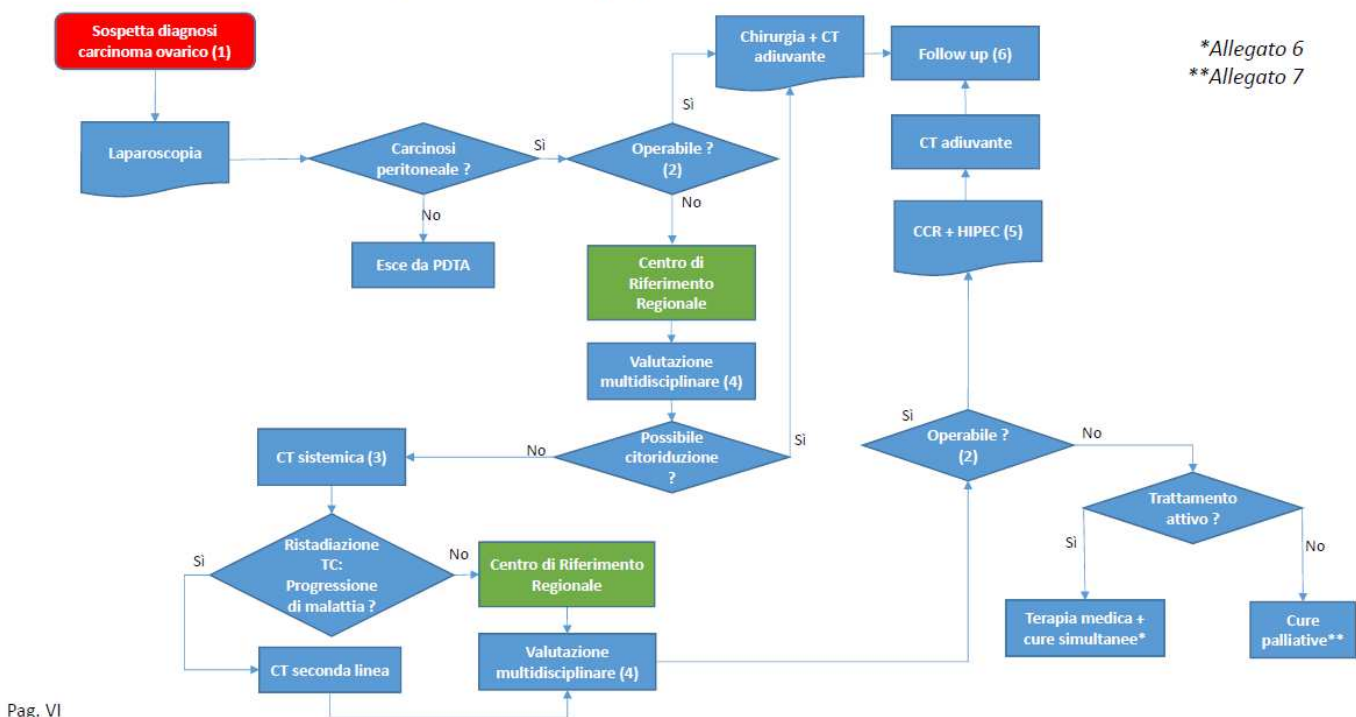
**Carcinosi Peritoneale (CP) metacrona da carcinoma colo-rettale**



\*Vedi PDTA colon-retto  
 \*\*Allegato 6  
 \*\*\*Allegato 7

Pag. V

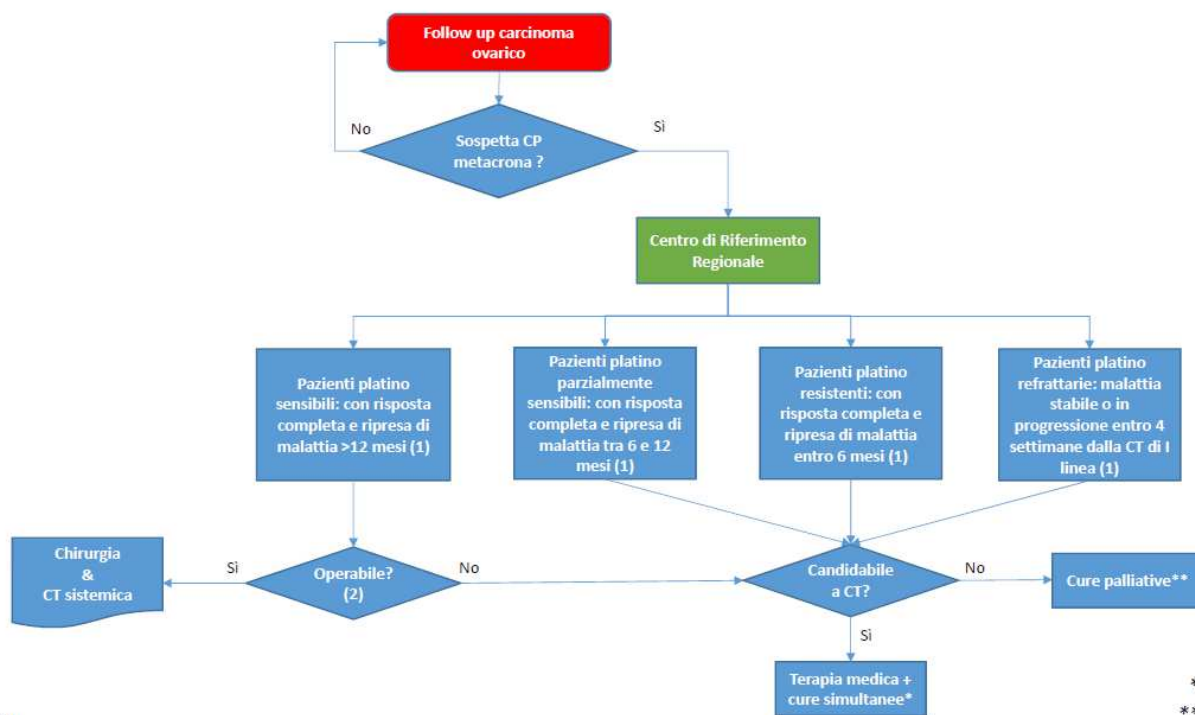
**Carcinosi Peritoneale (CP) sincrona da carcinoma ovarico**



