

Chemioipertermia intraperitoneale adiuvante in pazienti con carcinoma colorettaale a rischio di carcinosi

Esperienza preliminare di un singolo centro

SALVATORE VIRZÌ, DOMENICO IUSCO, ANTONIO GRASSI, GIUSEPPE NAVARRA, ISMAIL ISMAIL, ACHILLE PANETTA³, SERENA BONOMI

Unità Operativa di Chirurgia Generale – Ospedale di Bentivoglio – AUSL di Bologna
^aUnità Operativa di Oncologia – Ospedale di Bentivoglio – AUSL di Bologna

Corrispondenza a: Dott. Salvatore Virzì – Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna – Dipartimento Chirurgico – UOC di Chirurgia Generale – Ospedale di Bentivoglio – Via Marconi, 35 – 40010 Bentivoglio (BO)

Riassunto

Il trattamento delle neoplasie colorettaali a rischio carcinosi non è ancora ben codificato in quanto l'assenza di una malattia peritoneale conclamata sincrona con la malattia primitiva rende meno ovvia l'applicazione di metodiche aggressive gravate da una certa morbilità e mortalità. In questi pazienti, dopo chirurgia resettiva della lesione primitiva, l'esecuzione di una chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) adiuvante sembra essere in grado di migliorare la sopravvivenza a lungo termine. Nel periodo dicembre 2003-dicembre 2008, presso la Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna, UO di Chirurgia Generale, PO di Bentivoglio, sono stati sottoposti a HIPEC 142 pazienti con neoplasia di varia origine. In 13 casi l'HIPEC non è stata associata a chirurgia citoreduttiva maggiore se non a resezione della neoplasia primitiva. Di questi 13 casi, 9 erano rappresentati da neoplasie colorettaali a "rischio" carcinosi. La durata media dell'intervento in quest'ultimo gruppo di 9 pazienti è stata di 420 min (range: 300-510). Non vi sono state complicanze intraoperatorie; la morbilità postoperatoria è stata contenuta (3 casi, 1 solo caso di morbilità maggiore). A un follow-up medio di 22 mesi, 1 paziente affetto da ripresa della malattia a livello epatico è deceduto per motivi non correlati alla ripresa della malattia, 1 paziente presenta ripresa di malattia a livello linfonodale, 7 pazienti risultano liberi da malattia.

Parole chiave: cancro colorettaale, chemioipertermia intraperitoneale

Summary

Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer at risk of carcinomatosis: preliminary experience of a single centre. S. Virzì, D. Iusco, A. Grassi, G. Navarra, I. Ismail, A. Panetta, S. Bonomi

Introduzione

Attualmente il trattamento dei pazienti con neoplasia colorettaale affetti da carcinosi peritoneale prevede, in casi ben selezionati, l'uso della chemioipertermia intraoperatoria associata a citoreduzione chirurgica come metodica di scelta ormai codificata nei suoi step fondamentali^{1,2}; al contrario, molto dibattuto risulta l'atteggiamento da assumere nel caso delle neoplasie "a rischio" di carcinosi. Il trattamento di questo tipo di neoplasie può essere considerato una "zona grigia" dell'approccio chirurgico in quanto non vi è unità di pensiero sul come agire. Infatti l'assenza di una carcinosi peritoneale massiva può far ritenere inutile l'applicazione di tecniche molto aggressive gravate da una certa morbilità e mortalità. D'altra



parte, però, la chemioterapia intraperitoneale adiuvante può in teoria apportare beneficio a un certo gruppo di pazienti con cancro coloretale "a rischio carcinosi" a condizione che sia possibile la massima citoriduzione chirurgica. Diversi Autori hanno individuato come "a rischio" di carcinosi pazienti con: cancro resecato in stadio avanzato (pT3, pT4), minimo residuo peritoneale resecato con la neoplasia primitiva, cancro perforato, esame citologico peritoneale positivo, disseminazione tumorale accidentale e con metastasi ovarica sincrona con la neoplasia primitiva^{3,9}. Esperienze sull'uso della chemioipertermia intraoperatoria adiuvante non associata a peritonectomia sono sporadiche e poco numerose^{10,11}. Nel convincimento che casistiche ragionate, anche se solo relativamente ampie, siano comunque utili per identificare i pro e i contro di ogni procedura, presentiamo la nostra esperienza nell'uso della chemio-

pertermia adiuvante in pazienti con neoplasie a rischio di carcinosi peritoneale.

