

Chirurgia della carcinosi peritoneale di varia origine: 4 anni di esperienza

F. TAUCERI¹, G. MURA¹, M. FRAMARINI¹, C. MILANDRI², D. CAVALIERE¹, C. GRASSI¹, G. SOLFRINI¹, A. VAGLIASINDI¹,
F. D'ACAPITO¹, N. MOLES¹, G.M. VERDECCHIA¹

FOUR-YEARS EXPERIENCE IN SURGERY OF PERITONEAL CARCINOMATOSIS

Aim. In selected patients, aggressive cytoreductive surgery (CRS) can be successfully used for treatment of peritoneal carcinomatosis (PC). Several evidences are reported that in these patients CRS either alone or combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) improves medium-long term survival.

Methods. In the period March 2004 - March 2008, 187 surgical procedures (169 elective, 18 in urgency) for PC were performed. 43 patients were submitted to staging laparoscopy with sampling for biopsy and chemo-sensitivity and chemo-resistance in vitro testing. In 144 patients CRS was performed. The overall mean peritoneal cancer index (PCI) was 9.6 (range 2-34). Cytoreduction was complete (CC-0) in 56.3%, incomplete in 43.7%. Forty-two (15 M, 27 F, mean age 60.4, mean PCI=9.5), after complete cytoreduction were submitted to HIPEC. The intraperitoneal drug schedules were different according to the origin of PC: gastric (8 cases), colo-rectal (17), ovarian (14), PMP (2), peritoneal mesothelioma (1). The average surgical time was 670 min (range 380-910).

Results. The mean overall survival (Kaplan-Meier) was 28.8 (SE 1.9) months, median 17.2 (3.6). Complete cytoreduction had better survival than incomplete (mean 32.1 mos vs 7.6), $p < 0.0001$; CRS plus HIPEC presented longer mean survival than CRS alone (40.3 mos vs 13.2) even in case of complete cytoreduction (40.3 mos vs 26.1) $p < 0.01$.

Conclusions. In our data, according to most Authors, complete CRS for PC has improved survival; HIPEC, when indicated and feasible, had better results. Individualized treatment based on tests in vitro for chemo-sensitivity and resistance is an interesting challenge for future.

Key words: Cytoreductive surgery – Hyperthermia – Intraperitoneal chemotherapy.

Il trattamento dei tumori maligni, primitivi o secondari, del peritoneo presenta problematiche particolari. I pazienti con carcinosi peritoneale (CP) soffrono più spesso – se confrontati con molti altri pazienti oncologici – di importanti e disabilitanti sintomi legati alla progressione loco-regionale

¹Unità Operativa di Chirurgia e Terapie Oncologiche Avanzate, Ospedale Morgagni-Pierantoni, Forlì

²Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori, Meldola

del tumore. Come risultato, si è focalizzata l'attenzione più sulla sede tumorale che sull'istologia della neoplasia di partenza. Le terapie innovative sono state attuate da parte di chirurghi oncologi che si sono confrontati con la situazione di cercare di controllare o palliare la progressione locale, in assenza di malattia sistemica. La recidiva peritoneale è stata tradizionalmente considerata inevitabile, e provvisorio l'eventuale successo terapeutico¹. I più recenti approcci hanno tentato di combinare il debulking chirurgico con la somministrazione intraperitoneale di farmaci chemioterapici in normo od ipertermia^{2,3}. La radicalità della chirurgia citoreducente (CCR) sembra essere, al di là dell'istologia del tumore di partenza, il fattore prognostico più importante⁴. L'utilizzo della chemioterapia intraperitoneale ipertermica (HIPEC), come riportato in numerosi studi, migliora significativamente sia la sopravvivenza che il tasso di recidive peritoneali in tali pazienti⁵⁻⁷. Viene presentata in questa sede l'esperienza preliminare di trattamento delle carcinosi peritoneali presso un reparto di Chirurgia Generale ad indirizzo oncologico.

Materiali e metodi

Nel periodo marzo 2004-marzo 2008 187 procedure chirurgiche (169 in elezione, 18 in urgenza) per diagnosi di CP sono state eseguite presso la UO di Chirurgia e Terapie Oncologiche Avanzate di Forlì. In 43 casi si è proceduto a laparoscopia di staging, con exeresi o biopsie a scopo biotico; in 21 casi sono stati eseguiti prelievi di materiale biologico per i test in vitro di chemio-sensibilità e chemio-resistenza.

