



## Criteria di resecabilità del carcinoma del Pancreas

### **Gruppo di Studio tumori del pancreas e delle vie biliari**

**Coordinatore:** Francesco Leone

**Comitato Estensore:** S. Silvestri (Coordinatore), D. Campra, M. Santarelli

**Approvazione:** Gruppo di Studio Pancreas-Vie Biliari 14.11.16

Alabiso Irene, Berrino Elena, Campra Donata, Coppola Franco, De Luca Anna, Fiorito Debora, Giordano Daniele, La Terra Antonella, Leone Francesco, Macera Annalisa, Moro Francesco, Oliva Cristiano, Ostellino Oliviero, Pacchioni Donatella, Ricci Vincenzo, Romito Raffaele, Santarelli Mauro, Spadi Rosella, Viora Tiziana, Vocino Pasquale

<p><b>Quesito relativo al documento di consenso</b></p>
<p>Nei pazienti con carcinoma del pancreas esistono criteri di reseccabilità oggettivi, standardizzati e applicabili sistematicamente nel work-up diagnostico-stadiativo, oltre alla valutazione clinica, per distinguere le lesioni reseccabili da quelle non passibili di resezione radicale e affinare le indicazioni terapeutiche?</p>
<p><b>Statement su adesione a Linee Guida Nazionali e/o internazionali sul tema</b></p>
<p>Sono stati identificati criteri di reseccabilità stabiliti su definiti aspetti di imaging e presenti in letteratura e nelle linee guida. Dopo revisione della letteratura di riferimento e recensione delle linee guida (AIOM, NCCN, ESMO), per la formulazione della raccomandazione, sono stati scelti, come riferimento, i criteri di reseccabilità delle linee guida NCCN - Pancreatic Adenocarcinoma- versione 2.2016, riportati e tradotti nella TABELLA1 (allegata in calce).</p>
<p><b>Raccomandazione del Gruppo di Studio</b></p>
<p>Grado: 2A In considerazione della rilevanza scientifica e sulla base di una revisione critica della letteratura di pertinenza, è consigliato utilizzare come riferimento i criteri di reseccabilità riportati nelle linee guida prodotte dall’NCCN: chiare nella parte discorsiva e di facile fruibilità nell’esplicazione di diagrammi e flow chart (stratificati per stadio e successivo trattamento). L’obiettivo del documento di Rete è infatti di fornire uno strumento di facile accessibilità sul tema della reseccabilità nel carcinoma del pancreas al fine di standardizzare l’approccio terapeutico, specie nei pazienti con neoplasie definite a reseccabilità borderline, e uniformare la nomenclatura in modo tale da riferirsi in modo inequivocabile ad un preciso setting di pazienti, rendere più precise le indicazioni alla chirurgia e evitare interventi chirurgici " inutili".</p>
<p><b>Motivazioni ed eventuali commenti</b></p>
<p>Al momento della diagnosi solo il 20% dei carcinomi del pancreas è reseccabile. E’ quindi fondamentale individuare in modo accurato i pazienti che beneficranno della resezione chirurgica, quelli affetti da una malattia localmente troppo avanzata non reseccabile o metastatica e quelli che, se inviati all’intervento, presentano un rischio aumentato di subire una resezione con margine positivo (R1), definendo chiaramente “ab initio” e in modo uniforme la neoplasia al fine di evitare sia sovra sia sotto stadiazioni, riducendo al minimo il rischio di sottoporre i pazienti a rischiosi e non efficaci interventi chirurgici e, viceversa, non precludendo a pazienti potenzialmente operabili (ab initio o dopo terapia multimodale) l’unica opzione terapeutica curativa. Allo stato attuale, l’imaging di riferimento per la stadiazione preoperatoria rimane la TC a strato sottile con mezzo di contrasto; in alternativa la RMN, anch’essa con mezzo di contrasto. L’EUS +/- FNA ha un ruolo complementare soprattutto quando sia necessaria l’esecuzione di una biopsia per poter avviare il paziente a cicli di CT, per giungere a una diagnosi differenziale con altre masse pancreatiche (pancreatite autoimmune, pancreatite cronica, linfoma ecc), per determinare il grading della neoplasia oppure per una ulteriore conferma stadiativa (es. infiltrazione asse venoso/arterioso). Una volta definito la “status” di reseccabilità radiologica, la valutazione multidisciplinare dovrà tenere conto anche del contesto clinico del paziente (età, patologie associate ecc) e puntualizzare la scelta della terapia chirurgica per ogni singolo paziente anche in base al rischio chirurgico- anestesilogico. I criteri di reseccabilità diffusi in letteratura e nelle linee guida nazionali e internazionali e stabiliti sulla</p>

scorta dell'imaging sono concordi tra di loro nella definizione dei pazienti resecabili e in quelli non resecabili: alcune differenze sono invece evidenti nella definizione dei pazienti con resecabilità dubbia, definita "borderline". Più che sulle categorie ben definite di "resecabili" e "non resecabili" in cui la scelta terapeutica a favore o meno della chirurgia è chiara, l'attenzione deve rivolgersi ai pazienti con neoformazioni a "resecabilità borderline". Del 30-40% di pazienti con neoplasia localmente avanzata non resecabile all'esordio, i "borderline resecabili" rappresentano circa il 20%. Tali neoplasie, in stretto contatto con i vasi nobili peripancreatici, sono quelle che nella maggior parte dei casi sono a rischio di resezione incompleta (R1).

Nelle LG NCCN prese come riferimento, il tema dei "borderline resectable" è affrontato in modo completo ma allo stesso tempo schematico con un evidente tentativo di semplificazione "semantica" e "concettuale" eliminando le innumerevoli terminologie fuorvianti comparse in altre LG e riferite al tipo di coinvolgimento dei vasi venosi mesenterici superiori (distorsion, narrowing, abutment, impingement, encasement...).