\*Allegato 6  
 \*\*Allegato 7

Pag. VI

### Carcinosi Peritoneale (CP) metacrona da carcinoma ovarico



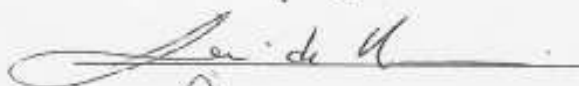
\*Allegato 6  
\*\*Allegato 7

PERCORSO DIAGNOSTICO TERAPEUTICO E ASSISTENZIALE (PDTA)  
DEI TUMORI PERITONEALI E CENTRI DI RIFERIMENTO

Bergamo Francesca

  
\_\_\_\_\_

De Manzoni Giovanni

  
\_\_\_\_\_

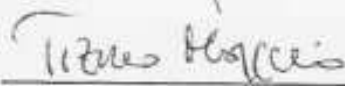
Dei Tos Angelo Paolo

  
\_\_\_\_\_

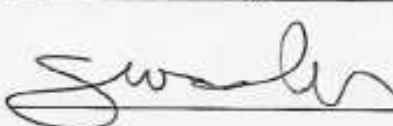
Franchi Massimo

  
\_\_\_\_\_

Maggino Tiziano

  
\_\_\_\_\_

Mocellin Simone

  
\_\_\_\_\_

Parolin Veronica

  
\_\_\_\_\_

Pasello Giulia

  
\_\_\_\_\_

Pedrazzani Corrado

  
\_\_\_\_\_

Pilati Pierluigi

  
\_\_\_\_\_

Rossi Carlo Riccardo

  
\_\_\_\_\_

Tasca Giulia

  
\_\_\_\_\_

# CENTRI DI RIFERIMENTO

## PDTA dei Tumori del Peritoneo

### Coordinatore

Carlo Riccardo Rossi (Chirurgo oncologo, Padova)

### Componenti gruppo di lavoro

Bergamo Francesca (Oncologo medico, Padova)

De Manzoni Giovanni (Chirurgo oncologo, Verona)

Dei Tos Angelo Paolo (Anatomo-patologo, Treviso)

Franchi Massimo (Ginecologo, Verona)

Maggino Tiziano (Ginecologo, Ve-Mestre)

Mocellin Simone (Chirurgo oncologo, Padova)

Parolin Veronica (Oncologo medico, Verona)

Pasello Giulia (Oncologo medico, Padova)

Pedrazzani Corrado (Chirurgo oncologo, Verona)

Pilati Pierluigi (Chirurgo oncologo, Castelfranco Veneto)

Tasca Giulia (Oncologo medico, Padova)

Si ringrazia per la collaborazione:

Piercarlo Zorzato (Ginecologo, Verona)

*Il presente documento è stato redatto con il supporto metodologico del dott. Alberto Bortolami - Rete Oncologica del Veneto*

## INDICE

Introduzione	3
Il modello organizzativo integrato per i tumori peritoneali	4
Centri di riferimento ROV	5
Centri di coordinamento HUB della ROV	7
Attività assistenziale	9
Proposta di identificazione dei centri	11
Centri di riferimento ROV	12
Centri HUB della ROV	12
Allegato 1	13



## INTRODUZIONE

I tumori del peritoneo comprendono forme primitive (rare) come il Mesotelioma Peritoneale (MP) e lo Pseudomixoma Peritoneale (PMP) e forme secondarie (frequentissime) che originano da tumori primitivi di pressoché qualsiasi sede, con particolare riferimento ai carcinomi endo-addominali (e.g., colorettales, appendice cecale, stomaco, pancreas, ovaio) ed extra-addominali (e.g., polmone, mammella).

Nel presente documento, che fa riferimento a quello sul percorso diagnostico terapeutico e assistenziale (PDTA), saranno presi in considerazione quattro tipi di tumore peritoneale: 1) il MP; 2) lo PMP; 3) la Carcinosi Peritoneale (CP) da carcinoma ovarico, e 4) la CP da carcinoma colorettales.