Per stadiare intra-operativamente la carcinosi è stato utilizzato il Peritoneal Cancer Index proposto da PH Sugarbaker⁴. Sono state eseguite 144 interventi citoreducenti. Le caratteristiche della popolazione complessiva sono rappresentate nella tabella I. Nel 56.3% dei casi è stato possibile eseguire una citoreduzione completa con assenza di malattia peritoneale residua (CC-score 0) o residui <2.5 mm (CC-score 1); nel restante 43.7% la citoreduzione è stata incompleta. Tutti i pazienti con diagnosi o sospetto preoperatorio di carcinosi, e che rientrassero nei criteri di inclusione previsti per la perfusione ipertermica, hanno firmato un consenso informato spe-

Indirizzo per la richiesta di estratti: G. Mura. Via Cimabue 19. 52100 Arezzo. E-mail: gianmura@gmail.com

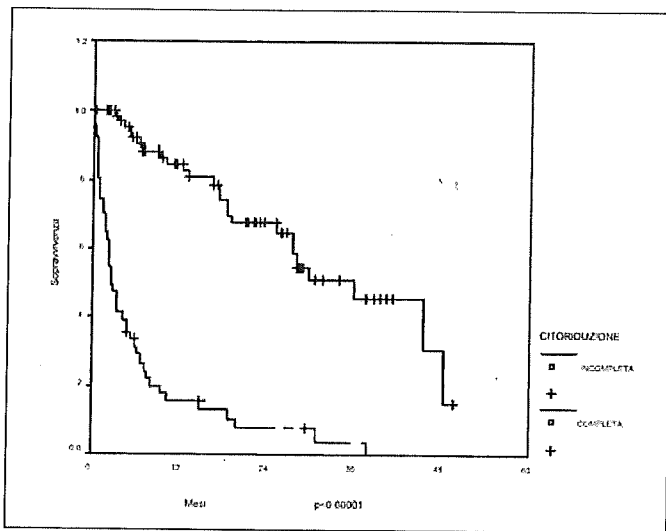


Figura 1. – Sopravvivenza globale.

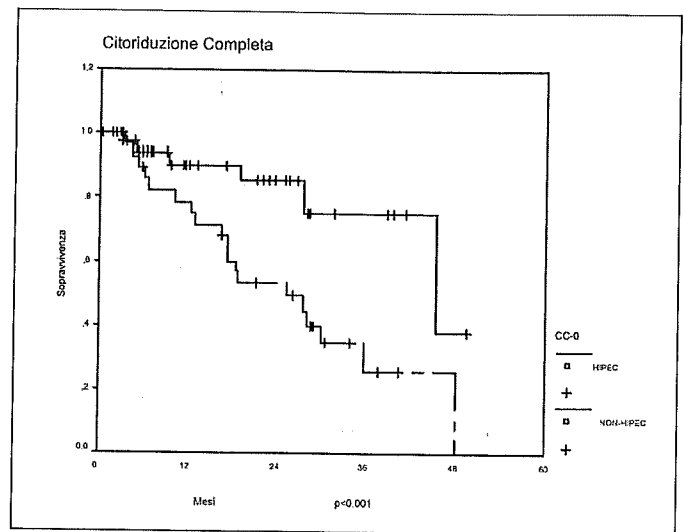


Figura 2. – Citoriduzione completa: sopravvivenza.

Tabella I. – Pazienti con carcinosi peritoneale sottoposti a citoriduzione (Marzo 2004 - Marzo 2008).

ORIGINE	N°	%	Età media	PCI medio	Citoriduzione completa	
					CC-0 CC-1	CC-2 CC-3
colon	59	41,0%	69	9.4	23	36
ovaio	42	29,2%	64	16	21	21
stomaco	27	18,8%	67	7.8	14	13
mesotelioma	5	3,5%	53	28	1	4
pmp	3	2,1%	76	3	2	1
vescica	3	2,1%	75	5	0	3
salivari	2	1,4%	49	13,5	1	1
melanoma	2	1,4%	55	2	2	0
pancreas	1	0,7%	65	11.8	0	1
TOTALE	144	100,0%			81	63

cifico secondo il protocollo approvato dal Comitato Etico Locale. 42 pazienti (M 15, F 27, età media 60.4, range, 43.9-73.7, PCI medio 9.5) dopo citoriduzione completa sono stati sottoposti ad HIPEC. La Tabella II riassume la casistica complessiva dei pazienti sottoposti a chirurgia citoriduttiva e chemio-ipertermia per carcinosi di varia origine nel periodo in esame. È stata utilizzata la metodica "coliseum technique" nella variante "semichiusa"⁸; il circuito extracorporeo è stato collegato al "Performer-LRT" della ditta RanD-Medtronic (Mirandola - Italia) che permette il controllo computerizzato dei flussi in funzione dei livelli di perfusione.