Materiali e metodi

Dal dicembre 2003 al giugno 2008, 142 pazienti con diagnosi di carcinosi peritoneale da neoplasia di varia origine, ricoverati presso l'Azienda Unità Sanitaria Locale di Bologna, UO di Chirurgia Generale, PO di Bentivoglio, sono stati sottoposti a HIPEC. In 129 pazienti la procedura ha previsto una peritonectomia e una citoriduzione maggiore associata alla HIPEC, mentre in 13 si è proceduto alla sola resezione della neoplasia primitiva con HIPEC adiuvante. In quest'ultimo gruppo, 9 pazienti (M/F = 4/5) erano affetti da neoplasia coloretale (Tab.I). L'età media dei pazienti è risultata di 55 aa (range: 38-72), con performance status medio sec. Karnofsky di 92

(range: 80-100). Le sedi delle lesioni primitive sono elencate nella Tabella I. Abbiamo considerato, in accordo con la letteratura, come pazienti a "rischio", quelli con citologia positiva, con minima carcinosi peritoneale resecabile durante l'asportazione della neoplasia primitiva, con metastasi sincrone all'ovaio e con neoplasia affiorante alla sierosa (pT4) (Tab.II). Tutti i pazienti che rientrassero nei criteri di inclusione previsti hanno firmato un consenso informato specifico.

Dopo la resezione della neoplasia primitiva secondo la tecnica usuale è stato eseguita l'HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy) adottando il metodo ad addome "chiuso". Sono stati posizionati 5 tubi di drenaggio nella cavità addominale: 2 d'ingresso a destra e 3 di uscita a sinistra, collegati mediante raccordi a un circuito di circolazione extracorporea. I tubi di drenaggio sono stati quindi connessi a un sistema integrato multifunzione, ovvero il sistema "Performer-LRT" (RanD-Medtronic, Mirandola - Italia), che permette il controllo computerizzato dei flussi in funzione dei livelli di perfusione. Tale apparecchiatura riscalda il perfusato, che secondo il nostro schema di trattamento prevede cisplatino 25 mg/m²/l, mitomicina C 3,3 mg/m²/l a circa 42,5 °C, assicurando un flusso medio di circa 800 ml/min in maniera da ottenere una buona omogeneità delle temperature intraperitoneali per 60 minuti. L'assistenza postoperatoria in tali pazienti ha previsto il ricovero in terapia intensiva per almeno 72 ore, con infusione nelle prime 24 ore di 4-5 litri di liquidi, per prevenzione della necrosi tubulare acuta, e un supporto nutrizionale adeguato con nu-



The treatment of patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis is still debated since the absence of peritoneal disease synchronous with the primitive cancer makes the application of aggressive treatments less obvious. In this subset of patients hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), after the resection of the primitive cancer, may improve long-term survival. Over the period from December 2003 to June 2008 142 patients affected by different kinds of cancers underwent HIPEC in the surgical division of Bentivoglio Hospital, A.U.S.L. Bologna. In 13 patients HIPEC was combined only with the resection of the primitive cancer and no major cytoreductive surgery was performed. Nine of these 13 patients were affected by colorectal cancer and at high risk of developing carcinomatosis. The average surgical time was 420 min (range: 300-510). No intraoperative complications occurred, but 3 cases of postoperative morbidity were reported; only 1 of these was a major complication. At an average follow-up of 22 months 1 patient with a liver metastasis died of complications unrelated to progression of the disease, 1 patient had a lymph node relapse and is currently on systemic chemotherapy, while the remaining 7 patients are alive and free from peritoneal disease.

Key words: colorectal cancer, hyperthermic intraperitoneal chemotherapy

Chir Ital 2008; 60, 6: 825-830

Tab. I. Sedi delle neoplasie nel gruppo trattato con sola HIPEC adiuvante.

Sede della lesione	Numero pazienti	Percentuale
Colon destro	3	33,3%
Colon trasverso	1	11,1%
Colon discendente	1	11,1%
Sigma e giunzione retto-sigma	4	44,4%

Tab. II. Criteri d'inclusione dei pazienti al trattamento con HIPEC adiuvante.

Criterio d'inclusione	Numero casi (percentuale)
Metastasi ovarica sincrona	1
Carcinosi peritoneale localizzata asportata con la neoplasia primitiva	2
Esame citologico positivo	6
Tumore affiorante (T4)	7

Tab. III. Tossicità rilevata: grading system WHO.

