

# **Criteria di appropriatezza clinica ed organizzativa nella diagnosi, terapia e follow-up delle carcinosi peritoneali**

*Coordinatore:* Alfredo Garofalo

F. Carboni, A. Di Giorgio, L. Di Lauro, A. Fagotti, O. Federici, C. Garufi, F. Graziano, G.C. Paoletti, E. Pescarmona, G. Scambia, M. Valle, P. Vici, M. Zeuli

## INDICE

<b>1. Parte generale</b>	<i>Pagina 227</i>
1.1 Introduzione	<i>Pagina 227</i>
1.2 Epidemiologia	<i>Pagina 227</i>
1.3 Meccanismi di diffusione intracelomatica delle cellule neoplastiche	<i>Pagina 228</i>
1.4 Quadri clinici	<i>Pagina 229</i>
1.5 Iter diagnostico/stadiazione	<i>Pagina 229</i>
1.6 Anatomia patologica e immunoistochimica diagnostica	<i>Pagina 232</i>
1.7 Trattamento: l'intervento di peritonectomia	<i>Pagina 234</i>
1.8 HIPEC: razionale e tecnica	<i>Pagina 238</i>
1.9 Farmacodinamica della HIPEC	<i>Pagina 240</i>
<b>2. Parte speciale</b>	<i>Pagina 242</i>
2.1 Mesotelioma peritoneale	<i>Pagina 242</i>
2.2 Pseudomixoma peritonei - ADC mucinoso dell'appendice	<i>Pagina 243</i>
2.3 Carcinosi da carcinoma del colon	<i>Pagina 244</i>
2.4 Carcinosi da carcinoma dell'ovaio	<i>Pagina 245</i>
2.5 Carcinosi da carcinoma dello stomaco	<i>Pagina 247</i>
2.6 Il trattamento palliativo dell'ascite neoplastica resistente a terapia	<i>Pagina 249</i>
<b>3. Appendice</b>	<i>Pagina 250</i>
3.1 Requisiti minimi strutturali e di risorse umane richiesti ai centri dedicati alla diagnosi e trattamento delle carcinosi peritoneali	<i>Pagina 250</i>
<b>4. Bibliografia</b>	<i>Pagina 251</i>

# 1. Parte generale

## 1.1 Introduzione

Nel 1968 R.T.L. Long presentava la sua esperienza su 17 pazienti con un particolare quadro clinico che all'apparenza sembrava "una condizione di gran lunga incurabile", ma che poi "raramente dimostrava attitudini invasive". Si trattava di carcinosi peritoneali di origine ovarica ed appendicolare che, trattate con interventi chirurgici ripetuti in associazione con agenti alchilanti, mostravano un sensibile incremento della sopravvivenza. Negli anni successivi le intuizioni di Long sugli interventi reiterati venivano riprese da alcuni Autori, mentre altri preferivano approcci diversi, con chemioterapia sistemica, chemioterapia intraperitoneale o radioterapia adiuvante, il tutto però nell'ottica dominante della palliazione. Nella seconda metà degli anni '80 Paul Sugarbaker pubblicava una serie di lavori che avrebbero impresso all'argomento un vero cambio di paradigma, basato su due concetti principali:

- 1) esiste una particolare categoria di carcinosi peritoneali derivate da tumori a basso grado di malignità, con scarsa attitudine all'infiltrazione in profondità e scarse capacità invasive. Il comportamento biologico è molto simile alla sindrome dello Pseudomixoma peritonei, che origina da diverse patologie a comportamento non strettamente maligno, quali il cistoadenoma mucinoso appendicolare e ovarico
- 2) queste carcinosi sono curabili con risultati sorprendenti se aggredite con una terapia multimodale costituita da:
  - a) intervento di citoriduzione eseguito per piani di dissezione esterni al peritoneo e quindi in territorio sano, denominato peritonectomia
  - b) chemioterapia intraperitoneale precoce e differita per distruggere le piccole quantità di cellule neoplastiche residue sulle superfici intraddominali con diametro individuale inferiore ai 2,5 mm.

Al progredire delle esperienze sulle carcinosi peritoneali da carcinomi a bassa malignità venivano nel frattempo ad associarsi i primi studi su quelle a provenienza colica: risultava evidente trattarsi di tumori diversi, questa volta infiltranti e a comportamento biologico completamente difforme, la cui storia naturale prevedeva una sopravvivenza mediana di 5,2 mesi, come dimostrato nel 2000 dallo studio francese EVOCAPE 1.

Nel 2003 Zoetmulder, del Netherlands Cancer Institute, pubblicava uno studio randomizzato su 105 malati con carcinosi peritoneale da carcinoma del colon, suddivisi in due bracci: nel primo i pazienti venivano trattati con peritonectomia e chemioipertermia, nel secondo con qualsiasi altro trattamento, ottenendo nel braccio sperimentale una sopravvivenza mediana di 22,3 mesi con una differenza tanto significativa tra i due bracci da richiedere la chiusura anticipata dello studio perché non ritenuto più eticamente accettabile.

## 1.2 Epidemiologia

Comunemente, la carcinosi peritoneale rappresenta l'evoluzione locale o distrettuale di un carcinoma originato in un viscere contenuto nell'addome. A volte sincrona, la comparsa di una carcinosi peritoneale più frequentemente si verifica come recidiva o progressione di malattia dopo un precedente trattamento del tumore primitivo. Gli organi coinvolti da un tumore primitivo in grado di sviluppare carcinosi peritoneale sono, in ordine decrescente di incidenza, il colon-retto, lo stomaco e l'ovaio. Meno frequentemente la presenza di una carcinosi peritoneale è correlata ad altre neoplasie intra-addominali, quali quelle ad origine dall'utero, dal pancreas, dalle vie urinarie e dalle vie biliari. Decisamente più rari sono i tumori che originano

primitivamente dal peritoneo stesso, quali il mesotelioma e il carcinoma peritoneale. Eccezionali sono, infine, le carcinosi peritoneali derivanti da neoplasie extra-addominali (mammella, polmone, metastasi peritoneali da melanoma). In Italia, l'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRTUM) raccoglie i dati relativi all'incidenza, alla prevalenza ed alla mortalità dei tumori nelle regioni detentrici di un registro tumori, che nel loro insieme rappresentano circa il 34% della popolazione totale.

Sebbene non esistano dati epidemiologici specifici riguardanti la carcinosi peritoneale, i consuntivi desumibili dalle attività dell'AIRTUM e dai reports della letteratura relativa all'epidemiologia dei tumori nel mondo occidentale consentono alcune considerazioni. In Italia negli ultimi 40 anni si è verificata una significativa variazione del tasso di mortalità generale per tumore; se infatti nel 1970 questo tasso corrispondeva al 75% dell'incidenza globale della patologia neoplastica all'interno della popolazione italiana, nel 2010 si è ridotto al 47%, a fronte di un aumento di incidenza globale della patologia tumorale del 25% nello stesso periodo. Questi dati si correlano ad un significativo miglioramento nella cura dei tumori come conseguenza dell'evoluzione dei trattamenti e della ricerca in campo oncologico. In questo contesto, pur se in maniera indiretta e attraverso deduzioni dai dati generali, è possibile costruire un quadro sufficientemente attendibile riguardo gli aspetti generali dell'epidemiologia delle carcinosi peritoneali. In particolare, come prima osservazione, tenendo conto della incidenza delle neoplasie principalmente correlate alla carcinosi, e cioè in ordine decrescente cancro colo-rettale, cancro gastrico e carcinoma ovarico, si evidenzia che la frequenza della carcinosi peritoneale è inversamente proporzionale alla incidenza di ognuna di queste forme neoplastiche. Per quanto concerne il carcinoma colo-rettale, a fronte di un'incidenza in Italia di 38.000 nuovi casi/anno, si registra un tasso di mortalità complessiva del 33% (12.600 decessi/anno). Sulla base dei dati della letteratura riguardante il mondo occidentale, si desume che circa il 15% dei pazienti presenta una carcinosi peritoneale ab initio e che nel 35% dei pazienti che muoiono per una recidiva, essa appare confinata esclusivamente alla cavità peritoneale. Rapportando questi dati alla realtà italiana, si può affermare con buona approssimazione che ogni anno sono diagnosticati circa 5.700 nuovi casi di carcinosi peritoneale da carcinoma colo-rettale e che 4.400 decessi esclusivamente per questa forma di diffusione. In definitiva l'11,5% di coloro che si ammalano di carcinoma colo-rettale muore in seguito alla sola carcinosi peritoneale.

Per quanto riguarda il carcinoma gastrico, la cui incidenza nel nostro paese è di circa 17.000 nuovi casi/anno, con un tasso di mortalità pari a circa il 60% (10.897 pazienti), i numeri riguardanti l'incidenza di carcinosi peritoneale sono ancora più eclatanti. Il 10-20% dei pazienti sottoposti a chirurgia con intento curativo per tale patologia presenta al momento dell'intervento una diffusione peritoneale, che raggiunge il 40% se si considerano anche i casi considerati non suscettibili di trattamento radicale. Nonostante la chirurgia radicale, il 20-50% dei pazienti operati svilupperà nel corso del follow-up una carcinosi peritoneale. Globalmente la sola carcinosi peritoneale è direttamente responsabile di circa il 30% dei decessi. In termini generali, pur in assenza di dati statistici uniformi, si può valutare che in Italia possano essere diagnosticati circa 3.200-3.500 nuovi casi di carcinosi peritoneale di origine gastrica, mentre il numero di decessi correlati esclusivamente a questa condizione corrisponde a circa 3.100 casi, e cioè al 30% di tutti i decessi per carcinoma gastrico per anno. Una più spiccata tendenza alla diffusione peritoneale rispetto alle due primitività finora trattate è tipica dei tumori epi-

teliali dell'ovaio, i quali mostrano una incidenza di 4.400 nuovi casi/anno in Italia, con una mortalità del 67,7% (2.955 decessi nel 2006). Tale sconcertante quadro prognostico riflette la precoce e spiccata propensione di questo tumore a diffondersi al peritoneo in oltre l'82% dei casi, pari in Italia a circa 3.600 casi annui. Questo quadro clinico, molto più che le metastasi a distanza, condiziona la prognosi, provocando oltre l'80% dei decessi (2.364 pazienti/anno). Quindi, ogni anno, rispetto ai nuovi casi diagnosticati, il 54% delle pazienti affette da carcinoma ovarico muore esclusivamente per carcinosi peritoneale. Il dato appare in assoluto peggiore rispetto a quelli relativi a colon retto e stomaco, ma deve tener conto della differente storia clinica della malattia. Se infatti è vero che un maggior numero di pazienti muore di carcinosi peritoneale nel carcinoma ovarico piuttosto che in quello coloretale o gastrico, è anche vero che la diffusione peritoneale rappresenta un evento molto più frequente e precoce per quella patologia che per queste ultime, e che quindi in questo caso i dati relativi alla mortalità non rispecchiano la reale curabilità della malattia.

Altre neoplasie, la cui incidenza risulta abbastanza elevata nel nostro paese, possono occasionalmente dare luogo a quadri di carcinosi peritoneale, quali i carcinomi dell'endometrio, della cervice uterina, della mammella, uroteliali, del pancreas e delle vie biliari, del polmone e melanomi. Dati specifici relativi alla incidenza di carcinosi peritoneali connesse con queste patologie non sono rilevabili né desumibili.

Un cenno a parte meritano quelle neoplasie che originano direttamente dal peritoneo, quali i mesoteliomi ed i carcinomi primitivi del peritoneo. Queste forme neoplastiche rappresentano nel complesso una patologia rara, con un'incidenza in Italia variabile da 0,1 a 6,4 casi /100.000 abitanti/anno; nei prossimi 20 anni, secondo il Registro Tumori Italiano, si prevede una tendenza all'aumento fino a valori di circa 1.000 nuovi casi l'anno. Lo pseudomixoma peritoneale è una forma di carcinosi peritoneale originata prevalentemente da un tumore dell'appendice e caratterizzata dalla sovrabbondante produzione di mucina che si accumula nel cavo peritoneale sia libera sia in forma di impianti parietali e viscerali. La sua incidenza è di circa 1-2 nuovi casi/anno per milione di abitanti, e presenta un decorso meno aggressivo rispetto alle altre forme di carcinosi peritoneale con una sopravvivenza a 10 anni nell'ordine del 70%, quando venga effettuato un trattamento di citoriduzione ottimale associato alla HIPEC.