Questa scelta deriva dal fatto che - quando la malattia è limitata all'ambito locoregionale (cavità peritoneale) - l'efficacia del solo trattamento sistemico finora si è rivelata modesta, mentre un trattamento combinato (chirurgia, chemioterapia, terapia locoregionale) è stato dimostrato essere più attivo per trattare questi quattro tipi di neoplasia del peritoneo. In particolare, la Combinazione di Citoriduzione Chirurgica (CCR) e di chemio-ipertermia intraperitoneale intra-operatoria (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy-HIPEC) ha dimostrato significativi vantaggi in termini di sopravvivenza per la CP da carcinoma ovarico (van Driel et alii, NEJM 2018, 378:230-240) e da carcinoma colo-rettale (Verwaal et alii, J Clin Oncol 2003, 21:3737-43). Per quanto riguarda MP e PMP, data la loro rarità, non esistono studi clinici controllati randomizzati: tuttavia confronti storici hanno messo in luce un miglior outcome nei pazienti trattati con la combinazione di chirurgia citoriduttiva e HIPEC rispetto ai pazienti trattati con altre modalità terapeutiche (chirurgia da sola, chemioterapia sistemica); pertanto l'evidenza disponibile è a favore di un utilizzo dell'approccio locoregionale a questo tipo di tumori del peritoneo.

Il MP è un tumore primitivo del peritoneo che origina dalle cellule parietali (mesotelio) della cavità peritoneale (Alexander et alii, Ann Surg Oncol 2018, Epub ahead of print; Salo et alii, Cancer Epidemiol 2017, 51:81-86). L'incidenza annuale in Italia è di circa 1/200.000, con prevalenza del sesso maschile. Il MP di solito viene diagnosticato nella tarda età adulta (media: 55 anni). Non è stata chiarita la relazione tra il MP e l'esposizione all'amianto, come invece è stato dimostrato per il mesotelioma maligno della pleura.

Lo PMP è una rara forma di tumore peritoneale a bassa malignità con una incidenza annuale stimata di 2-4 casi per milione di abitanti. Questa neoplasia è caratterizzata dalla lenta ma abbondantissima produzione di muco (sostanza di aspetto e consistenza gelatinosa che riempie la cavità peritoneale distendendola) da parte di un ridotto numero di cellule tumorali a loro volta caratterizzate da una bassa tendenza ad infiltrare i tessuti normali circostanti (Bevan et alii, World J Gastrointestinal Oncol 2010, 2:44-50). L'origine di queste cellule neoplastiche è stata ed in parte è ancora oggetto di discussione. Oggi si ritiene che nella maggior parte dei casi lo PMP origini dalla rottura di una neoplasia mucinosa dell'appendice; tuttavia anche altri organi possono essere l'origine di uno PMP, quali l'ovaio e il colon.

Il carcinoma ovarico (che mediamente viene diagnosticato attorno ai 60 anni) si stima colpisca annualmente più di 5200 donne in Italia e che causi sempre annualmente più di 3100 decessi (Pignata et alii 2017, AIOM-AIRTUM). Nelle donne rappresenta il settimo tumore maligno per frequenza e per mortalità. Sfortunatamente la diagnosi è quasi sempre tardiva quando cioè è già presente la diffusione celomatica della malattia, per cui il fenomeno della CP è tipico della maggior parte delle pazienti.

La CP colpisce il 5-10% di tutti i pazienti con carcinoma colo-rettale (con una prevalenza di casi da carcinoma colico: il rapporto con i casi di carcinoma rettale è di 5:1). Considerando che l'incidenza annuale in Europa è di circa 500.000 nuovi casi, si può dedurre che circa 25-50.000 nuovi casi di CP di origine colo-rettale vengano diagnosticati ogni anno nel vecchio continente.

La complessità diagnostico-terapeutica legata a tali neoplasie e la rarità di alcune di esse impongono un approccio multidisciplinare al fine di garantire a tutti i pazienti una corretta diagnosi ed un tempestivo e adeguato iter di trattamento.

Nel 2018, su incarico della Rete Oncologica Veneta (ROV), è stato costituito un Gruppo di lavoro regionale che ha proposto il PDTA regionale per i tumori primitivi e secondari del peritoneo.

La DGR n° 109 del 15/11/2016 richiede alla ROV [...] *di produrre sulla base delle evidenze clinico-scientifiche e dei volumi della casistica trattata, un documento nel quale vengano individuati uno o più Centri regionali di riferimento per ogni PDTA*. I Coordinatori dello stesso Gruppo di lavoro, esteso ad altri specialisti, sono stati incaricati dalla ROV di formulare un'ipotesi di rete oncologica per i tumori del peritoneo.

Con questo documento si propone di individuare nella Regione Veneto centri che siano in grado di fornire ai pazienti affetti da tumori peritoneali primitivi (mesotelioma) e secondari (pseudomixoma, carcinosi da tumori dell'ovaio e del colon-retto) localmente avanzati (malattia confinata alla cavità peritoneale) un trattamento multimodale ottimale.