È stata eseguita una perfusione intraperitoneale ipertermica a 41.5-42°C della durata di 30' per le carcinosi di origine colo rettale e di 60' per le altre. I farmaci e gli schemi utilizzati sono riportati in tabella. In tutti i pazienti durante la perfusione intraperitoneale è stata somministrata amifostina ev (550 mg/mq) come nefroprotettore in considerazione dei potenziali effetti nefrotossici dei derivati del platino⁹. Al termine della perfusione è stato eseguito un lavaggio della cavità addominale per rimuovere residui di farmaco; le eventuali anastomosi sono state eseguite dopo la perfusione. La durata media dell'intervento chirurgico è stata di 670 minuti (range 380-910).

Nel presente studio è stata analizzata la sopravvivenza (Kaplan-Meier) della popolazione globale; sono state confrontate le sopravvivenze in caso di citoriduzione completa vs incompleta e vs HIPEC. Sono state inoltre riportate le complicanze e la degenza post-operatoria di tali pazienti.

Risultati

La mortalità post-operatoria complessiva è stata del 2.1% (3 pazienti sottoposti a debulking con citoriduzione incompleta): tali casi sono stati esclusi dall'analisi statistica della sopravvivenza. La morbilità complessiva è stata del 15%. Nel gruppo dei pazienti trattati con HIPEC non si sono verificate complicanze intra-operatorie; la morbilità è stata del 25%. In 3 casi (deiscenza di anastomosi colo-rettale in IX giornata; perforazione di ansa digiunale in VIII giornata; sanguinamento in VIII giornata) è stato necessario il re-intervento. Non è stata documentata tossicità renale né ematologica conseguente alla chemioterapia; vi è stato un caso di diarrea, risolta con terapia medica, da porre in relazione a tossicità da 5-FU sistemico. La degenza media post-operatoria nei casi sottoposti ad HIPEC è stata di 24.5 giorni (range 14-40), confrontata con 16.3 giorni (range 7-29) della restante popolazione.

La sopravvivenza media globale è stata di 28.8 mesi (ES 1.9), mediana di 17.2 (ES 3.6). La citoriduzione completa ha presentato una sopravvivenza nettamente migliore (32.1 mesi vs 6.6, $p < 0.0001$) (fig 1). Tra i pazienti sottoposti a citoriduzione completa, quelli con HIPEC hanno avuto una sopravvivenza di 40.3 mesi (mediana 45.4) vs 26.1 (25.1), $p < 0.01$ (fig 2).

Discussione

La presenza di una carcinosi peritoneale è quasi sempre stata considerata condizione di inoperabilità e segno prognostico infausto. In letteratura la sopravvivenza dei pazienti con carcinosi peritoneale da tumore gastrointestinale è stimata intorno ai 6 mesi¹. Inoltre una parte dei pazienti con carcinosi non presenta altre sedi di metastatizzazione: in questi malati la neoplasia pare evolva fundamentalmente solo in sede locale intraperitoneale. Sono questi i malati che potrebbero avvalersi di un trattamento chirurgico aggressivo citoriduttivo e di una chemio-ipertermia peritoneale combinata.

Tabella II. – Pazienti con carcinosi peritoneale sottoposti a HIPEC (Marzo 2004 – Marzo 2008).