Sulla base della disamina complessiva di questi dati si può ragionevolmente dedurre che ogni anno il Sistema Sanitario Nazionale italiano si debba confrontare con il problema del trattamento di circa 25.000 casi di carcinosi peritoneale di varia origine.

### 1.3 Meccanismi di diffusione intracelomatica delle cellule neoplastiche

La carcinosi peritoneale viene definita come la diffusione e l'impianto di cellule neoplastiche nella cavità peritoneale risultante in accumuli di tessuto tumorale che coinvolgono il peritoneo parietale, pelvico e diaframmatico e la superficie di rivestimento degli organi contenuti nella cavità addominale.

La teoria dell'inefficienza metastatica proposta da Weiss, si basa su osservazioni che risalgono all'inizio del secolo scorso e che descrivono la "fuga" delle cellule neoplastiche per via linfatica o ematogena come processo di estrema complessità: la cellula deve essere in grado di guadagnare l'accesso al sistema linfatico o venoso, sopravvivere al suo interno, riuscire a "fermarsi" ed a prendere rapporto con la superficie endoteliale e migrare nel sito di arrivo, dove sarà poi necessario trovare un microambiente adatto alla sua sopravvivenza e più ancora alla sua proliferazione.

La carcinosi peritoneale segue logiche e comportamenti diversi: ha inizio con

l'essfoliazione e la caduta di cellule neoplastiche dalla parete infiltrata di un viscere, evento che può essere spontaneo o iatrogeno, nel corso di manipolazioni a scopo diagnostico o terapeutico; in questa evenienza la "spremitura" del tumore e le perdite di sangue e di linfa dal territorio neoplastico possono produrre la liberazione di cellule cancerose in addome virtualmente pronte all'impianto peritoneale. L'impianto risulta molto più agevole sulle superfici cruentate, così come la proliferazione viene facilitata dalla produzione di mediatori dell'infiammazione coinvolti nel processo fisiologico di guarigione delle ferite. In definitiva, se la metastatizzazione a distanza è prerogativa di cellule tumorali ad elevata specializzazione in senso invasivo, la carcinosi peritoneale non va ricompresa in questo tipo di evento ma definita come "diffusione" della neoplasia lungo le sierose peritoneali, con meccanismi di fuga, impianto e proliferazione completamente diversi.

La sequenza di eventi che portano alla carcinosi peritoneale è oggi considerata indipendente da quella della metastatizzazione ematogena: infatti, mentre le cellule con spiccata tendenza a dare metastasi a distanza, quando instillate in peritoneo, sono in grado di produrre carcinosi, lo stesso non accade per le popolazioni cellulari neoplastiche a tropismo peritoneale le quali, anche se iniettate nella milza, raramente danno luogo a metastasi epatiche. È verosimile quindi che alcuni tumori siano capaci di produrre carcinosi peritoneale, pur possedendo scarsa attitudine alla metastatizzazione a distanza. Alcuni studi sembrano suffragare l'ipotesi che l'impianto peritoneale sia possibile anche senza una vera e propria aggressione da parte della cellula neoplastica: infatti la diffusione intraperitoneale sfrutta meccanismi fisiologici peculiari di questa regione, primo fra tutti il riassorbimento del fluido peritoneale attraverso i milky-spots nel sistema circolatorio extravascolare. I milky-spots (figura 1), già descritti da Virchow alla metà del XIX secolo, sono organuli peritoneali a forma di canestro dotati di piccoli pori presenti soprattutto nella radice mesenteriale e nell'omento; gli stomata, sono invece orifici più grandi posizionati sulla superficie diaframmatica che mettono in comunicazione la cavità peritoneale con le lacune linfatiche sub mesoteliali, dove i linfatici aggettano a pieno canale; per la via dei milky spots e degli stomata, leucociti e macrofagi possono migrare nella cavità peritoneale nel corso di processi infiammatori e fluidi peritoneali vengono continuamente riassorbiti nel torrente linfatico.

Attraverso dette strutture, le cellule neoplastiche possono venire passivamente trasportate oltre la membrana basale, negli spazi submesoteliali (figure 2 e 3): la carcinosi peritoneale, quindi, non deriva sempre dall'aggressione della membrana da parte di elementi con caratteristiche di invasività parti-

Figura 1.

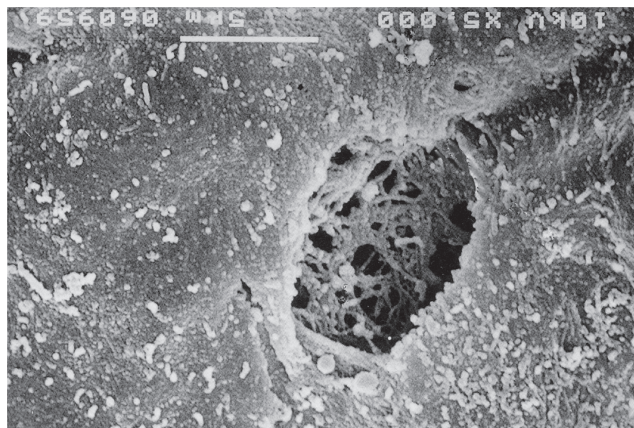


Figura 2.

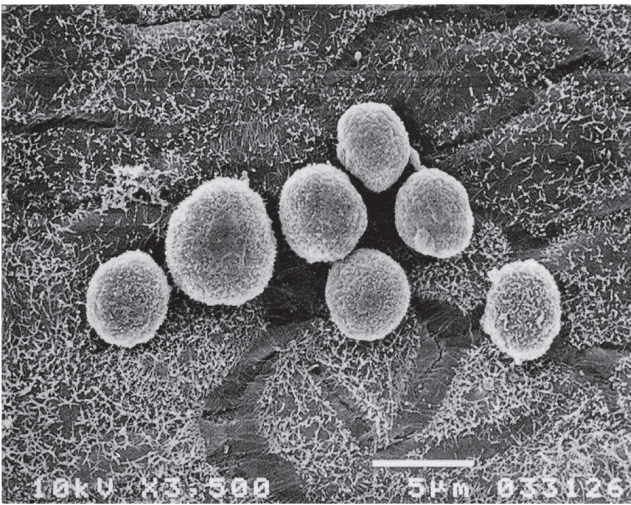
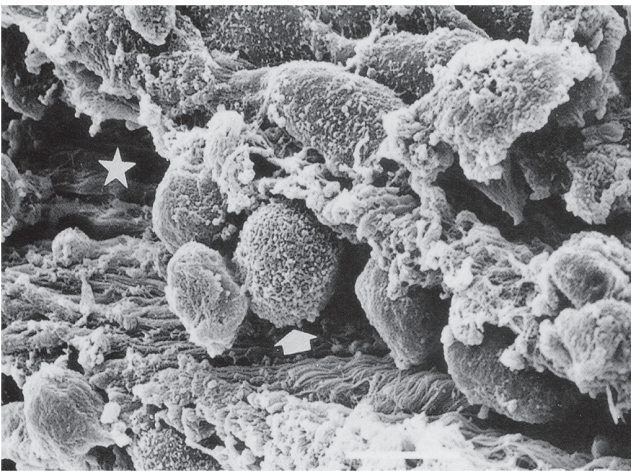


Figura 3.



colarmente spiccate, ma anche dal passaggio di cellule neoplastiche attraverso strutture fisiologiche che ne consentono l'attecchimento anche in caso di tumori benigni, quali l'adenoma mucinoso appendicolare.

Da ciò deriva che nei casi in cui la cellula neoplastica sia incapace di aggressione diretta, l'invasione peritoneale si determina in dipendenza del numero e della diffusione dei milky-spots, della forza di gravità e dei movimenti peristaltici intestinali che dislocano le cellule stesse lungo linee di fuga: con questo meccanismo si spiegano le aggregazioni tipiche nello scavo del Douglas, nella retro cavità degli epiploon e sulla superficie diaframmatica.

Poiché queste forze sono costanti e la concentrazione relativa degli stomata non si modifica da individuo ad individuo, le carcinosi che originano da neoplasie a bassa aggressività biologica si caratterizzano per una diffusione regolare, detta "redistribuzione": questa, nelle fasi precoci coinvolge il grande omento, la pelvi e il peritoneo sottodiaframmatico destro, per poi diventare ubiquitaria, ma con impianti superficiali che a lungo risparmiano le superfici sierose mobili e prive di milky-spots del piccolo intestino. In tali casi è verosimile che il peritoneo sia, oltre che la sede, anche "l'ultimo margine" della neoplasia e che l'asportazione di esso possa coincidere con la rimozione totale della malattia.

## 1.4 Quadri clinici

La sintomatologia spesso è tardiva, legata alla diffusione intra-peritoneale di malattia: molti di questi casi sono caratterizzati da un quadro clinico ingra- vescente con presenza di ascite, aumento volumetrico dell'addome e del peso corporeo, dolori addominali diffusi con (sub)occlusione, difficoltà respi- ratorie, astenia, cachessia.

La più frequente e precoce conseguenza della carcinosi peritoneale è l'ascite neoplastica, rappresentata da un abnorme aumento del liquido endoperito- neale, fino a raggiungere quantità di 8-10 litri, nel cui contesto galleggiano milioni di cellule tumorali.

Questa condizione è sostenuta fondamentalmente da due fattori:

- dalla iperproduzione di liquido da parte delle cellule peritoneali stimulate dalla presenza dagli impianti carcinomatosi
- dalla produzione di siero e mucina da parte delle cellule neoplastiche.

Il progressivo aumento degli impianti carcinomatosi e dell'ascite comporta l'aumento della pressione endoaddominale, dovuta alla progressiva occu- pazione di spazio da parte delle masse di carcinosi e dalla presenza del- l'ascite: i visceri endoaddominali vengono compressi, gli emidiaframmi si sollevano, compare la dispnea da espansione polmonare difficoltosa.

L'infiltrazione dei meseri e del tubo digerente con lesioni a tipo nodulare (con stenosi del viscere) o a colata (con compressione del viscere e retrazione dei meseri), porta spesso alla comparsa di occlusione intestinale, che è spesso il quadro terminale di questi malati.

In caso di neoplasie invasive ed infiltranti, i sintomi occlusivi si manifestano con maggiore velocità e gravità.

Il mancato transito del contenuto intestinale provoca vomito, distensione ad- dominale, dolori crampiformi, disidratazione con successiva contrazione delle diuresi e comparsa di insufficienza renale. L'ulteriore aumento della pres- sione endoaddominale dovuto al versamento ascitico può associarsi a ver- samento pleurico da stasi o da infiltrazione neoplastica dei diaframmi, con conseguente passaggio di cellule neoplastiche attraverso gli stomata presenti in questa regione che causano un versamento pleurico neoplastico e la con- seguente insemminazione pleurica.

Quadri clinici particolari derivano dal comportamento biologico delle varie forme istologiche di malattia:

- sindrome da pseudo mixoma (tumori mucinosi dell'appendice, ma anche in alcuni tumori dell'ovaio e del colon), caratterizzata da un lento e pro- gressivo aumento di volume dell'addome dovuto all'accumulo del ma- teriale mucinoso prodotto dalla neoplasia
- carcinosi con effetto massa da "omental cake", con infiltrazione neo- plastica massiva del grembiule omentale che diventa una enorme tu- mefazione palpabile e irregolare nei quadranti superiori dell'addome
- carcinosi a tappeto da neoplasie dello stomaco, dove la sintomatologia è caratterizzata dalla presenza del tumore primitivo gastrico, con nau- sea e vomito da stenosi pilorica, disfagia da stenosi cardiaca, anemia da emorragie occulte
- carcinosi con esordio a tipo occlusivo ab initio per aderenze neoplasti- che precoci tra anse del tenue, che ne risultano angolate e stenotiche.

## 1.5 Iter diagnostico/stadiazione

### Diagnostica per immagini

La Carcinosi Peritoneale (CP) può essere dimostrata mediante ecografia (US), tomografia computerizzata (TC), risonanza magnetica (RM) e 18F-FDG- PET/CT.

La Ultrasonografia consente un rapido e precoce apprezzamento della pre- senza di ascite e di masse grossolane (omental cake).