## **IL MODELLO ORGANIZZATIVO INTEGRATO PER I TUMORI PERITONEALI**

Tenuto conto della organizzazione della ROV, articolata in 5 Poli oncologici con le relative aree di riferimento e in un centro "HUB" (DGR n.2067 del 19/11/2013), si definiscono le seguenti tipologie di Centro per il riferimento dei tumori del peritoneo:

- Centro di coordinamento "HUB" della ROV: il Centro di Coordinamento Regionale, individuato presso lo IOV, è centro "HUB" della ROV e svolge le funzioni descritte nella DGR n.2067/2013. Le strutture afferenti al Centro di coordinamento "HUB" della ROV (IOV di Padova e di Castelfranco) operano in maniera dipartimentale.
- Centri di riferimento ROV: posseggono i requisiti minimi strutturali e di competenze descritti nelle sezioni successive e nelle schede allegate al presente documento.

Ai Centri di riferimento ROV saranno riferiti direttamente i casi di mesotelioma e pseudomixoma peritoneale, mentre i casi di carcinosi ovarica o colorettales saranno selezionati dai gruppi multidisciplinari dei 5 Poli Oncologici e riferiti per il trattamento alle strutture dotate della necessaria esperienza come descritto nel paragrafo intitolato "Proposta di identificazione dei centri".

## **Centri di riferimento ROV**

### ***Requisiti organizzativi e strutturali***

#### *1. Core team*

Il core team del gruppo multidisciplinare del mesotelioma e dello pseudomixoma sarà costituito dalle seguenti professionalità: chirurgo generale, radiologo, patologo, oncologo medico, medico nucleare. Oltre ai membri del core team, il Centro, nei casi in cui si presenti la necessità, deve ulteriormente garantire: chirurgo vascolare, urologo, radioterapista e palliativista. Le figure professionali coinvolte devono possedere requisiti di formazione, di esperienza e di casistica trattata/anno necessari a garantire la loro qualificazione. Presso i Centri di riferimento ROV, sarà lo specialista che prende in carico il paziente ad organizzare il corretto PDTA, a partire dalla presentazione al meeting multidisciplinare per l'impostazione del trattamento.

La composizione del core team può variare in base al tipo di patologia afferente ai diversi centri.

Le figure di chirurgo, radiologo, patologo e oncologo medico si impegnano a incontri per discussione multidisciplinare di casi clinici con periodicità almeno mensile. Le altre figure professionali verranno coinvolte su specifica necessità.

#### *2. Coordinatore clinico*

I Centri di riferimento ROV devono dotarsi di un coordinatore clinico, scelto fra uno dei medici membri del core team al fine di garantire un approccio multidisciplinare, una organizzazione coerente con le necessità cliniche, l'organizzazione di periodici audit clinici per il rispetto degli indicatori di qualità.

#### *3. Meeting multidisciplinare e impostazione del trattamento*

I Centri di riferimento ROV adottano l'incontro multidisciplinare quale strumento gestionale qualificante per la pianificazione del PDTA di pazienti di provenienza regionale ed extra-regionale. I membri del core team indicati sopra (paragrafo 1) devono partecipare al meeting e discutere i casi per la pianificazione del trattamento. Il meeting è il momento in cui avviene la valutazione multidisciplinare pre e post-operatoria della diagnosi e della estensione clinica della malattia e la formulazione della strategia terapeutica, con indicazioni specifiche per chirurgia, terapia medica, radioterapia e follow-up. Il programma terapeutico, personalizzato per ogni singolo paziente tiene conto sia delle caratteristiche della malattia (parametri istoprognostici, sede del tumore, coinvolgimento di organi circostanti e sedi di eventuali metastasi) che delle condizioni del paziente (età, co-morbidità, farmaci concomitanti etc.) e viene definito nell'ambito della discussione multidisciplinare. Le varie proposte vanno condivise con il paziente, nel rispetto delle rispettive caratteristiche cliniche e preferenze. La seduta si conclude con una relazione scritta che riassume i dati salienti della patologia e del paziente, le decisioni, con individuazione di chi materialmente dà la comunicazione al paziente e con la presa in carico dello stesso da parte dell'Unità operativa competente. Tale relazione va conservata presso gli archivi del Centro, una copia nella documentazione clinica e, in accordo con il paziente ne verrà inviata una copia al medico di medicina generale.

Il team deve essere dotato di sistema web per consentire la partecipazione di altri specialisti anche a distanza, come previsto dalla DGR n. 109 del 15/11/2016.

#### *4. Supporto informatico*

Si ritiene necessario prevedere un sistema informativo automatizzato, che attinga per quanto può dai gestionali dipartimentali già in uso presso i Sistemi informativi aziendali dei Centri di riferimento e fornisca interfacce ad hoc per la registrazione di tutte le informazioni, sia laddove manchi il gestionale (cartella clinica informatizzata o informatizzazione del servizio) sia laddove manchino informazioni ritenute indispensabili. Inoltre, tale sistema dovrebbe garantire lo scambio interaziendale di immagini radiologiche, in modo da consentire il teleconsulto e/o la valutazione multidisciplinare dei casi anche da remoto.

### ***Funzioni***

#### *1. Attività diagnostico-terapeutica*

- a. Radiologia e medicina nucleare

La Radiologia e la Medicina Nucleare hanno un ruolo determinante nel PDTA del paziente con tumore del peritoneo.