Tossicità	G1	G2	G3	G4
Ematologica	5 pz (55,5%)	0	1 pz (11,1%)	0
Renale	0	1 pz (11,1%)	0	0

Tossicità ematologica

G1: Hb 9,5-10,9 g/dl, WBC/mm³ 4000-3000, PLT 75-99;

G2: Hb 8,0-9,49 g/dl, WBC/mm³ 2999-2000, PLT 50-74;

G3: Hb 6,5-7,9 g/dl, WBC/mm³ 1999-1000, PLT 50-74;

G4: Hb < 6,5 g/dl, WBC/mm³ < 1000, PLT < 25.

Tossicità renale

G1: creatinina 2,1-4 (mg/dl); edema periferico: minore; ematuria: microscopica; perfusione: 20-35 ml/h.

G2: creatinina 4,1-8 (mg/dl); edema periferico: severo; ematuria: macroscopica; perfusione: 10-20 ml/h.

G3: creatinina 8,1-16 (mg/dl); edema periferico: compressione sintomatica vascolare o nervosa; ematuria: microscopica + coaguli; perfusione: 5-10 ml/h.

G4: creatinina > 16 (mg/dl); edema periferico: ischemia tissutale; ematuria: macroscopica con ostruzione; perfusione: ≤ 5 ml/h.

Tab. IV. Stadiazione delle neoplasie.

Stadiazione	Pazienti
pT4N0M0	4
pT4N1M0	2
pT4N1M1	1
pT3N0M0	1
pT3N1M0	1

trizione parenterale totale (NPT) ipercalorica a causa dell'elevato e prolungato catabolismo. Per la valutazione di morbilità e tossicità sono stati presi in considerazione gli eventi accaduti entro il 30° giorno postoperatorio, in accordo con i criteri WHO.

Risultati

La durata media dell'intervento chirurgico è stata di 420 min (range: 300-510 min). Il PCI medio riscontrato alla laparotomia è stato di 4,2. Tutti i pazienti sono stati sottoposti a emicolectomia destra, sinistra e/o resezione anteriore del retto, a seconda della localizzazione del tumore; inoltre sono state eseguite anche 3 isteroannesectomie, 1 resezione di un'ansa ileale infiltrata da neoplasia e 3 ileostomie di protezione. In tutti i pazienti si è ottenuta una citoriduzione completa (CC-0).

Non si sono osservate complicanze intra- e postoperatorie di tipo "chirurgico", mentre la morbilità di tipo "medico" è stata rappresentata da un'insufficienza renale di grado moderato, legata a tossicità da cisplatino; un lieve incremento della bilirubinemia indiretta, legato a un'emolisi intravascolare; e un quadro di importante dermatite da candidosi mucocutanea perineogenitale e atonia vescicale postoperatoria.

La Tabella III illustra la tossicità d'organo correlata al trattamento riscontrata nei pazienti. La degenza media postoperatoria è stata di 21 giorni (range: 14-38). La stadiazione delle neoplasie è descritta nella Tabella IV. È stato possibile eseguire il follow up in tutti i 9 pazienti. Questo è durato media-

mente 22 mesi (range: 1-44): 7 pazienti erano vivi e liberi da malattia, 1 paziente presentava ripresa di malattia a livello dei linfonodi interaortocavali, e attualmente sta eseguendo chemioterapia sistemica postoperatoria, 1 paziente affetto da metastasi epatica era stato sottoposto a chemioterapia sistemica ed è deceduto nel postoperatorio di una resezione epatica eseguita in un altro Centro per rimuovere la metastasi.