La TC consente una valida rappresentazione topografica della cavità peritoneale e una precisa definizione di sede, tipologia ed estensione del processo patologico.

I principali reperti TC di Carcinosi Peritoneale sono: ispessimento focale o diffuso dei foglietti peritoneali, con aspetto scirroso, gelatinoso, reticolare, reticolo-nodulare, a noduli o placche grossolane. Si possono quindi identificare differenti tipi di CP: forme infiltrative, micronodulari (miliari), macronodulari (nodose), con le singole lesioni variabilmente sovrapposte tra loro a seconda dei casi.

Le lesioni nodulari o a placca possono presentare enhancement variabile dopo mdc ev, oppure bassa attenuazione con aspetto similcistico; talvolta mostrano al loro interno depositi calcifici.

Il coinvolgimento mesenterico è spesso di tipo scirroso, con ispessimento della radice ed aspetto raggato e retratto dei singoli foglietti.

A livello del grembiule omentale si riscontrano con una certa frequenza quadri di tipo reticolo-micronodulare, oppure a noduli e/o placche grossolane fino a configurare casi in cui un'estesa e spessa colata di tessuto neoplastico, a densità disomogenea, s'interpone tra la parete addominale e le anse intestinali ("omental cake").

La possibilità di identificare le lesioni nodulari varia in rapporto alla sede anatomica su cui si sviluppano; noduli di piccole dimensioni (< 5 mm) si riconoscono più facilmente sulla superficie di organi come il fegato o la milza.

La visualizzazione delle immagini secondo piani differenti da quello di acquisizione assiale (MPR sagittali, coronali, oblique) può essere d'aiuto nella ricerca di impianti su strutture curvilinee come il diaframma, gli spazi paracoliche, le anse del tenue.

Le anse del tenue e del colon possono essere distorte, tra loro adese, fino a quadri di stenosi ed ileo meccanico.

Il versamento ascitico è presente in oltre il 70% dei casi e può essere libero o saccato. Fluido libero intra-peritoneale può essere dimostrato con TC se in quantità superiore ai 50 cc. Nel compartimento sovra-mesocolico esso si raccoglie inizialmente nello spazio epato-renale e successivamente in sede sub-frenica destra e sinistra. Nel compartimento sottomesocolico, invece, la

sede inizialmente interessata è lo scavo di Douglas (retto-vescicale nel maschio e retto-uterino nella femmina), da cui poi si estende in sede para-vescicale, pre-vescicale e parieto-colica.

Può essere inoltre, visibile, la patologia neoplastica di partenza (in caso di lesione addomino-pelvica non operata). Qualora non sia chiaramente identificabile il tumore primitivo, può essere presa in considerazione l'eventualità della primitività della lesione peritoneale (sarcoma o mesotelioma peritoneale, comunque molto più rari rispetto alla carcinomatosi secondaria) oppure la diffusione per via ematica da focolaio primitivo remoto extra-addominale (es. carcinoma mammario, melanoma).

Nella diagnosi differenziale devono essere considerate alcune patologie non neoplastiche molto rare, che possono causare delle lesioni peritoneali simili alla CP: peritonite tubercolare, panniculite mesenterica, leiomiomatosi peritoneale disseminata, ematopoiesi extramidollare.

Lo PMP (Pseudomixoma peritoneale) può svilupparsi vicino alla lesione di partenza (forma circoscritta) oppure estendersi a larga parte della superficie peritoneale (forma diffusa).

All'esame TC si osserva tessuto solido disomogeneo, tendenzialmente ipodenso, disposto lungo le fasce peritoneali, generalmente ispessite; si associa spesso versamento ascitico. Come nel caso della CP, anche nel PMP la reazione fibrosa può portare ad aderenze che ostacolano il normale transito intestinale.

La TC può fornire, quindi, un contributo nella valutazione del grado di metastatizzazione e nell'orientare la scelta terapeutica, soprattutto nei casi in cui il reperto di coinvolgimento epatico, cefalo-pancreatico, mesenterico o delle anse sia francamente evidente.

In conclusione, la TC permette un inquadramento della carcinomatosi escludendo dal trattamento quei pazienti che presentano malattia extraregionale; nella valutazione preoperatoria del PCI (Peritoneal Cancer Index) ha una sensibilità dell'88% e una accuratezza del 12%. La valutazione TC è di ausilio ma non confrontabile con la valutazione chirurgica (open o VLS); classificare il PCI TC mediato in categorie basate sull'estensione clinica della carcinomatosi può essere uno strumento utile in fase preoperatoria (*livello di evidenza IB-*

**Tabella 1. Schema delle raccomandazioni in tema di stadiazione**

Livello di evidenza	Forza raccomandazione	
IB	A	La TC nella valutazione preoperatoria del PCI (Peritoneal Cancer Index) ha una sensibilità generale dell'88% e una accuratezza del 12%. La valutazione TC è di ausilio ma non confrontabile con la valutazione diretta (open-vls); classificare il PCI TC mediato in categorie basate sull'estensione clinica della carcinomatosi può essere uno strumento utile in fase preoperatoria.
IIA	B	La più bassa sensibilità alla TC si ha in corrispondenza del piccolo intestino 8-17% e si attesta all'11% per lesioni < di 5mm in tutti i quadranti (2-3). Poiché sottostima in maniera significativa il PCI clinico, il ruolo della TC nella stadiazione - selezione del paziente deve essere quindi valutato attentamente.
IIA	B	In caso TC positiva la specificità in tutte le regioni è del 100% (2-3).
IIA	B	Non esistono evidenze significative per quanto riguarda la RM rispetto alla TC nella valutazione del PCI mediato e nella valutazione dell'indice di citoriduzione raggiungibile.
IIA	B	La metodica PET da sola sottostima la carcinomatosi peritoneale, PET/TC raggiunge il 90% di sensibilità 77% di specificità preoperatoria per lesioni di II e III grado, ma sottostima lesioni di I grado per noduli inferiori a 5 mm in tutti i quadranti.
IIA	B	La TC-PET risulta positiva dopo citoriduzioni CC 2 - 3 negativa dopo citoriduzione CC 0 - 1.
IIA	B	Nessuna procedura non invasiva è in grado di valutare accuratamente il PCI nè l'indice di citoriduzione dopo trattamento.

forza della raccomandazione A). La TC mostra la sensibilità più bassa in corrispondenza del piccolo intestino (8-17%) e si attesta sull'11% per lesioni < di 5mm in tutti i quadranti, con una conseguente significativa sottostima del PCI clinico (livello di evidenza IIA, forza della raccomandazione B). In caso TC positiva la specificità in tutte le regioni è del 100% (livello di evidenza IIA, forza della raccomandazione B).

Non esistono evidenze significative per quanto riguarda la RMN rispetto alla TC nella valutazione del PCI e nella valutazione dell'indice di citoriduzione raggiungibile.

La sola PET sottostima la carcinosi peritoneale, mentre la 18F-FDG-PET/TC raggiunge il 90% di sensibilità e il 77% di specificità preoperatoria per lesioni di II e III grado, ma sottostima lesioni di I grado per noduli inferiori a 5 mm in tutti i quadranti (evidenza IIA, forza della raccomandazione B).

La TC è utile inoltre dopo il trattamento, potendo identificare alcune complicanze come flogosi dell'intestino e/o del peritoneo residuo, ascessi, emoperitoneo, perforazioni, fistole, pancreatiti.

Essa è utile infine nel follow-up oncologico identificando la recidiva di malattia; in quest'ultimo caso, può essere difficile la diagnosi differenziale tra recidiva di malattia ed esiti fibrotici post-trattamento; un aiuto può venire dalla PET o da macchine ibride TC-PET, le quali identificano il tessuto patologico in base al suo alterato metabolismo (aree ipercaptanti) rispetto ai tessuti normali limitrofi e non soltanto sulla base della morfologia delle lesioni. In questi casi la TC-PET risulta positiva dopo citoriduzioni CC 2 - 3 negativa dopo citoriduzione CC 0 - 1 (evidenza IIA, forza della raccomandazione B).

Studi recenti hanno dimostrato che sia la TC che la TC-PET non permettono una stadiazione completa della carcinosi, né la definizione di un programma terapeutico con possibilità di valutazione dell'indice di citoriduzione dopo intervento di peritonectomia; il loro uso è quindi rivolto ad un obiettivo diagnostico con possibilità di esclusione dal trattamento chirurgico dei pazienti con PCI elevato o malattia extraregionale.

Nessuna procedura non invasiva è in grado di valutare il PCI e l'indice di citoriduzione dopo trattamento (evidenza IIA – forza della raccomandazione B) (tabella 1).

### Videolaparoscopia Diagnostica e di Stadiazione

Il primo tentativo di stadiazione della carcinosi peritoneale spetta alla scuola giapponese, in relazione ai primi studi randomizzati condotti negli anni '90 sull'associazione chirurgia e chemioterapia locoregionale nel trattamento del carcinoma gastrico in fase localmente avanzata. In questo ambito è stata avanzata la prima proposta di stadiazione della carcinosi di origine gastrica in P1 (pochi noduli neoplastici sovramesocolici), P2 (un modesto numero di noduli presente anche al di sotto del mesocolon traverso) e P3 (noduli numerosi e diffusi). La classificazione è semplice, ha valore prognostico con una percentuale di sopravvivenza a 2 anni che crolla dal 21% del P1 al 4% del P3, può essere utilizzata con piccole modifiche anche per carcinosi diverse da quella gastrica ma non è sufficientemente descrittiva della distribuzione e delle dimensioni delle localizzazioni neoplastiche.

Altrettanto agile la classificazione di Gilly che prevede:

- Stadio 0: assenza di malattia macroscopica
- Stadio I: noduli neoplastici di diametro inferiore a 5mm, localizzati ad una regione addominale
- Stadio II: noduli di diametro inferiore a 5mm, diffusi all'intero addome
- Stadio III: noduli di diametro compreso fra 5mm e 2cm
- Stadio IV: noduli di diametro maggiore di 2cm.

Anche questa proposta non prende in considerazione in modo sufficientemente dettagliato la distribuzione delle lesioni.

Più utile, a scopi speculativi oltre che prognostici, è la classificazione di Sugarbaker che si basa sull'Indice di Carcinosi Peritoneale (Peritoneal Cancer

Index - PCI) (schema): l'addome viene suddiviso in 9 regioni ed il piccolo intestino in ulteriori 4; si calcola per ciascuna regione un punteggio (LS – Lesion Size Score) rapportato come segue alla malattia presente:

- LS 0: non evidenza macroscopica
- LS 1: diametro massimo sino a 0,5 cm
- LS 2: diametro massimo sino a 5 cm
- LS 3: diametro massimo superiore a 5 cm ovvero più noduli confluenti.

La somma dei punteggi è uguale all'indice di carcinosi peritoneale. Il P1-2 della classificazione giapponese corrisponde agli stadi I-II della stadiazione sec. Gilly e ad un indice di carcinosi peritoneale sec. Sugarbaker < 13.

La stadiazione di Sugarbaker è a tutt'oggi il sistema di stadiazione delle carcinosi più diffuso e confrontabile.

E' intuitivo che la valutazione del PCI non può prescindere dalla valutazione del tipo istologico della neoplasia; d'altra parte la selezione dei pazienti candidati al trattamento integrato deve tener conto di una quantità di altre informazioni, quali le condizioni generali, la presenza di patologie associate o pregresse, l'esistenza e l'entità di precedenti altri interventi per carcinosi, la risposta ad eventuali terapie adiuvanti dopo trattamento del tumore primitivo (carcinosi secondarie) o neoadiuvanti (carcinosi ad evidenza primaria) e, secondo risultati preliminari di un recente studio, l'entità dell'intervallo libero da malattia.

Una serie di studi condotti presso la Divisione di Ginecologia Oncologica dell'Università Cattolica di Roma ha dimostrato che la laparoscopia è una procedura adeguata per valutare la citoriducibilità ottimale (RT < 1 cm) nelle pazienti affette da tumore ovarico avanzato, attraverso la valutazione di alcuni parametri di diffusione intraperitoneale di malattia quali: presenza di omental cake, estesa carcinosi diaframmatica e peritoneale, retrazione dei mesi, infiltrazione di stomaco ed intestino, metastasi superficiali a carico di fegato e/o milza.