I Centri di riferimento ROV devono assicurare tutte le metodiche di imaging necessarie in fase di diagnosi e di stadiazione locale, con particolare riferimento alla valutazione TAC, PET-TC e RMN pre-operatoria delle masse sospette, alla stadiazione locale e a distanza, alla valutazione della risposta ai trattamenti neoadiuvanti e al follow-up strumentale.

Inoltre, deve essere garantita la presenza di almeno un radiologo interventista dedicato, con competenza ad eseguire agobiopsie percutanee radioguidate ai fini della valutazione istologica di masse sospette.

#### b. Chirurgia

L'attività chirurgica comprende tutti gli atti chirurgici compiuti a scopo diagnostico, stadiativo, curativo e ricostruttivo.

In base al coinvolgimento di organi vicini, saranno coinvolti - oltre al chirurgo con comprovata esperienza nella chirurgia dei tumori peritoneali, gli altri chirurghi di organo (chirurgo vascolare, urologo).

Presso tutti i Centri, il chirurgo referente è responsabile della registrazione dei casi trattati nella piattaforma informatica condivisa e deve partecipare attivamente agli audit per il controllo di qualità.

I centri di riferimento devono essere in grado di offrire al paziente l'opzione della perfusione chemio-ipertemica intraperitoneale intraoperatoria descritta nel PDTA dei tumori del peritoneo.

#### c. Anatomia Patologica

Il servizio di Anatomia Patologica dei Centri di riferimento deve garantire tutte le prestazioni necessarie al corretto percorso diagnostico.

Al fine di garantire la sicurezza del paziente per le attività svolte in sistema di rete tra Centri di riferimento ROV è necessaria la puntuale applicazione di sistemi informativi di "order entry" e di tracciabilità delle pazienti e dei rispettivi campioni biologici.

Per la diagnostica molecolare, L'Anatomia Patologica dei Centri di riferimento ROV deve essere funzionalmente collegata con il Centro coordinatore ROV ai fini di valutare l'eventuale presenza di alterazioni genetiche utili ai fini diagnostico-terapeutici.

#### d. Oncologia medica

Nei Centri di riferimento ROV, devono essere individuati oncologi medici dedicati, responsabili della gestione appropriata dei trattamenti medici specifici, che abbiano maturato specifica esperienza clinica nel settore.

Nei pazienti con malattia localmente avanzata o metastatica, prima di iniziare un trattamento sistemico, è auspicabile verificare la disponibilità di trials clinici e farmaci innovativi nell'ambito della ROV.

#### e. Cure simultanee, terapia del dolore e cure palliative

È necessario garantire un'attività di cure simultanee, terapia del dolore e cure palliative dedicata presso i Centri di riferimento ROV, che sia strettamente integrata con quella del Centro di coordinamento "HUB" della ROV, al fine di consentire un adeguato supporto soprattutto ai pazienti in fase avanzata o metastatica.

#### f. Supporto psicologico

È necessario garantire un'attività di psico-oncologia dedicata presso i Centri di riferimento ROV, che sia strettamente integrata con quella del Centro di Coordinamento "HUB" della ROV, al fine di consentire un adeguato supporto psicologico.

## 2. Procedure speciali

I pazienti con tumori del peritoneo possono giovare di procedure terapeutiche speciali, con particolare riferimento alla chemio-ipertermia intraperitoneale intraoperatoria. I Centri di riferimento ROV devono garantire l'esecuzione di tale procedura ultra-specialistica, quando indicata (vedi PDTA Tumori del Peritoneo

per la descrizione della tecnica e delle sue indicazioni).

### *3. Raccolta dati*

I Centri di riferimento ROV devono archiviare tutti i dati clinici nel database del Sistema Informatico per controllare gli indicatori di qualità e a scopo di ricerca clinica. I dati devono essere inseriti in tempo reale ed essere disponibili per le sessioni periodiche di audit. Saranno annualmente rilevati i dati sul numero di nuovi pazienti affetti da tumori del peritoneo presi in carico dalla ROV, e sulle scelte effettuate. Attraverso l'utilizzo del portale regionale opportunamente dotato di adeguati sistemi di sicurezza e tracciabilità, è prevista la l'adozione di una comune cartella clinica informatizzata, la alimentazione di un comune data base, il collegamento con il registro tumori.

### *4. Ricerca e Formazione*

I Centri di riferimento ROV partecipano attivamente all'attività di ricerca e formazione coordinata dal Centro di coordinamento "HUB" della ROV

### *5. Biobanca*

È auspicabile che i Centri di riferimento ROV siano funzionalmente collegati alla biobanca del Centro di coordinamento "HUB" della ROV.

## **Centro di coordinamento "HUB" della ROV**

Il Centro di coordinamento "HUB" della ROV, oltre ad avere gli stessi requisiti organizzativo-strutturali e le funzioni dei centri di riferimento ROV, si fa carico delle seguenti funzioni:

### *1. Aggiornamento dei PDTA*

Il PDTA dei Tumori del Peritoneo necessita di periodico aggiornamento. Lo svolgimento di tale funzione è attribuita al gruppo di lavoro multidisciplinare coordinato dal Centro di coordinamento "HUB" della ROV. Il PDTA del paziente con tumore peritoneale deve tener conto, in particolare, delle Linee Guida AIOM (periodicamente aggiornate). L'aderenza alle Linee Guida ed il controllo di qualità del trattamento chirurgico vanno valutati secondo indicatori prestabiliti.

