



PSDTA Tumori Colorettali

## **Allegato 7 : Linee guida per il paziente con metastasi sincrone**

**Anno di pubblicazione 2023**

## **La presa in carico del paziente affetto da tumore del colon-retto con metastasi epatiche sincrone**

Versione 1.2023

### **Comitato estensore:**

Roberto Lo Tesoriere (Coordinatore), Vincenzo Adamo, Alberto Bona, Maria Carmela Giuffrida, Vittoria Grammatico.

### **Approvato del Gruppo di Studio tumori coloretali**

**Coordinatori:** Paolo Massucco, Cristina Piva, Patrizia Racca, Mauro Santarelli.

### **Componenti:**

Adamo Vincenzo, Aimar Giacomo, Balbo Mussetto Annalisa, Bartoncini Sara, Bellomo Maria Paola, Bellora Paolo, Bianco Lavinia, Boano Valentina, Bodda Stefania, Boglione Ljevin, Bona Alberto, Bonatti Luca, Brusa Federica, Bustreo Sara, Calabrese Francesco, Clara Renzo, Cravero Francesca, Delmastro Elena, Desana Benedetta, Di Guardia Giuseppe, Donati Danilo, Emidi Roberto, Falco Enrico Costantino, Fanchini Laura, Fenocchio Elisabetta, Ferrero Anna, Gatti Matteo, Gerbino Alex Luca, Gibin Enrico, Giuffrida Maria Carmela, Grammatico Vittoria, Guffanti Paolo, Iorio Giuseppe, Lattuada Sara, Lenti Luca Matteo, Lo Tesoriere Roberto, Marci Valerio, Marengo Daniela, Marino Donatella, Massafra Marco, Mendolaro Marco, Mistrangelo Massimiliano, Monsellato Igor, Moro Francesco, Muratore Andrea, Naddeo Marco, Oliva Cristiano, Olivero Francesca, Ottaviani Davide, Pagano Nico, Panier Suffat Luca, Paris Myriam Katia, Pellegrino Luca, Perinotti Roberto, Petrucci Rachele, Riente Francesco, Rimonda Roberto, Ritorto Giuliana, Salmè Giulio, Sgotto Enrico, Soggi Carlo, Soncini Stefania, Spandre Maurizio, Spinelli Andrea, Staiano Teresa, Todisco Liana, Traverso Elena, Trifan Roxana, Venezia Giovanna, Volpatto Roberta, Zago Marcello, Zonta Sandro.

## Premessa

Al momento della diagnosi, il 15-25% dei pazienti affetti da tumore del colon retto presenta metastasi epatiche sincrone (SLM). Questa significativa popolazione rappresenta una sfida terapeutica perché per i pazienti resecabili, o resi resecabili da adeguati trattamenti preoperatori, è possibile ottenere ottimi risultati con sopravvivenze a 5 anni fino al 40-50%.

Come per altre chirurgie specialistiche, è chiaramente dimostrato che i risultati a breve termine della chirurgia epatica siano correlati con il volume di attività del centro che effettua il trattamento. Per tale motivo la Rete Oncologia del Piemonte e della Valle d'Aosta ha da anni identificato e sottopone a monitoraggio i centri di riferimento per patologia. Il problema dei pazienti con metastasi epatiche sincrone è però più complesso. Solo il 20% dei pazienti è inizialmente resecabile e i criteri stessi di resecabilità non sono sempliciné univoci, essendo spesso subordinati alla possibilità di effettuare resezioni epatiche complesse o a tecniche specialistiche (embolizzazione portale, epatectomia in due tempi etc.) finalizzate ad incrementare la resecabilità. Jones et al (Br J Surg 2012) hanno dimostrato come alla revisione degli esami diagnostici dei pazienti affetti da metastasi epatiche sottoposti a chemioterapia (CHT) palliativa, la malattia è stata considerata potenzialmente resecabile da un team epatobiliare nel 63% dei casi. È stato inoltre dimostrato che la valutazione dei pazienti con SLM esclusivamente da parte di un team senza competenze in chirurgia epatica porta al mancato accesso dei pazienti a trattamenti potenzialmente curativi. Wallace et al. (Br J Surg.2017) ha dimostrato come i pazienti con SLM diagnosticati in centri hub avessero un OR di essere sottoposti a chirurgia epatica di 1.52 rispetto ai pazienti provenienti da centri spoke (50.4% vs 40.7%), dato che si traduceva in una sopravvivenza mediana superiore nel primo gruppo di pazienti (30.6 vs 25.3 mesi).