Sulla base di un calcolo statistico, a ciascuno di questi parametri viene fornito un punteggio pari a 2: la somma fornisce uno score laparoscopico specifico per ciascuna paziente, PI (Predictive Index) che esprime la possibilità percentuale di citoriduzione ottimale.

Recentemente, questo modello (PI) è stato adottato in un altro Centro dimostrando così di essere uno strumento valido e riproducibile nell'identificare pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato, suscettibili di chirurgia citoriduttiva (evidenza IIA, forza della raccomandazione B).

Sebbene la videolaparoscopia sia ormai da molto tempo anche un utile presidio diagnostico, il suo utilizzo nelle carcinosi peritoneali è stato a lungo osteggiato per il timore che l'introduzione dei port potesse determinare contaminazioni neoplastiche della parete, timore suffragato dall'osservazione di Zoetmulder che il 52% delle recidive dopo chirurgia per Pseudomixoma peritonei si localizzerebbe in corrispondenza della cicatrice chirurgica.

Nel 2003 è stato pubblicato il primo lavoro sulla stadiazione laparoscopica delle carcinosi peritoneali che dimostrava la totale assenza di contaminazione neoplastica della parete al livello dei siti di introduzione dei trocar se posizionati con tecnica standardizzata, ovvero: primo trocar open in assenza di contaminazione da parte del liquido ascitico, aspirazione dell'ascite attraverso il primo trocar, desufflazione attraverso i trocar (evidenza IIA, forza della raccomandazione B). La VLS si è dimostrata metodica in grado di effettuare una valutazione completa del PCI ed acquisire informazioni predittive non solo della prognosi, ma anche della valutazione dell'indice di citoriduzione (evidenza IIA, forza della raccomandazione B), mentre nessuna procedura non invasiva è in grado di valutare il PCI e l'indice di citoriduzione dopo trattamento (evidenza IIA, forza della raccomandazione B).

La metodica è scevra delle complicanze e dei rischi, che invece caratterizzano le laparotomie esplorative in neoplasie avanzate, gravate da una mor-

talità operatoria che oscilla tra il 20% ed il 36% e da una morbilità che raggiunge il 23% (*evidenza IIA, forza della raccomandazione B*).

Su 326 laparoscopie di stadiazione con valutazione dell'indice di citoriduzione effettuate in carcinosi peritoneali di diversa origine è stata osservata una fattibilità del 99,39% anche se il 73,95% era già stato sottoposto ad una o più laparotomie. Le complicanze perforative sono state 2, pari allo 0,61% (1 diaframma – 1 ileo) risolte con tecnica laparoscopica e solo nell'1,53% all'intervento di peritonectomia è stato evidenziato un understaging VLS prima dell'introduzione nella metodica dell'ecografia laparoscopica (*evidenza IIA, forza della raccomandazione B*).

La VLS di stadiazione permette:

- la valutazione del mesentere (lesioni superficiali e retrazioni)
- la valutazione di lesioni sul margine antimesenterico
- la valutazione della retrocavità, scavo pelvico, diaframmi e parete
- la valutazione per settori secondo il Cancer Index, con PCI assimilabile a quello laparotomico
- la possibilità di Washing peritoneale e biopsie per la tipizzazione del tumore primitivo
- la valutazione predittiva dell'indice di citoriduzione dopo peritonectomia
- fornisce indicazioni certe sulla "fattibilità" e sul rapporto "Costo/Beneficio" della peritonectomia con HIPEC.

Le indicazioni alla laparoscopia di stadiazione si sono nel tempo allargate ed oggi sono:

1. staging di carcinosi già diagnosticate con metodiche di imaging (c-Rm)
2. staging di carcinosi di origine dubbia (biopsia tipizzante)
3. restaging dopo chemio neoadiuvante
4. restaging in corso di follow-up con imaging dubbio
5. restaging dopo chemioterapia adiuvante.

(*Evidenza IIA, forza della raccomandazione B*).

L'evidenza clinica ha dimostrato come esistano all'interno della procedura di VLS di stadiazione alcune raccomandazioni alla tecnica di attuazione che riportiamo qui di seguito:

- a) il primo trocar non deve essere posizionato in sede ombelicale poiché posto in questa sede non permette una buona valutazione delle lesioni del tenue in presenza di omental cake e la valutazione del tenue e del mesotenuo incide in maniera notevole sull'indice di citoriduzione ottenibile con la peritonectomia
- b) è sconsigliato l'uso dell'ago di Verres poiché non permette la visualizzazione della parete addominale che può essere sede di impianti neoplastici o aderenze intestinali, foriere di complicanze che imporrebbero anche nei casi non arruolabili ad una laparotomia
- c) sono sconsigliate biopsie diaframmatiche poiché possono o essere cause di perforazione se la lesione è a tutto spessore o permettere ad una lesione esclusivamente peritoneale di approfondirsi nel tessuto muscolare così da obbligare all'intervento ad una resezione diaframmatica a tutto spessore
- d) in caso di settori non esplorabili evitare viscerolisi foriere di complicanze ma posizionare un secondo trocar open.

(a-b-c-d) (*evidenza IIA, forza della raccomandazione B*).

## 1.6 Anatomia patologica e immunoistochimica diagnostica

La diagnosi anatomico-patologica delle carcinosi peritoneali - finalizzata in primo luogo alla caratterizzazione cito-istomorfologica della neoplasia e alla definizione della sua origine o primitività, qualora questa non sia già nota su base anamnestica o accertata clinicamente - si può basare su materiale ci-

tologico e/o istologico. Nel primo caso il campione può essere costituito da liquido peritoneale da paracentesi o da lavaggio. L'esame citologico di "routine" - effettuabile su preparati citologici allestiti per striscio, cito-centrifugati, su stato sottile ("thin prep") o anche su cito-inclusi in paraffina ("cell block") avendo a disposizione diverse metodiche di colorazione (ematossilina/eosina, Giemsa, Papanicolaou) - consente di riconoscere la presenza di cellule neoplastiche e di definirne le caratteristiche cito-morfologiche che, a loro volta, possono essere suggestive di un certo istotipo (ad esempio adenocarcinoma), ma che generalmente non consentono una definizione certa della primitività della neoplasia. Qualora il materiale lo consenta, l'esame citologico di "routine" può essere integrato da uno studio immunocitochimico (effettuabile in genere sulla stessa tipologia di preparati citologici utilizzati per lo studio citomorfologico), che impiega sostanzialmente gli stessi anticorpi e le stesse metodiche di rivelazione della immunoistochimica su sezioni di tessuto. Lo studio immunocitochimico può fornire dati aggiuntivi importanti, sia ai fini della caratterizzazione degli istotipi neoplastici, sia delle possibili primitività.

Stante l'analogia tra gli studi di immunocitochimica e di immunoistochimica, i principali marcatori studiati verranno riportati in dettaglio più avanti nella parte della trattazione riservata al ruolo della immunoistochimica nella diagnostica e nella diagnostica differenziale delle carcinosi peritoneali.

Nel caso in cui vengano effettuate biopsie peritoneali (in corso di interventi in laparoscopia o in laparotomia) si esegue in prima istanza l'esame istologico di "routine" (basato sulla colorazione all'ematossilina/eosina), che già di per sé fornisce informazioni essenziali sulle caratteristiche cito-istomorfologiche della neoplasia e sul suo grado di differenziazione (ad esempio adenocarcinoma, carcinoma a cellule ad "anello con castone", carcinoma scarsamente differenziato), ma che in genere non è dirimente circa la possibile primitività della stessa, e nella maggior parte dei casi necessita quindi di essere integrato e completato con uno studio immunoistochimico. Va tuttavia ricordato come alcune neoplasie, quali ad esempio l'adenocarcinoma del colon-retto, il carcinoma gastrico (specialmente se del tipo a cellule ad "anello con castone"), e il carcinoma della mammella presentino caratteristiche cito-istomorfologiche sufficientemente distinte da consentire di prospettarne ragionevolmente la primitività. Tuttavia anche in questi casi è consigliabile uno studio immunoistochimico di conferma, magari utilizzando un "panel" di anticorpi relativamente ristretto e mirato. In ogni caso, un corretto inquadramento morfologico della neoplasia è sempre elemento essenziale ai fini diagnostici. Ad esempio nel caso degli adenocarcinomi metastatici - che sono la causa più frequente di carcinosi peritoneale - vanno sempre valutati il grado di differenziazione ("grading"), e la presenza di caratteristiche istologiche particolari, quali l'architettura (ad esempio se di tipo tubulare o papillare) e la secrezione di muco (eventualmente documentabile anche con colorazioni istochimiche), che già di per sé possono essere suggestive di una determinata primitività.

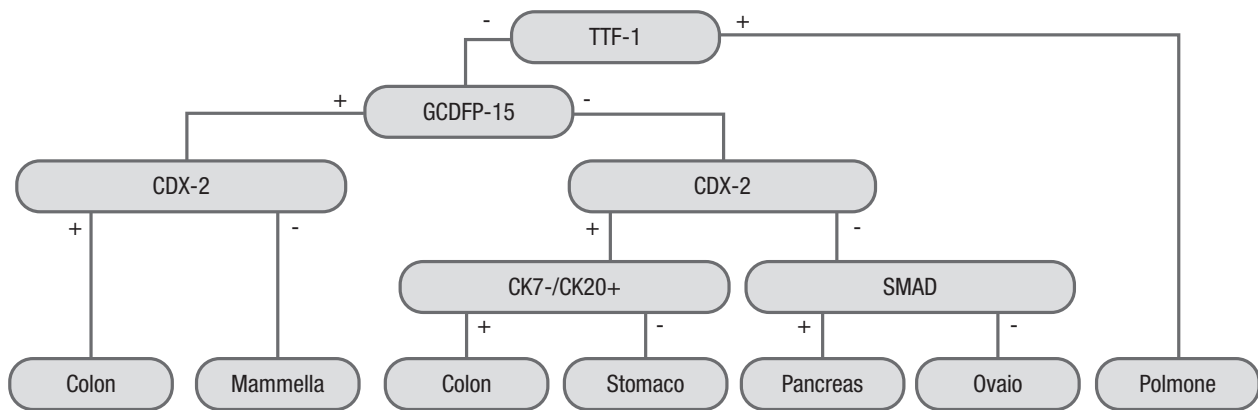
La diagnostica anatomico-patologica delle carcinosi peritoneali deve quindi essere sempre finalizzata alla definizione delle caratteristiche cito-istomorfologiche (e quindi dell'istotipo e del "grading") della neoplasia e, specialmente nei casi in cui l'origine della stessa non sia nota, della sua primitività. Questi due punti rappresentano di fatto "step" consecutivi di un unico iter diagnostico mirato a fornire ai clinici il massimo delle informazioni (morfologiche e biologiche) utili/necessarie alla impostazione della migliore strategia terapeutica per il paziente. Va ricordato che a questo proposito è estremamente importante per l'anatomico-patologo avere a disposizione al momento dell'invio del materiale citologico/istologico tutti i dati relativi all'anamnesi e agli accertamenti diagnostici effettuati dal paziente (diagnostica per immagini, indagini endoscopiche, "biomarkers" di laboratorio). La



**Tabella 2. Combinazioni possibili**

CK 7+ CK20+	CK 7+ CK 20-	CK 7- CK 20+	CK 7- CK 20-
Carcinoma uroteliali Ovarici mucinosi Carcinoma pancreatici Colangiocarcinomi	Carcinoma polmonare Ca. mammella Ca. tiroideo Ca. endometriale Ca. ghiandole salivari Colangiocarcinoma Ca. pancreatico	Carcinoma coloretale Carcinoma di Merkel	Ca. epatocellulare Ca. renale Ca. prostata Carcinoma a piccole cellule Ca. squamoso