### *2. Revisione diagnostica e teleconsulto*

In rapporto alla complessità e alla bassa concordanza diagnostica di alcuni tumori del peritoneo, il Centro di coordinamento "HUB" della ROV si fa promotore di gruppi di lavoro coinvolgenti i Patologi dei Centri di riferimento ROV, promuove iniziative divulgative-collaborative, incentiva e si rende disponibile alla revisione centralizzata dei casi di maggior complessità, che è fortemente raccomandata. Pertanto, presso il Centro di coordinamento ROV, deve essere individuato almeno un Patologo Responsabile/Referente per la diagnostica anatomo-patologica dei tumori peritoneali (con particolare riguardo a quelli meno frequenti, ovvero mesotelioma e pseudomixoma peritoneale).

Inoltre, il Centro di coordinamento "HUB" della ROV si fa carico della funzione di teleconsulto per casi clinici particolarmente complessi, alla cui gestione sarà dedicato un case manager opportunamente formato.

### *3. Sperimentazione clinica e ricerca traslazionale*

La promozione e il coordinamento della ricerca sono parte integrante del centro di coordinamento "HUB" della ROV, al fine di garantire a tutti i pazienti della ROV affetti da tumore peritoneale l'accesso a trattamenti/tecnologie innovative per la cura di questi tumori. Questo, attraverso la ricerca traslazionale e l'adesione a protocolli sperimentali. Il Centro di coordinamento ROV favorisce l'arruolamento in studi clinici dei pazienti potenzialmente eligibili, anche attraverso la partecipazione a gruppi cooperativi nazionali ed internazionali.

### *4. Biobanca*

È disponibile presso il Centro di coordinamento "HUB" della ROV una biobanca per la raccolta sistematica

del materiale biologico proveniente dai pazienti con tumore peritoneale, utili ai fini di ricerca.

#### *5. Gestione del database regionale*

In collegamento con il Registro Tumori del Veneto ed il Servizio Epidemiologico Regionale, sarà costituito un database regionale comprendente dati anagrafici, di stadiazione, trattamento e monitoraggio dei pazienti con tumore del peritoneo. Tale database sarà utilizzato per scopi epidemiologici, di auditing e di ricerca, e sarà gestito da un datamanager dedicato.

#### *6. Auditing*

Il Centro di coordinamento “HUB” della ROV, condivide e adotta, con i centri di riferimento ROV, programmi di “Quality Assurance” e attiva un sistema di Audit finalizzato al miglioramento della qualità e al monitoraggio del rischio (“risk management”) sia in applicazione del PDTA sia in relazione a programmi di qualità ed audit locali. È prevista almeno una riunione annuale di Audit (promossa dal Centro di coordinamento della rete), cui partecipa tutto il team coinvolto nella gestione dei Centri riferimento ROV.

#### *7. Formazione*

Il Centro di coordinamento “HUB” della ROV coordina opportunità di formazione periodica per studenti, medici in formazione e specialisti che si vogliono dedicare alla diagnosi e alla cura dei tumori peritoneali ed organizzazione di corsi di aggiornamento per il personale operante nel settore.

## ATTIVITA' ASSISTENZIALE

Con la collaborazione dell'UOC Servizio Epidemiologico Regionale e Registri dell'Azienda Zero della Regione Veneto sono stati rilevati dalle schede di dimissione ospedaliera (SDO) i dati riportati in Tabella 1 relativi ai ricoveri chirurgici per il trattamento locoregionale multimodale avanzato dei tumori peritoneali. Tali dati sono stati identificati dai codici di diagnosi ICD-9 "1588" "1589" "2354" "1535" "1976" e dai codici intervento "5497" "9985" "5493" e sono relativi alle aziende sanitarie del Veneto per l'ultimo triennio disponibile (2014-2016).

**Tabella 1**

Struttura	Reparto Ricovero	N
05095201-IOV PADOVA	09-Chirurgia generale	32
05091200-A.O. VERONA	09-Chirurgia generale	17
05050603-OSPEDALE DI S. ANTONIO	09-Chirurgia generale	13
05090100-A.O. PADOVA	09-Chirurgia generale	10
05002200-C.C. PEDERZOLI	09-Chirurgia generale	2
05050306-OSPEDALE DI CHIOGGIA	09-Chirurgia generale	1
05050601-OSPEDALE DI CITTADELLA	09-Chirurgia generale	1

La suddivisione per polo oncologico ha dato i risultati riassumibili schematicamente come segue:

**Tabella 2**

POLO	Popolazione Assistita	N° DRG chirurgici	N° DRG chirurgici per 1000 Assistiti
POLO PD/RO	1177871	56	0,050
POLO VR	922555	19	0,020
POLO VE	855730	1	0,001
POLO TV/BL	1092144	0	0
POLO VI	867391	0	0
<b>TOTALE</b>	<b>4915691</b>	<b>76</b>	<b>0,015</b>

Da questi dati risulta evidente che l'attività di trattamento avanzato per i tumori peritoneali primitivi (mesotelioma peritoneale) e secondari (carcinosi da colon-retto e ovaio, pseudomixoma peritoneale) si svolge presso lo IOV e i poli oncologici di Padova e Verona.