In realtà, l'accesso al trattamento chirurgico dei pazienti con SLM è solo la parte più evidente del problema. Anche tra i pazienti sottoposti a resezione epatica nello stesso centro hub, esistono differenze a seconda che i pazienti siano stati gestiti completamente nel centro hub stesso o inviati da un centro spoke. Viganò et al. (Ann Surg Oncol 2013) ha dimostrato che tra i pazienti sottoposti a resezione epatica per SLM nello stesso centro, i pazienti gestiti dalla diagnosi dal centro hub erano stati sottoposti a trattamenti CHT preoperatori più brevi, con miglior controllo di malattia e sottoposti a minori procedure (più interventi sincroni) rispetto ai pazienti riferiti dai centri spoke che invece erano stati sottoposti più frequentemente (100%) a chirurgia colica up-front senza l'impiego di CHT neoadiuvante. Queste differenze nella gestione hanno portato ad una sopravvivenza minore nei pazienti riferiti dai centri spoke, correlata con la durata dell'intervallo prima del referral.

In definitiva la gestione di tali pazienti è molto complessa. La complessità riguarda ogni aspetto del percorso diagnostico terapeutico, dalla stadiazione con esami adeguati (RM con mdc epatospecifico, PET), alla loro corretta interpretazione da parte di radiologi dedicati, alla valutazione della resecabilità e al timing dei trattamenti. Sono infatti possibili differenti strategie terapeutiche che devono essere valutate caso per caso e variano dalla resezione sincrona (preceduta o meno dalla chemioterapia), alle resezioni differita, colon- o, sempre più frequentemente, liver-first in pazienti con tumore rettale passibile di RT e alto carico di malattia epatica.

## Raccomandazione

Da questo quadro variegato emerge la necessità di impostare una strategia terapeutica unica e condivisa che prenda in considerazione il paziente e la malattia nel suo insieme (il tumore primitivo e le metastasi) e ne definisca il trattamento ottimale sin dalle fasi iniziali del percorso.

Il paziente affetto da SLM dovrebbe pertanto essere valutato da un Centro Hub per il tumore del colon-retto e un centro Hub per il tumore del fegato. Facendo riferimento al DGR 51-2485 del 23/11/2015 la regione Piemonte ha individuato 22 centri Hub per il trattamento del tumore del colon retto e 9 centri Hub per la chirurgia epatica. Questi ultimi sono anche centri autorizzati al trattamento del tumore del colon retto. Escludendo i centri Hub per entrambe le patologie, che possono offrire entrambe le competenze nella stessa sede, l'esigenza che emerge è quella di far interagire i centri di riferimento per patologia coloretale senza competenze di chirurgia epatica (centri Spoke) con un centro Hub epatobiliare. Questo tipo di contatto attualmente non è strutturato in alcun modo e avviene su iniziativa personale del medico del centro Spoke che ha in carico il paziente, solitamente il chirurgo o l'oncologo, per contatto diretto tra specialisti o, meno frequentemente, per contatto tra i CAS delle Aziende. Anche la tempistica del contatto non è standardizzata e può avvenire al momento della diagnosi, ma più spesso dopo la chirurgia colica o dopo il trattamento chemioterapico adiuvante e non riguarda tutti i pazienti con SLM.

Tale interazione tra centri dovrebbe essere strutturata e formalizzata, rendendo edotto il paziente della possibilità di un consulto ultra-specialistico finalizzato ad offrire cure di livello adeguato per la patologia nel suo insieme, con un progetto unitario che andrà seguito nel tempo.

## Popolazione di pazienti di riferimento

Sarebbe erroneo stabilire delle sottocategorie di pazienti con SLM da valutare congiuntamente in base al numero, alle dimensioni delle metastasi o ad altri criteri predefiniti. Tutti i pazienti con malattia sincrona limitata al fegato dovrebbero essere valutati dal centro Hub per la chirurgia epatica. Questa necessità deriva dalla complessità del concetto stesso di resecabilità, che in taluni casi è subordinata alla capacità di eseguire resezioni epatiche complesse o alla risposta alla CHT neoadiuvante o di conversione. D'altro canto, anche quadri clinici apparentemente semplici possono esporre il paziente al rischio di trattamenti inadeguati come resezioni parziali delle lesioni epatiche più accessibili o trattamenti locoregionali inappropriati.

## Modalità di presa in carico

È necessario individuare modalità di accesso agili e pratiche che permettano un referral rapido, meno disagiato possibile per il paziente e che non allunghi i tempi di presa in carico.