**Figura 4.**



Tratto da Parket SY et al. Arch Pathol Lab Med 2007, 131

correlazione/integrazione del reperto morfologico con i dati clinico-anamnestici, di diagnostica strumentale e di laboratorio è infatti fondamentale ai fini di un corretto inquadramento diagnostico del caso, e consente inoltre di poter effettuare uno studio immuno-cito-istochimico più mirato. In quest'ottica per l'anatomo-patologo l'ideale sarebbe la possibilità di accedere a tutti i dati del paziente nel caso sia attivo un sistema di cartella clinica informatizzata. In mancanza di tale eventualità è essenziale che nelle schede di richiesta di esame citologico e/o istologico siano contenute tutte le informazioni rilevanti e pertinenti al caso clinico. Una corretta informazione ed una adeguata comunicazione tra i clinici e l'anatomo-patologo consente di implementare l'accuratezza diagnostica e di abbreviare la tempistica di refertazione. L'indagine immuno-cito-istochimica, al di là delle caratteristiche propriamente morfologiche, rimane lo strumento più importante per cercare di stabilire l'origine o primitività del processo neoplastico. Nel corso degli ultimi anni è notevolmente aumentato il numero di marcatori la cui espressione può essere studiata a livello citologico e/o tissutale, utilizzando specifici anticorpi (per lo più monoclonali). Ad esempio è ormai ben noto che citocheratine di diverso peso molecolare possono essere espresse in modo differente nelle neoplasie epiteliali (carcinomi) a seconda della loro primitività. In quest'ottica uno "screening" iniziale si può basare semplicemente sulla valutazione dell'espressione della citocheratina 7 e della citocheratina 20. Un "pattern" citocheratina 7+/citocheratina 20- può suggerire, soprattutto nel caso di un adenocarcinoma, in primo luogo una possibile primitività polmonare, mammaria, bilio-pancreatica o uterina (endometrio), un "pattern" citocheratina 20+/citocheratina 7- è viceversa caratteristico del colon-retto, mentre la co-espressione delle due (citocheratina7+/citocheratina 20+) è più compatibile con una primitività bilio-pancreatica o dall'apparato urinario. E' inoltre importante ricordare come alcune neoplasie (in particolare i carci-

nomi epatocellulare, renale e prostatico) siano di regola citocheratina 7 e citocheratina 20 negativi. (Nella tabella 2 e figura 4 sono sinteticamente riportati i "pattern" di espressione della citocheratina 7 e della citocheratina 20 nelle principali neoplasie). I dati relativi all'espressione delle citocheratine 7 e 20, qualora risultino non del tutto conclusivi, possono essere approfonditi utilizzando anticorpi per altre citocheratine - citocheratine 5,6,8,18,19, e ad alto peso molecolare/HMW (34betaE12) - allo scopo di ottenere un profilo immunofenotipico più ampio e, possibilmente, più specifico. A questo proposito ricordiamo che l'espressione di citocheratine HMW (unitamente a quella di p63) è caratteristica dei carcinomi di tipo squamoso. Accanto ai diversi tipi di citocheratine è, inoltre, possibile studiare l'espressione di altri marcatori che possono correlare, in modo più o meno specifico, con le diverse origini o primitività. Tra i marcatori più utilizzati a tale scopo ricordiamo CDX2 e villina per le neoplasie del tratto gastro-enterico, TTF1 per le neoplasie tiroidee e l'adenocarcinoma polmonare, PSA per le neoplasie della prostata, WT1 e CA125 per le neoplasie ovariche, mammoglobina 1 per le neoplasie della mammella, i recettori di estrogeno e progesterone (ER e PR) per le neoplasie mammarie e dell'apparato genitale femminile, e CD56/NCAM, NSE, cromogranina e sinaptofisina per i tumori (neuro)endocrini. Tra i marcatori utili ai fini diagnostico-differenziali, ricordiamo diversi tipi di mucine, quali MUC1, MUC2 e MUC5AC (tabella 3), TFF2 e metallotionina (neoplasie pancreatiche), pepsinogeno C (neoplasie gastriche) e surfactante A (neoplasie polmonari). Nella diagnosi differenziale delle carcinosi peritoneali - intese come interessamento del peritoneo da parte di carcinomi metastatici - vanno considerate anche altre condizioni neoplastiche che possono interessare primitivamente (mesoteliomi) o secondariamente (neoplasie ematologiche, melanoma, sarcomi) il peritoneo stesso. Anche in questo caso con tecniche di immuno-cito-

**Tabella 3. Combinazioni MUC 1/2/MUC5AC**

MUC 1+; MUC 2-; MUC5AC-	MUC 1+; MUC 2-; MUC5AC+	MUC 1-; MUC2+; MUC 5AC-
Mammella Polmone Rene Vescica Endometrio Ovaio	Ca. pancreas Vie biliari	Ca. gastrointestinale

istochimica è possibile studiare l'espressione di un ampio repertorio di marcatori che consentono, unitamente ad un corretto inquadramento morfologico e alla disponibilità dei dati clinico-anamnestici, una adeguata e circostanziata definizione diagnostica del caso. A questo proposito ricordiamo l'utilità della calretinina nella diagnosi del mesotelioma, del CD45 (e degli altri marcatori emato-linfoidi più o meno linea-specifici) nella diagnosi delle neoplasie di interesse ematologico, della proteina -100 e dei marcatori melanoma-associati (HMB45, MART1) nella diagnosi del melanoma metastatico al peritoneo.

Oltre ad essere di fondamentale ausilio diagnostico, la immunocitoistochimica (insieme con altre tecniche di biologia molecolare) consente in determinate condizioni e in alcune particolari patologie di valutare l'espressione di marcatori biologici che possono condizionare la scelta terapeutica o essere predittivi della possibile risposta ad un certo tipo di trattamento. I casi più esemplificativi sono rappresentati dallo studio dell'espressione (ed eventualmente anche dello "status" di HER2) nel carcinoma della mammella - e più recentemente anche nel carcinoma gastrico - metastatico, e di EGFR (e parallelamente dello stato mutazionale di K-RAS) nel carcinoma del colon-retto metastatico.

### 1.7 Trattamento: l'intervento di peritonectomia

Scopo della peritonectomia è quello di asportare completamente la malattia assieme all'involucro peritoneale, che assume duplice valenza di sede ed "ultimo margine" della malattia stessa; tecnicamente lo stripping delle sierose avviene secondo regole precise che soddisfano interamente i criteri della chirurgia oncologica. La peritonectomia è concettualmente molto lontana dal semplice debulking: è essenzialmente un intervento di citoriduzione, ma con l'obiettivo reale di asportare interamente la malattia. La chemioterapia intraperitoneale, effettuata al termine del tempo demolitivo (intraoperatoria o postoperatoria precoce), costituisce l'integrazione ideale alla peritonectomia: infatti, la sua azione si estrinseca nel momento di massima citoriduzione della neoplasia, in assenza di aderenze, e soprattutto prima che le cellule liberatesi in addome per effetto delle manovre chirurgiche si impiantino sulle superfici cruentate o vengano protette dalla fisiologica deposizione di fibrina e stimolate alla proliferazione dai mediatori chimici dell'infiammazione.

#### Razionale

Il razionale alla base della exeresi peritoneale, viscerale e parietale, è quello di rimuovere tutta la malattia macroscopicamente evidente e creare le migliori condizioni per esporre gli impianti di cellule neoplastiche di minime dimensioni eventualmente residuali, alla azione della perfusione chemioipertermica intraperitoneale (HIPEC).

La peritonectomia adeguata rappresenta il presupposto essenziale per il successo del trattamento integrato e si è rivelato fattore prognostico indipendente in tutte le forme di carcinosi peritoneali e di neoplasie primitive del peritoneo, sia sincrone che metacrone.

La citoriduzione massimale costituisce il presupposto essenziale per l'azione della chemioterapia ipertermica intraperitoneale, dal momento che questa è in grado di penetrare nei tessuti per circa 2,5 mm, risultando della massima efficacia in presenza di residui microscopici o di dimensioni millimetriche (*Evidenza IIA, forza della raccomandazione B*). Il tempo chirurgico prevede infatti anche la completa adesiolisi intestinale e l'apertura di tutti i recessi endoaddominali, fasi essenziali a garantire l'adeguata circolazione della soluzione chemioterapica nella fase di HIPEC e la esposizione ottimale ai chemioterapici di tutta la cavità peritoneale e del suo contenuto.

La chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC), presidio di stretta pertinenza loco regionale, risulta essere l'integrazione ideale dell'intervento in quanto:

- 1) l'efficacia di molti farmaci antineoplastici, come adriamicina, cisplatino, 5-fluorouracile e mitomicina C, è dose-dipendente, per cui la via intraperitoneale consente di somministrare elevate concentrazioni di farmaco per periodi anche significativi di tempo a fronte di una bassa tossicità sistemica. Il vantaggio aumenta quanto più è bassa la costante di diffusione del farmaco, esito dell'interazione tra peso molecolare, volume e liposolubilità della molecola. Ad esempio 5-fluorouracile ha dimostrato, in uno studio prospettico randomizzato, di essere più efficace nel prevenire la carcinosi dopo chirurgia per adenocarcinoma colo-rettale, per via intraperitoneale che per via sistemica
- 2) la componente cellulare neoplastica libera in addome è poco accessibile al farmaco infuso per via endovenosa
- 3) le alte temperature, oltre ad esercitare un'azione tumoricida "per se", sono in grado di potenziare l'assorbimento e l'azione dei farmaci fino a 4 volte
- 4) l'azione meccanica del lavaggio continuo è, in molti casi, in grado di negatizzare la citologia.

Tutte queste considerazioni annullano il "tallone di Achille" della chemioterapia loco-regionale che, affidando l'aggressione del tumore a meccanismi di contatto e diffusione diretta, presuppone piccoli volumi di malattia ed uniforme spargimento del farmaco in addome; molti dei farmaci già citati, e altri come paclitaxel e oxaliplatino, hanno dimostrato in studi di fase I una buona attitudine alla somministrazione intraperitoneale, spesso anche in regime ipertermico e in associazione con modificatori della risposta biologica. Infine, è importante sottolineare che la somministrazione intraperitoneale consente elevate concentrazioni di farmaco anche nel fegato, che costituisce la principale localizzazione ripetitiva delle neoplasie colo-rettali: ciò non esclude l'opportunità di valutare l'eventuale indicazione ad una ulteriore integrazione con chemioterapia sistemica adiuvante, qualora nel trattamento loco-regionale vengano utilizzati farmaci con elevata frazione di estrazione al primo passaggio epatico.

#### Tecnica chirurgica

La procedura si sviluppa attraverso due fasi: la prima, chirurgica, finalizzata alla exeresi della malattia endoperitoneale, della durata media di 8 ore (range 6-11); la seconda, di chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC), con una du-

rata variabile da 30 a 90 minuti a secondo delle tecniche e dei farmaci usati. La procedura integrata nel suo complesso ha come scopo la radicalizzazione della cura, il miglioramento della qualità di vita, il prolungamento della overall survival (OS) e della disease free survival (DFS).

L'insieme delle procedure chirurgiche utilizzate per ottenere la exeresi della malattia endoperitoneale, finalizzato alla riduzione quanto più possibile completa delle masse neoplastiche, ha assunto la definizione di peritonectomia nella accezione indicata da Paul Sugarbaker.

Il termine identifica con precisione il significato della procedura chirurgica: asportazione del peritoneo parietale e viscerale interessato dalla patologia neoplastica.

La peritonectomia si avvale di svariate tecniche e tecnologie, il cui utilizzo è programmato in base ai distretti anatomici interessati, alla qualità e dimensioni degli impianti carcinomatosi, alla specifica tipologia della carcinosi in trattamento.

L'esecuzione della peritonectomia necessita della disponibilità di uno strumentario chirurgico adeguato, che deve comprendere in particolare bisturi elettrici di elevata potenza con set completi di punte di varia conformazione e dimensioni (pallina, anse, lame), argon beam laser, Ultracision®, Tissue link®, tutti presidi atti alla distruzione in situ e alla asportazione degli impianti nella loro più varia conformazione e al controllo del sanguinamento.

Particolare cura deve essere posta nella emostasi, nella legatura dei vasi da sezionare e nella effettuazione delle anastomosi, tenendo conto del fatto che suture e legature subiscono la successiva aggressione della chemioipertermia.

Durante la peritonectomia si effettuano ampi scollamenti che richiedono emostasi accurata e duratura: questo rappresenta un tempo fondamentale dell'intervento stesso e va eseguito sia prima della chemioipertermia sia, nuovamente, prima della chiusura della parete.

Le legature dei vasi vanno eseguite con grande accuratezza, usando preferibilmente materiale non riassorbibile (seta) non soggetto a degrado nel corso della chemioipertermia.