In ambito ROV, i centri di riferimento regionale di primo e secondo livello che riguardano i tumori del colon-retto e dell'ovaio sono in corso di individuazione da parte dei rispettivi gruppi di lavoro. Tuttavia, come risulta dalle Tabella 1 e 2 non tutti i poli oncologici veneti hanno maturato l'esperienza clinica necessaria per il trattamento locoregionale avanzato di queste neoplasie. Inoltre non è ancora stato preso in considerazione il riferimento per i tumori rari quali il mesotelioma peritoneale e lo pseudomixoma peritoneale.

## **PROPOSTA DI IDENTIFICAZIONE DEI CENTRI**

Fermo restando che, come previsto dalla DGR n.2067/2013, il Dipartimento di Oncologia Clinica costituisce il “primo nodo della rete oncologica”, i Centri i per i tumori del peritoneo sono articolazioni funzionali di tali nodi che hanno nello IOV il proprio Centro di coordinamento regionale. Ciascun nodo deve applicare il PDTA dei tumori del peritoneo a livello locale rendendolo operativo nella organizzazione e nella infrastruttura locale con particolare riferimento alla infrastruttura informatica.

L’opportunità di identificare i Centri di riferimento ROV rivolti alla diagnosi e alla cura di questi tumori è riconducibile alla presenza di specifiche e documentate funzioni di riferimento e di competenze nei Centri nonché alla numerosità e alla tipologia della casistica trattata.

Oltre al rispetto di questi criteri, dev’essere tenuta anche in considerazione la necessità di limitare per quanto possibile gli spostamenti dei pazienti, con l’esclusione di prestazioni non erogabili secondo requisiti di sicurezza delle cure.

In relazione alla rarità epidemiologica, complessità gestionale e specificità terapeutica (e.g., HIPEC) caratteristica di queste neoplasie, è opportuno che i pazienti con tumori del peritoneo localmente avanzati siano gestiti dai centri di riferimento per gli aspetti curativi (trattamento multimodale avanzato), mentre rimangono di appannaggio generale quelli diagnostici (e.g., biopsie peritoneali) e palliativi/urgenti (e.g., confezionamento di ano preternaturale in paziente con occlusione intestinale da carcinosi peritoneale).

Da quanto riportato sopra (Tabella 1), in Regione Veneto l’esperienza necessaria per il trattamento multimodale di questi tumori è stata finora maturata soltanto allo IOV e le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona. Pertanto si propone che lo IOV assuma il coordinamento di tale attività in collaborazione con le Aziende Ospedaliere di Padova e Verona. Come indicato nel documento del PDTA, i pazienti con tumori del colon-retto e dell’ovaio selezionati dai gruppi multidisciplinari operativi presso gli altri Poli Oncologici e quelli affetti da mesotelioma e pseudomixoma peritoneale devono essere inviati presso i centri di riferimento (IOV, AO di Padova e Verona) per il trattamento multimodale.

La descrizione della composizione e dell’attività dei gruppi multidisciplinari è riportata nel PDTA dei tumori del peritoneo (e nel caso di carcinoma ovarico e coloretale anche nei rispettivi PDTA).



### **Centri di riferimento ROV**

I requisiti minimi richiesti per l'accreditamento dei Centri di riferimento e coordinamento "HUB" della ROV sono riportati nell'Allegato 1.

In sintesi, sono proposti i seguenti Centri di riferimento e coordinamento "HUB" della ROV per i tumori peritoneali:

<b>POLI ONCOLOGICI</b>	<b>CENTRI DI RIFERIMENTO</b>	<b>CENTRO DI COORDINAMENTO</b>
Ospedale di Treviso (ULSS 1-2)	IOV Padova	IOV
Ospedale di Venezia Mestre (ASL 3-4)	IOV Castelfranco	
Dipart. Oncol. Padova (IOV-AOPD) (ULSS 5-6)	AO Verona	
Ospedale di Vicenza (ULSS 7-8)	AO Padova	
AOUVR (ULSS 9)		

### **Centro di coordinamento "HUB" della ROV**

La delibera della giunta regionale n. **2067 del 19 novembre 2013** conferisce allo IOV il coordinamento della ROV. Sulla base di questa deliberazione e dell'attività clinica svolta viene attribuito allo IOV il ruolo di Centro di coordinamento "HUB" della ROV. Questa funzione sarà svolta in riferimento alle seguenti attività:

- *Aggiornamento dei PDTA*
- *Revisione diagnostica e teleconsulto*
- *Sperimentazione clinica e ricerca traslazionale*
- *Biobanca*
- *Gestione del database regionale*
- *Auditing*
- *Formazione*