Nell'ambito di un percorso multidisciplinare moderno, per i pazienti "borderline resectable" è fondamentale considerare un primo approccio terapeutico neoadiuvante piuttosto che la chirurgia up front. In questa popolazione ben codificata di pazienti, dal punto di vista oncologico, si può procrastinare un gesto chirurgico maggiore, quale una DCP, all'esecuzione di una terapia "sistemica" di prima istanza. La pianificazione terapeutica, in questi pazienti, deve tenere conto non solo degli aspetti radiologici ma anche di quelli clinico-laboratoristici-biologici (performance status, livelli di Ca 19-9, durata dei sintomi, diametro neoplasia e grading - in caso di istologico già presente - e indice prognostico di Glasgow); in questo stadio di malattia, salvo controindicazioni o specifiche valutazioni collegiali, l'orientamento terapeutico deve tendere verso l'esecuzione sistematica di trattamenti neoadiuvanti in accordo con le LG di riferimento.

La valutazione della risposta alla terapia neoadiuvante, infine, deve necessariamente essere eseguita mediante ristadiazione radiologica con la medesima metodica eseguita alla diagnosi; il confronto non deve essere subordinato solo a criteri RECIST ma anche a valutazioni di ordine clinico e biologico (variazioni nel performance status, livelli di Ca 19-9, indice nutrizionale), confrontabili con quelle all'esordio. In casi dubbi, dopo il trattamento neoadiuvante (ma anche alla diagnosi), si può ricorrere all'utilizzo della laparoscopia diagnostica-esplorativa, coadiuvata dall'uso dell'ecografia epatica intraoperatoria.

E' inoltre possibile che alcuni pazienti con malattia localmente avanzata non resecabile all'esordio, dopo trattamento multimodale (CT +/- RT) possano avere un down staging a malattia quanto meno borderline resectable e beneficiare anch'essi di un intervento chirurgico con intento curativo con modalità operative sovrapponibili a quanto descritto in precedenza.

#### **Bibliografia essenziale**

- 1) Pancreatic Adenocarcinoma. NCCN guidelines, versione 2.2016;
- 2) Linee Guida AIOM, Carcinoma del pancreas esocrino. ED 2015;
- 3) Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 5): v56-v68. doi:10.1093/annonc/mdv295;
- 4) Borderline Resectable Pancreatic Cancer: definitions, management, and role of preoperative Therapy. GR. Veradhachary et Al. Ann Surg Oncol 2007, 13(1): 1035-1046;
- 5) Borderline Resectable Pancreatic Cancer: the importance of this emerging stage of disease. Katz et al. J Am Coll Surg 2008; 206: 833-848;
- 6) Borderline Resectable Pancreatic Cancer: need for standardization of methods for Optimal Clinical Trial Design. Katz et al. Ann Surg Oncol 2013 20: 2787-2795;
- 7) Borderline resectable pancreatic cancer: A consensus statement by the International Study Group of Pancreatic Surgery (ISGPS). M. Bokhorm et al. Surgery. Volume 155, Issue 6, June 2014, Pages 977-988;
- 8) Indications for staging laparoscopy, De Rosa et al. HPB 2016 18: 13-20.

## **Tabella 1. Criteri di Definizione della Resecabilità**

### **Asse venoso**

### **Asse arterioso**

#### **Neoplasia Resecabile**

Assenza di contatto tra tumore e VMS o vena porta o contatto  $< 180^\circ$  senza alcuna alterazione del loro profilo

Assenza di contatto tra tumore e tripode celiaco, della arteria mesenterica superiore o dell'arteria epatica comune.

#### **Neoplasia Borderline Resecabile**

##### Testa del pancreas/processo uncinato

- Contatto della neoplasia con VMS/vena porta  $> 180^\circ$ , contatto  $< 180^\circ$  con irregolarità del profilo venoso o trombosi venosa tale da permettere una resezione sicura e completa e ricostruibile chirurgicamente
- Contatto della neoplasia con la vena cava inferiore.

##### Corpo/Coda del pancreas

- Contatto della neoplasia con l'arteria epatica comune ma senza estensione al tronco celiaco o alla biforcazione dell'a. epatica, tale da permetterne la resezione e successiva ricostruzione in sicurezza
- Contatto della neoplasia con la SMA  $< 180^\circ$
- Presenza di variante arteriosa (arteria epatica destra accessoria, arteria epatica destra dalla AMS) il cui contatto con la neoplasia puo' determinare una variazione nella pianificazione chirurgica.
- Contatto della neoplasia con il tripode celiac  $< 180^\circ$   
Contatto della neoplasia con il tripode celiaco  $> 180^\circ$  senza coinvolgimento della aorta e della arteria gastroduodenale ( da alcuni ritenuto criterio di non resecabilità).

#### **Neoplasia Localmente avanzata\ non resecabile**

Metastasi a distanza, comprese adenopatie a distanza (non-loco-regionali)

##### Testa del pancreas/processo uncinato

- Infiltrazione o trombosi non ricostruibile della VMS/PV
- Contatto con numerosi dei primi rami digiunali confluenti nella VMS

##### Corpo/Coda del pancreas

- Infiltrazione o trombosi non ricostruibile della VMS/PV  
Metastasi a distanza, comprese adenopatie a distanza (non loco-regionali)
- Contatto della neoplasia con la AMS  $> 180^\circ$
- Contatto della neoplasia con il tripode celiaco  $> 180^\circ$
- Contatto della neoplasia con la prima arcata digiunale dalla AMS

- Contatto della neoplasia > 180° con AMS o tripode celiaco
- Contatto della neoplasia con tripode celiaco e infiltrazione dell'aorta.