#### a) Monitorizzazione

- posizionamento nella vena giugulare interna dx di un catetere ossimetrico
- posizionamento di una probe nasogastrica per rilevamento della temperatura
- monitoraggio in continuo di: gittata cardiaca, pressione arteriosa (sistolica, diastolica, media), pressione venosa centrale, stroke volume, stroke volume index, resistenza vascolare sistemica, indice della funzione cardiaca, volume globale e diastolico, volume ematico intratoracico, liquido polmonare extravascolare, temperatura (venosa centrale e intraesofagea)
- in alcuni Centri si consiglia il posizionamento in arteria femorale dx di un catetere per termo diluizione.

#### b) Incisione

Il paziente è collocato in leggera posizione litotomica. L'accesso è sempre effettuato mediante una completa laparotomia mediana xifo-pubica. In caso di reinterventi, la cicatrice pregressa deve essere completamente asportata a tutto spessore, comprendendo i margini cutanei, muscoloaponeurotici e peritoneali, sedi frequenti di diffusione della malattia se si tratta di casi già operati per forme primarie come in casi di carcinosi peritoneali recidive.

Anche in assenza di evidenze della letteratura, nei pazienti già trattati per il tumore primario per via laparoscopica o per quelli in cui è stata effettuata una laparoscopia diagnostica o di stadi azione, è buona norma valutare i siti di ingresso dei trocars, possibili sedi di impianti neoplastici.

#### c) Esplorazione della cavità addominale

La completa adesiolisi rappresenta una tappa preliminare indispensabile non soltanto alla valutazione della diffusione e della entità della malattia, ma anche alla attuazione della HIPEC, come già sottolineato in precedenza.

Si procede alla conferma del bilancio di malattia già previamente effettuato con il work up e la video laparoscopia di stadiazione e alla pianificazione dell'entità delle exeresi viscerali e parietali, unitamente al coinvolgimento dei diaframmi.

Durante la laparotomia prima dell'exeresi dei noduli, viene valutata l'estensione della malattia peritoneale, mediante il Peritoneal Cancer Index (PCI) che attraverso la stima della dimensione dei noduli nelle 13 regioni in cui si suddivide l'addome, permette di ottenere uno score della carcinosi peritoneale (0=no tumore; 1=noduli < 0.5 cm; 2=tumore compreso tra 0.5-5 cm; 3=tumore > 5 cm o malattia confluyente). La completezza della citoriduzione (CC) è valutata mediante uno score che va da 0 a 3 (CC-0 indica nessun residuo tumorale; CC-1 indica noduli < 0.25 mm; CC-2 per noduli tra 0.25 e 2.5 cm di diametro; CC-3 per noduli > 2.5 cm).

#### d) Peritonectomia

La peritonectomia si attua attraverso varie fasi, sintetizzabili nel seguente schema:

- asportazione del peritoneo parietale
- asportazione del peritoneo viscerale
- asportazione/distruzione in situ degli impianti
- linfadenectomia.

##### *Asportazione del peritoneo parietale*

La procedura di exeresi prevede l'asportazione del peritoneo che riveste la parete addominale, i diaframmi e la pelvi in maniera totale o parziale in relazione alla entità della diffusione della malattia, e la sezione dei vari legamenti e di tutte le aderenze neoplastiche e fibrose presenti. L'orientamento generale, pur se non universalmente condiviso, è quello di asportare il peritoneo parietale interessato dagli impianti, risparmiando i settori macroscopicamente indenni.

In caso di coinvolgimento massivo della parete addominale può rendersi necessaria l'asportazione di tratti di parete a tutto spessore.

Di conseguenza estese resezioni peritoneali vanno riservate alle zone ampiamente interessate dalla malattia. In caso di impianti isolati ci si può limitare alla resezione a "la demande" dei tratti interessati (*livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C*).

In via generale, tuttavia, nei casi di interessamento esteso della pelvi e dei diaframmi, occorre attenersi a exeresi ampie, che prevedono la peritonectomia pelvica e delle fosse iliache, e la peritonectomia diaframmatica in associazione alla resezione del legamento falciforme e alla estesa elettrofulgorazione della superficie glissoniana (*livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C*).

La resezione del legamento rotondo e falciforme in associazione alla sezione del legamento triangolare sinistro va effettuata di principio.

La peritonectomia diaframmatica è più complessa dal punto di vista tecnico. Il peritoneo diaframmatico è tenacemente adeso alla componente muscolare e al centro tendineo e specialmente in casi di impianti infiltranti in profondità il rischio di aprire la cavità pleurica e di contaminarla con cellule neoplastiche è concreto. In questi casi è consigliabile lasciare aperta la breccia e perfondere anche la cavità pleurica interessata, lasciando poi un drenaggio in aspirazione (*livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C*).

La peritonectomia a livello dell'emidiaframma dx è più complessa. Pre-

via completa mobilitazione del fegato, il distacco del peritoneo diaframmatico inizia dal margine della incisione laparotomica e procede posteriormente e superiormente, con distacco della sierosa dal tessuto muscolo-tendineo sottostante e con particolare cura nella preservazione dei vasi diaframmatici e della parete muscolare. La zona di maggiore difficoltà è rappresentata dall'area di confluenza delle vene sovra epatiche in cava, in corrispondenza della congiunzione fra legamento coronario e legamento falciforme. La preparazione chirurgica dell'"area nuda" del fegato facilita la manovra. L'escissione del peritoneo posteriore va estesa fino al surrene destro, scoprendo la cava nel suo decorso retroepatico.

Nei casi di coinvolgimento del diaframma dx è probabile anche l'intersamento della glissoniana epatica. In questi casi la bonifica può essere effettuata sia mediante la asportazione di tratti di glissoniana che mediante tecniche di distruzione in situ degli impianti, secondo le modalità che saranno descritte in seguito. La colecisti ed il legamento rotondo vanno asportati di principio in quanto siti sensibili agli impianti carcinomatosi.

La peritonectomia a livello dell'emidiaframma sinistro prevede la sezione dei legamenti falciforme, rotondo coronario e triangolare sinistro. Lo scollamento del peritoneo inizia dal margine sinistro della ferita mediana e procede posteriormente. La trazione contemporanea del legamento falciforme e del legamento coronario e triangolare sinistro facilita l'asportazione completa del settore di peritoneo. Il coinvolgimento del peritoneo diaframmatico sinistro spesso comporta anche l'interessamento della milza, che in questi casi deve essere asportata, completando l'escissione del peritoneo posteriore fino al surrene sinistro.

Vanno considerati come tappe della peritonectomia parietale la asportazione del peritoneo della retro cavità degli epiploon e la resezione del grande e piccolo epiploon.

L'asportazione del grande omento è una tappa obbligatoria, dal momento che l'epiploon è tra le sedi più frequentemente interessate dalla diffusione della carcinosi. L'exeresi di questa struttura deve essere sempre totale e prevede la scheletrizzazione completa della grande curvatura gastrica, con asportazione di tutti i vasi gastroepiploici e i vasi brevi. I vasi epiploici vanno legati e sezionati a raso della parete gastrica; la legatura assicura una maggiore garanzia rispetto al trattamento con ultrasuoni o con bisturi elettrico. La vena gastroepiploica dx va sezionata alla confluenza con la vena colica media. Il coinvolgimento del tratto di epiploon compreso fra grande curvatura e la milza può comportare l'interessamento dell'ilo splenico o la presenza di linfadenopatia metastatica a questo livello, con necessità di effettuare la splenectomia.

La resezione del piccolo omento deve per quanto possibile far risparmiare i vasi arteriosi della piccola curvatura e i rami distali del nervo vago, al fine di non devascularizzare e denervare eccessivamente lo stomaco.

La exeresi del grande e del piccolo omento consentono la apertura della grande cavità degli epiploon e la sua esplorazione, facilitando la circolazione del perfusato.

La bonifica della retro cavità degli epiploon può prevedere la resezione del foglietto superiore del mesocolon trasverso, del peritoneo prepancreatico, anche se questa manovra espone al rischio di pancreatiti post operatorie, e del peritoneo della tasca di Morrison.

La exeresi del peritoneo delle docce parietocoliche dx e sinistra, dei fianchi e della parete anteriore non presenta particolari difficoltà tecniche; attenzione va posta nella verifica della integrità dei vasi epigastrici, che possono essere fonte di importanti sanguinamenti.

La asportazione del peritoneo pelvico coinvolge generalmente anche quello delle fosse iliache e si associa nella maggior parte dei casi alla exeresi di organi e strutture endopelviche comprendenti i genitali femminili e il retto-sigma in blocco con il peritoneo del Douglas nelle donne, il retto sigma e il peritoneo dello sfondato retto-vescicale nell'uomo. Naturalmente va attentamente valutata la possibilità di preservare il retto ogni volta che sia possibile, sia per evitare una possibile fonte di contaminazione e di complicanze anastomotiche, sia per assicurare una migliore qualità della vita.

La tecnica prevede una serie di manovre eseguite per via extraperitoneale, che verranno descritte nei soggetti di sesso femminile, in quanto di più elevata complessità: sezione dei legamenti rotondi dell'utero, preparazione dei vasi iliaci e degli ureteri fino ai rispettivi sbocchi in vescica, legatura delle arterie uterine all'origine, scollamento completo del peritoneo prevescicale con sospensione della vescica completamente denudata, preparazione e sezione circonferenziale della parete vaginale e sutura della trancia residua. Se si decide per la preservazione del retto, si sezionano a questo punto i legamenti retto-uterini e si completa la peritonectomia pelvica con l'asportazione dello sfondato retto-uterino. In caso di interessamento diffuso della parete del retto, si prepara lateralmente e posteriormente il viscere al di sotto della riflessione peritoneale, creando un tunnel che consenta il passaggio di una branca della suturatrice. Sezionato il retto si ribalta l'intero complesso retto-uterino, si seziona il mesoretto e, ritrovando il piano avascolare posteriore, si procede verso l'alto lungo i vasi iliaci e preservando il plesso ipogastrico, fino all'emergenza dell'arteria mesenterica inferiore, che viene sezionata e legata.

Se condotta sui corretti piani anatomici la manovra non comporta grandi perdite ematiche: può rendersi tuttavia utile in alcuni casi il clampaggio dei vasi iliaci interni.

Rari sono i casi in cui il peritoneo della pelvi, ed in particolare quello della pouch, può essere asportato con risparmio delle strutture viscerali endopelviche. Il peritoneo della pouch può essere resecatto (Douglassectomia) quando gli impianti sono superficiali e non comportano le necessità di asportare il retto. Il distacco del peritoneo pelvico dalla vescica può comportare la necessità di resezioni vescicali a spessore parziale o totale, mentre molto raramente si rende necessaria la cistectomia completa.

#### *Asportazione del peritoneo viscerale*

Il peritoneo viscerale non può essere separato dagli organi cavi che riveste: di conseguenza la peritonectomia viscerale prevede la asportazione dei visceri o degli organi endoperitoneali la cui sierosa peritoneale risulti interessata dalla carcinosi. Raramente può risultare possibile la exeresi del solo peritoneo viscerale o la resezione/distruzione in situ degli impianti viscerali; questo si verifica quando la carcinosi è di modesta entità, non infila in profondità la parete viscerale ed è correlata a particolari forma anatomiche patologiche (alcune forma di pseudomixoma peritonei).

Nelle citoriduzioni primarie, alle exeresi d'organo viene associata la linfadenectomia locoregionale. Interventi conservativi, con distruzione in situ degli impianti, sono possibili quando si tratta di lesioni di piccole dimensioni e quando non risulta ulteriormente possibile, anche a rischio di problemi funzionali, procedere ad ulteriori sacrifici di organi. Quando un organo è coinvolto nella carcinosi, di regola si procede alla sua asportazione: pertanto splenectomia, colecistectomia, resezioni coliche o colectomia, resezioni gastriche, isteroannessetomia, resezioni del tenue sono le forme di exeresi più comuni.