Origine carcinosi	N.	Età media	PCI medio	Farmaci	Durata Hipec (minuti)	Durata media intervento (minuti)	Giorni degenza P.O.
Colon	17	61.4	7.1	Oxaliplatino 460mg/mq intraperitoneale; 5-FU 400 mg/m ² Acido Folinico 20 mg/m ² endovena	30	632	23.6
Ovaio	14	58.4	13.6	Cisplatino 43 mg/l, Adriamicina 15.2 mg/l in perfusato 2.2 l/mq	60	721	23.9
Stomaco	8	62.7	2.4	Cisplatino 25mg/l/mq Mitomicina C 3.3 mg/l/mq	60	622	28.1
PMP	2	57.2	22.0	Cisplatino 25mg/l/mq Mitomicina C 3.3 mg/l/mq	60	832	21.5
Mesotelioma	1	53	26	Cisplatino 43 mg/l, Adriamicina 15.2 mg/l in perfusato 2.2 l/mq	60	900	21
Totale	42	60.4	9.1			670'	24.5

L'HIPEC può essere considerato il trattamento standard per il mesotelioma e lo pseudomixoma peritonei¹⁰⁻¹². Dagli ultimi anni '90 sono numerose le casistiche di studi prospettici o randomizzati sull'efficacia della peritonectomia associata HIPEC nel trattamento della carcinosi peritoneale di varia origine, con risultati incoraggianti^{4,5,13}.

Tali risultati sono stati confermati anche dalle metanalisi recentemente pubblicate basate su studi clinici controllati sull'utilizzo dell'HIPEC nelle carcinosi peritoneali da carcinoma colo-rettale od ovarico^{6,7}. Nella carcinosi gastrica diffusa, invece, l'HIPEC non può attualmente essere indicata come trattamento standard, non essendo stati dimostrati vantaggi in termine di sopravvivenza¹⁴. Nel cancro gastrico, infatti, il ruolo dell'HIPEC sembra essere quello di trattamento adiuvante nei tumori avanzati T3 e T4, con la finalità di ridurre l'incidenza di recidive peritoneali¹⁵⁻¹⁷. Indipendentemente dal tumore di origine, la maggior parte degli Autori concorda sul fatto che la radicalità della citoriduzione costituisca il fattore prognostico principale^{4,5,7,13}. Le terapie integrate loco regionali, siano esse in normo od in ipertermia, necessitano di agire su assenza di malattia residua, o su minimo residuo.

Nel nostro protocollo, infatti, in accordo con i dati di letteratura, sono elegibili per l'HIPEC solo i pazienti che al termine della fase di citoriduzione risultino CC-0. In pazienti così selezionati l'HIPEC determina un miglioramento della sopravvivenza globale e dell'intervallo libero da malattia. Nonostante i risultati riportati, l'utilizzo dell'HIPEC al di fuori di trials clinici controllati è ancora, a nostro avviso, lontano. Vi è necessità di aumentare le evidenze di efficacia, necessariamente ricorrendo a studi multicentrici e/o randomizzati, con maggiore omogeneità dei protocolli per quanto riguarda i farmaci e le modalità di somministrazione. E' in fase di studio il ricorso a nuovi e più efficaci farmaci per la perfusione intraperitoneale. La selezione dei pazienti potenzialmente responders non potrà in futuro prescindere dall'individuazione di fattori biologici predittivi di risposta. I test di chemiosensibilità e chemio-resistenza in vitro rappresentano un'ulteriore possibilità di individualizzare il trattamento.

Conclusioni

La possibilità di trattare con intento curativo pazienti selezionati che presentino carcinosi peritoneale rappresenta uno dei

più recenti sviluppi in chirurgia oncologica. La carcinosi peritoneale può essere considerata in molti casi una malattia regionale allo stesso modo delle metastasi epatiche¹⁸. In alcuni tipi di tumori in fase avanzata la associazione della chirurgia, che tratta la malattia macroscopica, con la chemioterapia potenziata dall'ipertermia, può aumentare le possibilità di sopravvivenza di pazienti selezionati, altrimenti indirizzati verso una prognosi severa. Si tratta senza dubbio di trattamenti costosi, che richiedono capacità professionali, disponibilità tecnologiche, capacità organizzative multidisciplinari. Sono trattamenti spesso pesanti per i pazienti in termini di morbilità post-operatoria e di degenza ospedaliera. La nostra esperienza preliminare conferma i dati della letteratura sulla efficacia dell'HIPEC nel migliorare, dopo chirurgia citoriduttiva completa, la sopravvivenza di tali pazienti, con un accettabile tasso di morbilità legata al trattamento. L'HIPEC a nostro avviso trova un suo spazio in associazione, piuttosto che in alternativa alle opzioni standard di chemioterapia sistemica, allo scopo di incrementarne l'efficacia.