Possibili modalità di consulto Spoke-Hub:

- **Referral diretto:** è il metodo attualmente più diffuso. Il centro Spoke contatta il centro Hub e concorda una visita specialistica del paziente in presenza. Il chirurgo del centro Hub effettua una visita chirurgica o una visita CAS se non eseguita in precedenza (il paziente viene preso in carico dal centro Hub), valuta per la prima volta il paziente e la documentazione di stadiazione. Segue la visita GIC specialistica (GIC-S) presso il centro Hub, durante la quale il caso viene rivalutato da tutti gli specialisti del GIC (Chirurgo epatobiliare, Oncologo, Radiologo, Gastroenterologo) con le conclusioni diagnostico-terapeutiche. Il referto della visita GIC con la proposta terapeutica viene condiviso con il centro Spoke inviante.
- **Referral online:** è esperienza comune conseguente alla pandemia Covid 19 l'impiego delle piattaforme di meeting online per riunioni nonché per discussione di casi clinici. Le moderne piattaforme online offrono comunicazioni audio e video agevoli, richiedono minimi

supporti hardware (è sufficiente un PC e una connessione internet) con possibilità di condivisione di immagini da remoto che soddisfano i moderni canoni di privacy e sicurezza rispettando gli obblighi per la privacy dei dati dello Spazio economico europeo e principalmente del Regolamento in materia di protezione generale dei dati. Questa modalità, sporadicamente utilizzata prima della pandemia, è in realtà prevista sin dal 2014 e definita dalle Linee di indirizzo nazionali per la Telemedicina del Ministero della Sanità del 17/03/2014. Secondo la classificazione dei servizi di Telemedicina contemplati dalle Linee di indirizzo, la visita GIC interaziendale si configurerebbe come Teleconsulto con relazione tra sanitari nell'ambito della Telemedicina specialistica. Questa modalità non prevede la presenza del paziente, il caso viene presentato direttamente dai medici del centro Spoke che partecipano attivamente al GIC-S. Il referto della visita GIC-S con la proposta terapeutica viene inviata al centro Spoke.

I vantaggi di tale approccio sono molteplici:

- valutazione congiunta dei centri Hub e Spoke, con ricadute educative per entrambi;
- il paziente che non si sposta tra ospedali;
- si accorciano i tempi, venendo meno il passaggio della prima visita CAS presso il centro Hub.

### **Modelli organizzativi**

Qualunque sia la modalità utilizzata, il contatto Hub e Spoke deve necessariamente essere strutturato e formalizzato.

Possibili modalità sono il contatto diretto o la comunicazione tra i CAS del centro Spoke e Hub con il CAS del centro Hub che organizza la visita in presenza o online. Nella modalità online, il centro Hub invia al centro Spoke le credenziali per il collegamento al GIC online. La modalità di contatto può essere a discrezione dei singoli centri. Una volta identificato un percorso terapeutico, i centri Hub e Spoke concordano la logistica dei trattamenti proposti, della resezione colica ed epatica, differite o sincrone, e del trattamento medico o radioterapico.

## Bibliografia

1. Regione Piemonte. Deliberazione della Giunta Regionale 23 novembre 2015, n. 51-2485
2. Manfredi S, Lepage C, Hatem C, Coatmeur O, Faivre J, Bouvier AM. Epidemiology and management of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Surg.* 2006 Aug;244(2):254-9. doi: 10.1097/01.sla.0000217629.94941.cf.
3. Gilg S, Sparrelid E, Isaksson B, Lundell L, Nowak G, Strömberg C. Mortality-related risk factors and long-term survival after 4460 liver resections in Sweden—a population-based study. *Langenbecks Arch Surg.* 2017 Feb;402(1):105-113. doi: 10.1007/s00423-016-1512-2.
4. Shah A, Alberts S, Adam R. Accomplishments in 2007 in the management of curable metastatic colorectal cancer. *Gastrointest Cancer Res.* 2008 May;2(3 Suppl):S13-8.
5. Dimick JB, Cowan JA Jr, Knol JA, Upchurch GR Jr. Hepatic resection in the United States: indications, outcomes, and hospital procedural volumes from a nationally representative database. *Arch Surg.* 2003 Feb;138(2):185-91. doi: 10.1001/archsurg.138.2.185.
6. Jones RP, Vauthey JN, Adam R, Rees M, Berry D, Jackson R, Grimes N, Fenwick SW, Poston GJ, Malik HZ. Effect of specialist decision-making on treatment strategies for colorectal liver metastases. *Br J Surg.* 2012 Sep;99(9):1263-9. doi: 10.1002/bjs.8835.
7. Vallance AE, vanderMeulen J, Kuryba A, Botterill ID, Hill J, Jayne DG, Walker K. Impact of hepatobiliary service centralization on treatment and outcomes in patients with colorectal cancer and liver metastases. *Br J Surg.* 2017 Jun;104(7):918-925. doi: 10.1002/bjs.10501.
8. Giuliani F, Viganò L, De Rose AM, Mirza DF, Lapointe R, Kaiser G, Barroso E, Ferrero A, Isoniemi H, Lopez-Ben S, Popescu I, Ouellet JF, Hubert C, Regimbeau JM, Lin JK, Skipenko OG, Ardito F, Adam R. Liver-First Approach for Synchronous Colorectal Metastases: Analysis of 7360 Patients from the LiverMetSurvey Registry. *Ann Surg Oncol.* 2021 Dec;28(13):8198-8208. doi: 10.1245/s10434-021-10220-w.
9. Basso M, Dadduzio V, Ardito F, Lombardi P, Strippoli A, Vellone M, Orlandi A, Rossi S, Cerchiaro E, Cassano A, Giuliani F, Barone C. Conversion Chemotherapy for Technically Unresectable Colorectal Liver Metastases: A Retrospective, STROBE-Compliant, Single-Center Study Comparing Chemotherapy Alone and Combination Chemotherapy With Cetuximab or Bevacizumab. *Medicine (Baltimore).* 2016 May;95(20):e3722. doi: 10.1097/MD.0000000000003722.
10. Tomasello G, Petrelli F, Ghidini M, Russo A, Passalacqua R, Barni S. FOLFOXIRI Plus Bevacizumab as Conversion Therapy for Patients With Initially Unresectable Metastatic Colorectal Cancer: A Systematic Review and Pooled Analysis. *JAMA Oncol.* 2017 Jul 13;3(7):e170278. doi: 10.1001/jamaoncol.2017.0278.
11. Viganò L, Langella S, Ferrero A, Russolillo N, Sperti E, Capussotti L. Colorectal cancer with synchronous resectable liver metastases: monocentric management in a hepatobiliary referral center improves survival outcomes. *Ann Surg Oncol.* 2013 Mar;20(3):938-45. doi: 10.1245/s10434-012-2628-4.