### *Trattamento del fegato*

Per quanto riguarda il fegato, gli impianti possono interessare esclusivamente la glissoniana oppure possono invadere più o meno profondamente il parenchima sottostante. La asportazione della glissoniana epatica, più o meno estesa, o la distruzione in situ, rappresentano le tecniche maggiormente utilizzate, mentre resezioni atipiche del parenchima periferico sono raramente necessarie per asportare impianti che infiltrano maggiormente in profondità. Tuttavia la resezione epatica è ammissibile, specie se risultano sufficienti resezioni contenute e se la procedura comporta una radicalità complessiva soddisfacente. In casi selezionati è ammessa la resezione epatica anche per metastasi ematogene, purchè si tratti di lesioni di piccole dimensioni, uniche, monolaterali e facilmente resecabili. In caso di metastasi epatiche ematogene è plausibile il trattamento anche di lesioni multiple, se di piccole dimensioni e in numero contenuto, mediante trattamenti di radiofrequenza intraoperatoria. Il trattamento delle metastasi ematogene trova comunque giustificazione esclusivamente quando è possibile ottenere una peritonectomia con un CC score uguale a 0.

Il coinvolgimento del peritoneo del legamento epatoduodenale prevede la dissezione completa degli elementi del peduncolo spinta superiormente fino alla Porta Hepatis e inferiormente fino alla testa del pancreas, con la possibilità di effettuare anche la linfadenectomia corrispondente, indispensabile in caso di primitività gastrica ma utile anche in altre forme di carcinosi quando sia evidente o sospetto un coinvolgimento linfonodale. Soltanto in casi di impianti superficiali della faccia anteriore del legamento può essere tecnicamente possibile una asportazione del rivestimento sieroso o la distruzione in situ. L'invasione diretta degli elementi del peduncolo impedisce una citoriduzione CC 0 con le conseguenti valutazioni sul complesso della strategia di citoriduzione.

### *Milza*

La presenza di carcinosi a livello del grande omento, dell'emidiaframma sinistro, del legamento dell'angolo colico sinistro o della retrocavità degli epiploon comportano la possibilità di coinvolgimento del peritoneo perisplenico, della superficie della milza o dell'ilo splenico. In tutti questi casi la splenectomia è obbligatoria, e può essere variamente associata alla resezione della coda del pancreas, alla emicolectomia sinistra e trasversa, alla resezione di parete gastrica. Anche il coinvolgimento dei linfonodi dell'ilo splenico è un reperto non infrequente e obbliga alla asportazione dell'organo. Massima attenzione deve essere posta alla indicazione alle resezioni pancreatiche, che vanno effettuate soltanto se considerate uniche localizzazioni residue al conseguimento del livello CC0. In tutti gli altri casi la manovra non è giustificata dato l'incremento dell'incidenza delle complicanze post operatorie.

### *Vescica e ureteri*

L'interessamento del peritoneo pelvico e prevescicale è frequentissimo e comporta la asportazione del rivestimento sieroso in genere associata alla resezione di altri organi e strutture endopelviche. In relazione al grado di invasività in profondità può essere necessario procedere a resezioni della parete vescicale solo per lesioni a tutto spessore. L'indicazione alla cistectomia è rara, deve essere prevista esclusivamente in casi di massiva infiltrazione parietale e degli sbocchi ureterali. La cistectomia comunque va effettuata esclusivamente se il sacrificio dell'organo comporta un CC score pari a zero e se si tratta di forme di carcinosi con prospettive di sopravvivenze a medio/lungo termine.

La peritonectomia pelvica prevede obbligatoriamente e preventivamente la preparazione degli ureteri; anche in casi di massiva carcinosi gli ureteri sono in genere sempre isolabili e il loro sacrificio è e deve costituire

un'eccezione. Il loro isolamento per un lungo tratto, come richiede la peritonectomia, non comporta particolari rischi di lesione se viene effettuato con precisione e se si ha cura di preservare per quanto possibile la vascolarizzazione periureterale.

Anche quando l'uretere sembra totalmente inglobato nella massa carcinomatosa, una corretta e paziente preparazione è in grado di preservare la struttura: le dimensioni dell'uretere, e in particolare la assenza di dilatazione a monte della zona carcinomatosa, sono la migliore garanzia di integrità e quindi di stimolo alla preservazione. Soltanto nei casi in cui l'infiltrazione coinvolge massivamente la struttura parietale dell'uretere con stenosi e dilatazione a monte, si procederà alla resezione. In questi casi se non è contestualmente necessario effettuare la cistectomia, verrà effettuata una resezione con anastomosi capo a capo o un reimpanto dell'uretere su doppio j.

In caso di resezione di lunghi tratti ureterali monolaterali, potrà essere effettuato un reimpanto dopo psioizzazione vescicale, mentre nei casi di reimpanto bilaterale potrà essere utilizzata l'opzione di una "vescica bilobata o bicorni".

### *Utero e ovaie*

L'isteroannessectomia è generalmente consigliabile in tutte le forme di carcinosi dello scavo pelvico, in quanto essa permette una bonifica ottimale dello sfondato pelvico e mette al riparo da recidive in questa sede.

### *Stomaco- duodeno*

Nelle carcinosi da neoplasie gastriche l'exeresi parziale o totale dell'organo è imprescindibile.

Nelle carcinosi secondarie, gli impianti carcinomatosi interessano prevalentemente la metà inferiore del viscere in concomitanza con il coinvolgimento del piccolo o del grande omento e della retrocavità degli epiploon. Raramente è necessario provvedere a una resezione gastrica subtotale e meno ancora ad una gastrectomia totale, dal momento che lo spessore rilevante della parete gastrica consente agevolmente la exeresi limitata di tratti di parete a spessore totale o parziale o la distruzione in situ degli impianti. In ogni caso le resezioni maggiori vanno limitate sia per contenere il rischio chirurgico che per garantire un livello adeguato di funzionalità intestinale, dal momento che la resezione gastrica frequentemente si associa ad altre resezioni intestinali o coliche. Le resezioni maggiori debbono debbo essere programmate esclusivamente se la prospettiva è quella di effettuare una resezione R0; la gastrectomia distale è ineludibile quando il coinvolgimento antropilorico determina stenosi.

Il coinvolgimento del duodeno e della giunzione duodeno-digiunale raramente consente una bonifica efficace ed esente da rischi di fistolizzazione e rappresenta pertanto un fattore di forte limitazione chirurgica. In casi opportunamente valutati si può procedere a distruzioni/asportazione dei noduli, ma quando questo non risulta fattibile e quando il rischio della stenosi è concreto, pur nel contesto di una procedura complessivamente palliativa, occorre effettuare un by pass gastrodigiunale: ovviamente in questi casi la peritonectomia non va effettuata.

### *Intestino tenue*

Per quanto riguarda il tenue, va considerato che si tratta della struttura fra le più diffusamente coinvolte nelle carcinosi. Una corretta valutazione della qualità e della diffusione della carcinosi consente di programmare interventi idonei. L'entità della o delle resezioni del tenue vanno programmate in relazione alla necessità di effettuare contemporaneamente resezioni coliche o gastriche e ileo o colostomie al fine di contenere il rischio chirurgico, assicurare la possibilità tecnica delle necessarie anastomosi, consentire una adeguata funzionalità digestiva. La quantità di

intestino tenue sacrificabile non dovrebbe essere maggiore di un terzo della sua lunghezza, specie se associata a colectomia e gastrectomia. E' preferibile procedere ad una unica resezione, che comprenda le parti maggiormente interessate, al fine di procedere ad una sola anastomosi restaurativa della continuità (contenimento dei rischi di fistolizzazione). Quando persistano impianti si può procedere a distruzione in situ mediante utilizzazione di argon laser, bisturi a pallina, tecnologia a radiofrequenza (tissue link), asportazione locale di impianti. La stessa tecnica va utilizzata quando gli impianti del tenue sono scarsi, piccoli, prevalentemente superficiali e distanti fra di loro. Particolarmente difficili sono i trattamenti conservativi per gli impianti che coinvolgono il tenue al confine fra meso e parete intestinale: la exeresi parziale o la distruzione debbono essere condotti con cautela e si deve in ogni caso procedere alla sutura di zone di speritoneizzazione o indebolimento della parete intestinale.

*Colon-retto*

Il coinvolgimento del colon può comportare resezioni più o meno ampie del viscere e pertanto possono essere realizzate sia colectomie parziali che colectomie totali. Anche nelle forme di carcinosi di origine extra colica, le resezioni colo-rettali vanno effettuate secondo i canoni classici; naturalmente in questi casi la linfadenectomia verrà indirizzata alle vie di diffusione del carcinoma primitivo.

Il ricorso alla colectomia totale è piuttosto frequente. Il retto è spesso coinvolto nella sua porzione intraperitoneale, mentre è raro un interessamento sottoperitoneale o del mesoretto tale da obbligare a resezioni basse del viscere. Sono consigliabili quando possibili resezioni coliche multiple nella filosofia dello "organ sparing".

Il coinvolgimento della pelvi e della pouch del Douglas, in profondità comporta la necessità della resezione colo rettale bassa. La continuità intestinale può essere ripristinata sotto protezione di una ileo o colostomia o essere procrastinata.

In caso di resezioni colo-rettali può essere opportuno non procedere alla anastomosi col retto, specie se già sono state effettuate resezioni del tenue con anastomosi, dal momento che il rischio di fistolizzazione risulta notevolmente elevato, anche in relazione alla chemioipertermia contestuale. In caso di conseguimento del livello CCO, la ricostruzione rettale protetta è ammessa e consigliabile.

Interventi di bonifica degli impianti colici sono difficilmente attuabili in relazione allo spessore relativamente sottile della parete. Le resezioni di pastiche di parete a tutto spessore, l'eccessivo ricorso alla distruzione in situ sono sconsigliabili in relazione al rischio di fistolizzazione.

Le appendici epiploiche, se macroscopicamente coinvolte o se edematose e ipertrofiche vanno rimosse, curando accuratamente la emostasi e facendo attenzione a non aprire il colletto di eventuali diverticoli in esse contenuti. Nell'ambito del tratto digerente, il colon risulta il viscere maggiormente sacrificabile sia per il minore impatto funzionale, che per i maggiori vantaggi in termini di radicalità e contenimento del rischio di fistolizzazione, fortemente correlati alla HIPEC e alla entità della perdite ematiche.

Anche quando il colon risulta macroscopicamente indenne, l'appendicectomia deve essere effettuata di principio.

*Linfoadenectomia*

Una fase importante della peritonectomia è rappresentata dalla linfoadenectomia loco-regionale.

Nelle forme primarie la linfoadenectomia è effettuata secondo le regole specificamente previste per le specifiche localizzazioni.

Nelle forme secondarie la linfoadenectomia deve essere effettuata se

negli interventi precedenti non risulta eseguita o quando si verifica la presenza di una recidiva anche a livello linfonodale oltre che peritoneale. In caso di interessamento del tenue, può coesistere l'interessamento di linfonodi del mesentere: la biopsia con EIE è necessaria nell'ottica della fattibilità e della pianificazione dell'intera procedura.

La carcinosi peritoneale da neoplasie ovariche epiteliali prevede la linfoadenectomia iliaco-otturatoria e aorto iliaca.

Il significato prognostico della linfoadenectomia è di rilevante importanza: la sola effettuazione della procedura comporta un significativo aumento della sopravvivenza.

**e) Chiusura della parete addominale -Drenaggi - posizionamento dei cateteri per HIPEC**

Terminata la fase di peritonectomia è indispensabile effettuare ripetuti lavaggi della cavità peritoneale e una accurata revisione dell'emostasi. Prima della chiusura della parete vengono posizionati i drenaggi con i quali si effettuerà la perfusione peritoneale, la cui tecnica verrà descritta nel prossimo capitolo.

In genere vengono messi a dimora 5 drenaggi polifenestrati, che consentono di introdurre e contemporaneamente estrarre dalla cavità la soluzione di chemioterapico.

I drenaggi sono tutti introdotti attraverso controaperture della parete addominale e in genere sono posizionati con le seguenti modalità:

- n 1 introdotto al disotto dell'arcata costale dx, è posizionato sotto il diaframma e al di sopra del margine superiore del fegato
- n 2 introdotto nell'ipocondrio dx, viene posizionato in corrispondenza della radice mesenteriale in epigastrio
- n 3 a livello della fossa iliaca dx, pelvi superiore
- n 4 al di sotto dell'arcata costale sinistra, è posizionato in regione sottodiaframmatica sin.
- n 5 a livello della fossa iliaca sinistra, pelvi inferiore.