Riassunto

Obiettivo. In pazienti selezionati una chirurgia citoriduttiva (CCR) aggressiva può essere usata con successo nel trattamento della carcinosi peritoneale (CP). Numerose evidenze sono riportate che la combinazione di una chirurgia citoriduttiva aggressiva con la chemio-ipertermia intraperitoneale (HIPEC) possa migliorare la sopravvivenza a medio-lungo termine.

Metodi. Nel periodo marzo 2004 - marzo 2008 sono state effettuate 187 procedure chirurgiche (169 in elezione, 18 in urgenza) per carcinosi peritoneale di varia origine. 43 pazienti sono stati sottoposti a laparoscopia con prelievi biotipici e per test in vitro di chemio-sensibilità. 144 pazienti hanno subito CCR. L'indice di cancro peritoneale (PCI) medio è stato 9.6 (range 2-34). La citoriduzione è stata completa in 56.3%, incompleta in 43.7%. Quarantadue (15 M, 27 F, età media 60.4, PCI medio 9.5), dopo CCR completa sono stati sottoposti ad HIPEC. Gli schemi di terapia intraperitoneale erano diversi in base al tumore di origine della CP: gastrico (8 casi), colo-rettale (17), ovarico (14), PMP (2), mesotelioma peritoneale (1). Il tempo operatorio medio è stato di 670 min (range 380-910).

Risultati. La sopravvivenza globale media (Kaplan-Meier) è stata 28.8 (SE 1.9) mesi, mediana 17.2 (3.6). La citoriduzione completa ha avuto sopravvivenza media di 32.1 mesi vs 7.6 dell'incompleta, $p < 0.0001$; la HIPEC ha presentato una sopravvivenza migliore rispetto alla CCR da sola (40.3 mesi vs 13.2) anche se confrontata con la sola citoriduzione completa (40.3 vs 26.1) $p < 0.01$.

Conclusioni. In accordo con altri Autori, una citoriduzione completa per CP migliora la prognosi. L'HIPEC, quando indicata e realizzabile, comporta migliori risultati. Trattamenti individualizzati basati sui test di chemio-sensibilità e chemio-resistenza sono un interessante prospettiva per il futuro.

Parole chiave: Carcinosi peritoneale – Agenti antineoplastici – Ipertermia.

Bibliografia

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, *et al.* Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88:358-63
2. Streffer C. Biological basis for the use of hyperthermia in tumour therapy. *Strahlenther Onkol* 1987; 63:416-9
3. Wallner KE, Banda M, Li GC. Hyperthermic enhancement of cell killing by mitomycin C in mitomycin C-resistant Chinese hamster ovary cells. *Cancer Res* 1987; 47:1308-12
4. Sugarbaker PH. Review of a Personal Experience in the Management of Carcinomatosis and Sarcomatosis. *JPN J Clin Oncol* 2001;31:573-83
5. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M *et al.* Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3284-92
6. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic Review on the Efficacy of Cytoreductive Surgery Combined With Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Carcinoma. *J Clin Oncol* 2006; 24:4011-19
7. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007; 18:1943-50
8. De Simone M, Barone R, Vaira M, Aghemo B, Mioli P, Franco C, *et al.* Semi-closed hyperthermic-antiblastic peritoneal perfusion (HAPP) in the treatment of peritoneal carcinosis. *J Surg Oncol* 2003; 82:138-40
9. La Manna G, Virzi S, Deraco M, Capelli I, Accorsi A, Dalmastrì V, *et al.* Tubular dysfunction after peritonectomy and chemohyperthermic treatment with cisplatin. *In Vivo* 2006; 20:703-6
10. Deraco M, Baratti D, Zaffaroni N, Cabras AD, Kusamura S. Advances in clinical research and management of diffuse peritoneal mesothelioma. *Rec Res Cancer Res* 2007; 169:137-55
11. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol* 2006; 7:69-76
12. Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C, *et al.* Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2004; 11:393-8
13. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, *et al.* Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21:3737-43
14. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48:1238-47
15. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, *et al.* Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. *World J Surg* 1994; 18:150-5
16. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999; 85:529-34
17. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH. A systematic Review and Meta-analysis of the Randomized Controlled Trials on Adjuvant Intraperitoneal Chemotherapy for Resectable Gastric Cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14:2702-13
18. Elias D. Peritoneal Carcinomatosis or Liver Metastases from Colorectal Cancer: Similar Standards for a Curative Surgery? *Ann Surg Oncol* 2004; 11:122-3.