Telemedicina: Linee di indirizzo nazionali pubblicate dal Ministero della Sanità il 17 marzo 2014 ([https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6\\_2\\_2\\_1.jsp?lingua=italiano&id=2129](https://www.salute.gov.it/portale/documentazione/p6_2_2_1.jsp?lingua=italiano&id=2129))

## Sintesi terapia avanzata del retto

### Malattia metastatica

**retto** (Strategia terapeutica in documento di Rete 2015)

#### - **Malattia metastatica sincrona potenzialmente resecabile**

##### **a. T e M resecabili**

- Chirurgia upfront su T e M se basso rischio di complicanze
- CT perioperatoria con doppietta (FOLFOX per 3 mesi) □ valutare liver first approach □ RT short course su T (da valutare RT long course se MRF+ o preservazione sfinterica) □ chirurgia su T □ completamento chemioterapia (FOLFOX per successivi 3 mesi post chirurgia)

##### **b. T MRF+ e M resecabile**

- CT con regime a due farmaci (FOLFOX per 3 mesi) □ CRT su T
- Se T controllato □ resezione T ed M □ completamento CT dopo chirurgia (per un totale di 6 mesi complessivi)

##### **c. T MRF- e M non resecabile**

- Valutazione stato all-RAS e BRAF □ CT sistemica a più farmaci sulla base dello stato molecolare
- Se M resecabile □ resezione M e T +/- RT short course
- Se M non resecabile □ valutare RT palliativa su T e terapie loco-regionali per M (vedi sezione successiva)

#### - **Malattia metastatica sincrona non resecabile**

##### **a. T ed M non resecabili**

- Valutazione simultaneous care
- CT sistemica a più farmaci +/- biologico sulla base dello stato molecolare
- Se conversione in quadro resecabile □ vedi sezione precedente.

##### **b. Se T controllato, buon PS e malattia oligometastatica, valutare indicazione a:**

- RT stereotassica
- Radiofrequenza (RF) / Microonde (MW)
- In pazienti che abbiano sviluppato chemioresistenza, valutare □ TACE (transarterial hepatic chemoembolization) / DEBIRI (transarterial hepatic chemoembolization with Irinotecan) / TARE (transarterial hepatic radioembolization with Y90 loaded microspheres)
- N.B.** *L'indicazione ad ogni forma di terapia locoregionale deve essere valutata dal GIC in base all'aspettativa e alla qualità di vita del paziente per evitare trattamenti inappropriati in eccesso.*
- Possibile palliazione del primitivo con stent, RT o CRT se sintomatologia non controllata da terapia sistemica.
- Possibile palliazione di metastasi sintomatiche (ossee, polmonari, encefaliche...) con RT ipofrazionata.

#### - **Malattia metastatica metacrona**

- Vedi indicazioni oncogeriatriche sul [sito della Rete Oncologica](#) in □ Area Operatori/Gruppi su temi oncologici/Oncogeriatría/Raccomandazioni e Documenti