Discussione

Un'attenta revisione della letteratura ci permette di trovare numerose casistiche in cui il trattamento con chemioipertermia associata alla peritonectomia per la carcinosi peritoneale di varia origine mostrava risultati incoraggianti. Pestieau e Sugarbaker, su una serie di 99 casi di carcinosi colica, fornivano una sopravvivenza a 5 anni del 30%, con sopravvivenza mediana di 24 mesi dopo citoriduzione completa². Il Netherlands Cancer Institute eseguì il primo studio randomizzato di fase III confrontando il trattamento "tradizionale" con quello integrato su 105 pazienti. I risultati, a un follow-up mediano di 21,6 mesi, mostravano una sopravvivenza mediana di 12,6 mesi nel gruppo di controllo (chirurgia + chemioterapia sistemica) vs 22,4 (chirurgia con HIPEC + chemioterapia sistemica) mesi nel braccio sperimentale. Alla luce dei risultati ottenuti non veniva considerato etico continuare la sperimentazione¹². Nel 2004 venne pubblicato uno studio retrospettivo multicentrico internazionale che analizzava i risultati ottenuti da 28 diverse Istituzioni su 506 pazienti: il follow-up mediano fu di 53 mesi; la morbilità e la mortalità furono, rispettivamente, 22,9 e 4%; la sopravvivenza mediana fu di 19,2 mesi, con una sopravvivenza attuariale a 3 anni e 5 anni rispettivamente del 39 e 19%. Valutando i soli pazienti con citoriduzione completa (CC-0), la sopravvivenza mediana salì a 32,4 mesi e quella attuariale a 3 e 5 anni, rispettivamente, al 47 e 31%¹³. Verwaal et al, nel 2005, su una serie di 117 pazienti trattati con HIPEC per carcinosi colica, rilevarono una mediana di sopravvivenza di 42,9 mesi dopo citoriduzione completa¹⁴. Lo studio italiano SITILLO, del 2006, su 120 pazienti ha fornito dati di sopravvivenza a 3 anni del 33,5% nei casi di citoriduzione completa¹.

Meno rappresentata è invece la letteratura riguardante l'uso esclusivo della chemioipertermia adiuvante intraperitoneale senza peritonectomia nei pazienti affetti da cancro coloretale "a rischio" carcinosi. Si tratta evidentemente di neoplasie non tanto avanzate da interessare il peritoneo e quindi da richiedere estesi interventi di peritonectomia e citoriduzione, ma comunque potenzialmente inclini a una diffusione locale di malattia. L'uso dell'HIPEC adiuvante non associato a peritonectomia nei tumori coloretali di questo tipo sembra sia efficace nel controllo locale della malattia. Infatti, già nel 1991 Fujimoto et al sottoposero a HIPEC dopo resezione del tumore primitivo 14 pazienti. Quando compararono questo gruppo con uno di controllo, l'incidenza di recidiva risultava migliorare significativamente. Inoltre, prima dell'HIPEC vi era una citologia positiva in 6 pazienti,

mentre dopo il trattamento nessun paziente risultava positivo all'esame citologico¹⁰.

Takahashi et al sottoposero a HIPEC un gruppo di 27 pazienti sottoposti a resezione del retto per neoplasia tipo Dukes C, confrontando l'outcome di questi pazienti rispetto a un gruppo controllo. Il confronto dimostrò una diminuzione dell'incidenza della recidiva locale nel gruppo in studio (11,1%) rispetto al gruppo controllo (37,1%) mentre non vi era differenza nei due gruppi per quel che riguarda le metastasi a distanza. L'unico inconveniente segnalato nel gruppo dei casi fu un'enorme quantità di essudato dalla cavità pelvica¹¹.

Nel tentativo di sottoporre a chemioipertermia solo pazienti con neoplasia realmente a rischio di carcinosi si è cercato di individuare quali fossero i parametri che pongono una neoplasia a rischio di carcinosi peritoneale. In un recente studio prospettico, Elias et al hanno analizzato l'impatto che un second look chirurgico dopo 12 mesi aveva nella diagnosi e quindi nel trattamento precoce di pazienti operati di cancro coloretale ad alto rischio di sviluppare carcinosi. In questo studio venivano considerati a rischio i pazienti con carcinosi peritoneale minima associata al tumore primitivo, con metastasi ovariche sincrone e con tumore perforato. I risultati dello studio mettevano in evidenza che il second look in pazienti selezionati aveva permesso una diagnosi precoce e quindi un trattamento possibile nel 55% dei casi. In particolare, questa metodica risultava utile soprattutto per le prime due categorie di pazienti, mentre per i pa-

zienti con neoplasie perforate gli Autori concludevano che il second look era poco utile in quanto questo sottogruppo risultava avere una storia naturale diversa, con un alto rischio di metastasi ematogene associato alla carcinosi peritoneale¹⁵.