## REQUISITI ORGANIZZATIVI E STRUTTURALI

	<b>CENTRI TUMORI PERITONEALI</b>	
	<b>RIFERIMENTO ROV</b>	<b>COORDINAMENTO ROV</b>
Costituzione minima del "core team"	Chirurgo generale Radiologo Anatomo-patologo Oncologo medico Medico nucleare	Chirurgo generale Radiologo Anatomo-patologo Oncologo medico Medico nucleare Case manager Data Manager
Coordinatore Clinico	Un coordinatore clinico, scelto tra i medici membri del "core team"	Un coordinatore clinico, scelto tra i medici membri del "core team"
Meeting multidisciplinari	Il referente di patologia (chirurgo generale, oncologo) si impegna a partecipare al meeting multidisciplinare (anche per via telematica) per impostare l'iter diagnostico-terapeutico del paziente	Meeting quindicinale
Collegamenti/supporto informatico	Sistema di trasporti efficiente e tracciante tra anatomia patologica e sale operatorie ambulatori chirurgici/radiologici in cui si effettuano prelievi/agospirati  Collegamento informatico tra strutture per condivisione informazioni in rete secondo parametri definiti in sede ROV	Sistema di trasporti efficiente e tracciante tra anatomia patologica e sale operatorie ambulatori chirurgici/radiologici in cui si effettuano prelievi/agospirati  Collegamento informatico tra strutture per condivisione informazioni in rete secondo parametri definiti in sede ROV

FUNZIONI/ATTIVITA'

	<b>CENTRI TUMORI PERITONEALI</b>	
	<b>RIFERIMENTO ROV</b>	<b>COORDINAMENTO ROV</b>
Funzioni/attività diagnostico- terapeutica	Radiologia Radiologia interventistica Medicina Nucleare Chirurgia (generale) Anatomia Patologica Oncologia Medica Cure simultanee, terapia del dolore e cure palliative Supporto Psicologico Procedure speciali	Radiologia Radiologia interventistica Medicina Nucleare Chirurgia (generale) Anatomia Patologica Oncologia Medica Cure simultanee, terapia del dolore e cure palliative Supporto Psicologico Procedure speciali
Altre attività	Raccolta dati Ricerca e Formazione Biobanca	Aggiornamento dei PDTA Revisione diagnostica e teleconsulto Sperimentazione clinica e ricerca traslazionale Biobanca Gestione del database regionale Auditing Formazione

RADIOLOGIA e MEDICINA NUCLEARE

	<b>CENTRI TUMORI PERITONEALI</b>	
	<b>RIFERIMENTO ROV</b>	<b>COORDINAMENTO ROV</b>
Personale tecnico	<p>Almeno un radiologo con comprovata esperienza con TAC e RMN nella diagnostica dei tumori peritoneali</p> <p>Almeno un medico nucleare esperto nella valutazione della risposta al trattamento medico dei tumori peritoneali</p>	<p>Almeno un radiologo con comprovata esperienza con TAC e RMN nella diagnostica dei tumori peritoneali</p> <p>Almeno un medico nucleare esperto nella valutazione della risposta al trattamento medico dei tumori peritoneali</p>
Apparecchiature	<p>ECOGRAFIA</p> <p>TAC</p> <p>RMN</p> <p>PET-TC</p>	<p>ECOGRAFIA</p> <p>TAC</p> <p>RMN</p> <p>PET-TC</p>

ANATOMIA PATOLOGICA

	<b>CENTRI TUMORI PERITONEALI</b>	
	<b>RIFERIMENTO ROV</b>	<b>COORDINAMENTO ROV</b>
Personale medico	Almeno un patologo con esperienza nella diagnostica dei tumori peritoneali	Almeno un patologo con esperienza nella diagnostica dei tumori peritoneali
Tipo di attività	<p>Diagnosi istologiche su agobiopsia</p> <p>Diagnosi istologiche su pezzo operatorio</p> <p>Diagnosi istologiche complete degli esami immunofenotipici e molecolari diagnostici e/o prognostici e/o predittivi</p> <p>Se esami molecolari non presenti, garantiti dal Centro di Coordinamento ROV</p>	<p>Diagnosi istologiche su agobiopsia</p> <p>Diagnosi istologiche su pezzo operatorio</p> <p>Diagnosi istologiche complete degli esami immunofenotipici e molecolari diagnostici e/o prognostici e/o predittivi</p>
Sistemi di qualità	Puntuale applicazione dei sistemi informatici "order entry" e della tracciabilità dei pazienti e dei rispettivi campioni biologici	Puntuale applicazione dei sistemi informatici "order entry" e della tracciabilità dei pazienti e dei rispettivi campioni biologici

CHIRURGIA

	<b>CENTRI TUMORI PERITONEALI</b>	
	<b>RIFERIMENTO ROV</b>	<b>COORDINAMENTO ROV</b>
Personale medico	Almeno due chirurghi generali con comprovata esperienza nel campo della chirurgia dei tumori peritoneali	Almeno due chirurghi generali con comprovata esperienza nel campo della chirurgia dei tumori peritoneali
Trattamenti locoregionali	Trattamenti locoregionali avanzati (HIPEC); accessibilità ad attrezzatura e personale tecnico dedicati alla circolazione extra-corporea	Trattamenti locoregionali avanzati (HIPEC); accessibilità ad attrezzatura e personale tecnico dedicati alla circolazione extra-corporea

ONCOLOGIA MEDICA

	<b>CENTRI TUMORI PERITONEALI</b>	
	<b>RIFERIMENTO ROV</b>	<b>COORDINAMENTO ROV</b>
Personale medico	Almeno due oncologi medici con comprovata esperienza nel campo dei tumori peritoneali	Almeno due oncologi medici con comprovata esperienza nel campo dei tumori peritoneali