In accordo con altri Autori³ abbiamo considerato nel gruppo di pazienti a rischio di carcinosi da trattare con HIPEC adiuvante anche quelli con citologia positiva e con neoplasia affiorante (pT4), indipendentemente dall'interessamento linfonodale. In effetti, al contrario di quanto proposto da Takahashi et al¹¹, lo stadio linfonodale non è stato un fattore discriminante per l'arruolamento dei nostri pazienti. Abbiamo ritenuto, infatti, che la presenza di neoplasia affiorante fosse di per sé una condizione che poteva favorire l'essfoliazione e quindi l'impianto di cellule neoplastiche nel perito-

neo. A conferma di ciò, è utile notare che su 7 pazienti pT4, 4 avevano citologico francamente positivo, 1 dubbio e solo 2 negativo.

Per quel che riguarda l'outcome di questi pazienti, possiamo affermare che i nostri risultati sono del tutto in linea con quelli riportati dalla letteratura, con una percentuale di recidiva locoregionale dell'11% (1 paziente), mentre i restanti 7 (77,7% del gruppo totale) sottoposti a controlli serrati non hanno mostrato alcun segno di recidiva e sono attualmente liberi da malattia.

Conclusioni

La possibilità di individuare classi di pazienti affetti da neoplasia coloretale a "rischio" carcinosi, rappresenta un'interessante strategia per tentare, mediante l'HI-

PEC adiuvante, una prevenzione della recidiva peritoneale. Chiaramente sono trattamenti pesanti sia per il paziente, che dovrà affrontare un rischio di morbilità e addirittura mortalità postoperatoria che non affronterebbe se sottoposto a chirurgia "tradizionale", sia dal punto di vista organizzativo, in quanto per avere risultati ottimali risulta fondamentale l'accurata selezione dei pazienti, che è possibile solo se vi è una stretta collaborazione interdisciplinare tra chirurgo, oncologo e anatomopatologo.

La nostra esperienza preliminare comunque conferma i buoni risultati riportati in letteratura. Possiamo affermare che la HIPEC adiuvante è una metodica fondata su un razionale ben solido. A nostro avviso sono necessari studi caso-controllo multicentrici che potranno confermare la validità di questa applicazione.

Bibliografia

1. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, Virzi S, Giannarelli D, Perri P, Pilati PL, Vaira M, Di Filippo S, Garofalo A. 120 peritoneal carcinomatoses from colorectal cancer treated with peritonectomy and intra-abdominal chemohyperthermia: a S.I.T.I.L.O. multicentric study. *In Vivo* 2006; 20:747-50.

2. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis. *Dis Colon Rectum* 2000; 40:1341-8.

3. Cellen Wp, Hesse U, de Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment

of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000; 87:1006-15.

4. Zoetmulder FA. Cancer cell seeding during abdominal surgery: experimental studies. In: Sugarbaker PH, ed. *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston: Kluwer Academic; 1996:155-62.

5. Sweitzer KL, Nathanson SD, Nelson LT, Zachary C. Irrigation does not dislodge or destroy tumor cells adherent to the tumor bed. *J Surg Oncol* 1993; 53:184-90.

6. Jacquet P, Elias D, Sugarbaker P. L'implantation tumorale dans les sites de cicatrizzazione apres chirurgie des cancers digestifs. *J Chir (Paris)* 1996; 133:175-82.

7. Willett C, Tepper JE, Cohen A, Orlow E, Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol* 1985; 3:379-84.

8. Slanetz CA. The effect of inadvertent intraoperative perforation on survival and recurrence in colorectal cancer. *Dis Colon Rectum* 1984; 27:792-7.

9. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum* 1991; 34:723-7.

10. Fujimoto S, Takahashi M, Endoh F, Shrestha RD, Kokubun M, Takai M, Okui K. A clinical pilot study combining sur-

gery with intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy to prevent the local recurrence of rectal cancer. *Ann Surg* 1991; 213:43-7.

11. Takahashi M, Fujimoto S, Kobayashi K, Mutou T, Kure M, Masaoka H, Shimanskaya RB, Takay M, Endoh F, Ohkubo H. Clinical outcome of intraoperative pelvic hyperthermochemotherapy for patients with Dukes' C rectal cancer. *Int J Hyperthermia* 1994; 10:749-54.

12. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FAN. 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.

13. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaillere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcino-

matosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004; 22:3284-92.

14. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005; 12: 65-71.

15. Elias, D, Goere D, Di Pietrantonio D, Boige V, Malka D, Kohneh-Shahri N, Dromain C, Ducreux M. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2008; 247:445-50.