Il catetere n 2 e il n. 3 (in flow) sono collegati a raccordi ad Y e quindi alla pompa della macchina per chemio ipertermia e fungeranno da ingresso della infusione: i rimanenti (out flow) saranno drenaggi di recupero del perfusato. I cateteri utilizzati per l'HIPEC sono lasciati in situ e serviranno come drenaggi per il decorso post-operatorio.

Quando si adotta la tecnica ad addome chiuso, in genere le anastomosi e le stomie sono effettuate prima della chiusura della laparotomia; pertanto la sutura della parete e il confezionamento della stomia devono essere a perfetta tenuta al fine di evitare fuoriuscita di soluzione chemioterapica durante l'HIPEC.

**1.8 HIPEC: razionale e tecnica**

**Razionale**

Diversi studi clinici hanno messo in evidenza un allungamento del tempo di progressione e della sopravvivenza libera da malattia in pazienti affette da tumore ovarico dopo utilizzo di una combinazione di chirurgia citoreduttiva aggressiva e chemioterapia ipertermica intraperitoneale intraoperatoria.

Il razionale di tale associazione si basa sull'effetto citotossico dell'ipertermia che è determinato dalla rottura delle membrane cellulari per denaturazione proteica, dall'incrementata permeabilità dei neovasi e dall'alterata funzionalità dei complessi proteici recettoriali.

Pertanto la sensibilità dei tumori solidi all'ipertermia è probabilmente legata alla creazione di un microambiente con basso pH, bassa tensione di ossigeno, bassi livelli di glucosio in risposta all'alta temperatura. L'inattivazione delle cellule tumorali è tempo e temperatura dipendente, ed inizia a 40-41°C. Le cellule tumorali da linee cellulari di roditori presentano un'inattivazione

esponenziale a partire da 43°C, mentre le linee cellulari da tumore umano sono più sensibili ad una ipertermia moderata (41-42°C).

Il tipo d'interazione tra il calore e i farmaci è stato classificato in termini di:

- effetto "additivo/sopra-additivo", quando si osserva un incremento lineare dell'attività citotossica del farmaco all'aumentare della temperatura (da 40.5°C a 43°C). Tale effetto si osserva con agenti alchilanti bifunzionali (melphalan, ciclofosfamide ed ifosfamide) e composti del platino (cisplatino ed oxaliplatino)
- effetto "soglia", quando non si osserva potenziamento dell'attività citotossica del farmaco al di sotto di una determinata temperatura (> 42-43°C). Tale effetto si osserva con antibiotici antitumorali come adriamicina
- "indipendenza", quando l'attività citotossica del farmaco non risulta significativamente influenzata dal variare della temperatura. Tale effetto si osserva per alcuni antimetaboliti (5-fluorouracile), alcaloidi della vinca e taxani. I dati attualmente disponibili indicano che i migliori effetti di chemosensibilizzazione termica per la maggior parte degli antitumorali studiati si ottengono quando il calore e il farmaco vengono somministrati simultaneamente o con un breve intervallo intercorrente, anche se sono presenti delle eccezioni legate fondamentalmente al meccanismo d'attivazione del farmaco.

L'ipertermia agisce sia aumentando la sensibilità delle cellule neoplastiche all'effetto citotossico diretto del chemioterapico (incremento della concentrazione del farmaco in sede locale) che incrementandone la penetrazione (vasodilatazione mediata dall'aumento della temperatura). Inoltre alcuni agenti chemioterapici quali la mitomicina C, la doxorubicina e il cisplatino fra gli altri, risultano avere un potenziamento della loro capacità citotossica intrinseca dovuto all'ipertermia.

Il potenziamento termico dell'attività di farmaci antitumorali si basa su modificazioni indotte dal calore nella farmacodinamica e farmacocinetica del composto, rilevanti per il suo effetto antitumorale. Per il Melphalan, uno dei farmaci più largamente utilizzati in studi di termo-chemioterapia sperimentale e clinica, sono stati proposti diversi meccanismi putativi di potenziamento ipertermico includenti l'aumento della concentrazione intracellulare di farmaco, l'alterazione della struttura quaternaria del DNA in modo da favorire il processo di alchilazione, l'interferenza con il metabolismo degli addotti farmaco-DNA e l'inibizione del loro riparo e la stabilizzazione da parte del calore delle perturbazioni indotte dal farmaco nella progressione delle cellule nel ciclo cellulare.

Per quanto riguarda il cisplatino, è stato dimostrato che l'aumento dell'effetto citotossico di questo composto e del suo analogo oxaliplatino in condizioni ipertermiche è conseguente ad un'aumentata formazione di addotti letali platino-DNA. Poiché è stato osservato che l'ipertermia moderata (< 42°C) in vivo è in grado di aumentare il flusso sanguigno tumorale, tale effetto potrebbe contribuire ad incrementare il trasferimento dei farmaci al tessuto tumorale e quindi a migliorarne l'effetto terapeutico.

È noto che la via di diffusione più comune del tumore ovarico è quella intraperitoneale e di conseguenza la somministrazione intraperitoneale del farmaco chemioterapico ha dunque il vantaggio di raggiungere una maggiore concentrazione a livello locale, con una minore tossicità sistemica.

### Tecnica

L'HIPEC viene sempre preceduta da una citoriduzione ottimale, ovvero dalla rimozione di tutta la malattia macroscopicamente visibile, come descritto in precedenza.

Terminata l'asportazione chirurgica delle masse o lesioni tumorali e del peritoneo aggredito da malattia vengono posti, attraverso la parete addomi-

nale e fissati con estrema cura, i tubi per il trattamento di chemioipertermia, i drenaggi e le sonde termiche (per la rilevazione delle temperature di lavaggio in entrata ed in uscita dall'addome e quelle del paziente stesso): di solito, vengono posizionati 5 cateteri tipo French numero 29 di infusione e deflusso posizionati nei quadranti superiore e inferiori, secondo la metodica sovrariportata.

La sutura della parete addominale in caso di perfusione chiusa o la copertura totale della zona interessata con un telo chirurgico in caso di metodica aperta, impediscono la diffusione in ambiente d'eventuale dispersione aerea del prodotto durante il trattamento chemioterapico.

### Macchina per HIPEC e circuito

La perfusione peritoneale prevede l'utilizzazione di una macchina che presenti le seguenti peculiarità:

- un sistema di pompe
- un termostato o scambiatore di calore
- sistemi integrati di controllo delle temperature, delle pressioni e del flusso
- sistema di analisi dei dati mediante uno specifico programma computerizzato con visualizzazione in tempo reale dei parametri e loro registrazione
- un circuito extracorporeo (CEC).

L'apparecchiatura deve essere garantita dalla normativa C.E. Vengono inoltre utilizzati una serie di termometri per la valutazione costante della temperatura intraaddominale.

Dopo l'incannulazione il dispositivo di perfusione intraperitoneale viene utilizzato come un circuito chiuso. Secondo il BMI della paziente, il circuito di perfusione è stabilito usando o una soluzione di glucosata al 5% di 2 litri/mq o soluzione fisiologica o come da protocollo di Sugarbaker soluzione da dialisi peritoneale di destrosio 1,5% la scelta delle soluzioni non modifica il risultato finale ma deriva esclusivamente dai protocolli adottati, contenente il chemioterapico alla dose prestabilita.

I tassi di flusso vengono aggiustati per mantenere temperature stabili con temperature di influsso non superiori a 42,5°C e di efflusso non eccedenti i 41°C. La temperatura corporea della paziente non deve superare i 39,5°C usando metodi di raffreddamento passivi (spegnere i dispositivi abitudinari di riscaldamento) e attivi (tavolo operatorio raffreddato e fluidi intravenosi e intravescicali freddi) quando necessario. La temperatura intraperitoneale è mantenuta a 41.5°C e monitorizzata attraverso termometri inseriti nello spazio subfrenico e nella cavità pelvica. È discrezionale l'uso del catetere di Swan-Ganz in sede durante l'HIPEC per monitorizzare la funzione cardiovascolare attualmente l'utilizzo del "Vigileo ®" permette una monitoraggio del paziente sovrapponibile al catetere di Swan-Ganz con minori rischi. La stabilità della temperatura è direttamente proporzionale al flusso del perfusato che dovrà essere mantenuto tra gli 800 e 1200 ml/min. Al termine della perfusione, di durata variabile a seconda dei farmaci e dei protocolli utilizzati, viene aspirato completamente il liquido in addome e l'interno della cavità peritoneale viene lavato con 2-3 litri di soluzione Ringer Lattato.

### Tecnica della perfusione peritoneale ipertermica antitumorale (HIPEC)

Esistono due tecniche di chemioipertermia intraoperatoria, la tecnica chiusa e quella aperta. Nella prima, dopo aver effettuato una peritonectomia con citoriduzione, aver posizionato i drenaggi e confezionato le anastomosi, la parete addominale viene chiusa e iniziata la perfusione.

Nella seconda, alla fine della fase demolitiva, si sospende la parete addominale al divarcatore di Thompson con punti apposti sulla cute e la breccia addominale viene coperta con un telo in plastica suturato anch'esso alla

cute, in modo da creare una camera chiusa artificiale: attraverso una incisione sul telo l'operatore inserisce una mano e rimescola il perfusato con l'intento di far venire a contatto di esso tutti gli organi addominali ed in modo precipuo le anse del tenue ed i mesi.

Entrambe le metodiche presentano vantaggi e svantaggi: la tecnica chiusa permette sicuramente una minor perdita di calore del perfusato, con maggiore stabilità termica, evitando temperature elevate in entrata per mantenere una temperatura intraddominale media di 42°. La tecnica aperta permette invece un più omogeneo contatto delle anse intestinali con il chemioterapico e consente di effettuare le anastomosi dopo la chemioterapia, diminuendo notevolmente l'incidenza di recidive anastomotiche, poiché il chemioterapico può agire anche sui margini d'affondamento.

Nell'immediato postoperatorio si effettuano lavaggi con soluzione di destrosio al 1,5% allo scopo di rimuovere fibrina, cellule in apoptosi post chemioterapia e residui ematici. Lo scopo di questi lavaggi è di evitare che cellule neoplastiche non in apoptosi, quindi vitali, vengano imbrigliate dalla fibrina e possano dare esito a quelle che vengono chiamate da Sugarbaker "le cattedrali del cancro", che potrebbero nel tempo dare esito a ripresa della malattia.

La tecnica del lavaggio addominale postoperatorio si basa su tre tempi:

- Chiusura con clamp di tutti i drenaggi addominali tranne quello usato come in flow durante la perfusione.
- Infusione rapida di 1000 cc di soluzione dal drenaggio di inflow
- Riapertura di tutti i drenaggi.

I lavaggi postoperatori vengono effettuati ogni ora fino ad avere un liquido limpido o a lavatura di carne durante l'outflow, si proseguono poi ogni 2 ore per le prime 12h postoperatorie.

### 1.9 Farmacodinamica della HIPEC

La prima esperienza di somministrazione intraperitoneale di farmaci anti-blastici risale al 1955 quando Weissberger e coll. pubblicarono i risultati della somministrazione di mostarda azotata nella cavità peritoneale di 7 donne affette da neoplasia dell'ovaio. Sebbene si fosse ottenuto il controllo dell'ascite, non fu evidenziata alcuna riduzione delle masse neoplastiche e la tossicità (in particolare il dolore addominale) non apparve trascurabile. Le basi teoriche della metodica sono state sviluppate negli anni '70. Sulla base delle conoscenze anatomiche e fisiologiche della cavità peritoneale furono elaborati dei modelli matematici attraverso i quali fu ipotizzato che la somministrazione intraperitoneale avrebbe comportato un'esposizione a concentrazioni di farmaci "in loco" nettamente superiori a quelle ottenibili dopo somministrazione sistemica.

Molti studi sperimentali hanno confermato questa ipotesi, ma il beneficio atteso dalle concentrazioni locali molte volte superiori a quelle ottenibili con la somministrazione sistemica è stato in parte vanificato dai rilievi sulla profondità di penetrazione dei farmaci nel tessuto neoplastico. Essa si è infatti rivelata piuttosto limitata: di conseguenza gli studi clinici sono stati prevalentemente condotti in pazienti con carcinomi peritoneali di piccole dimensioni o in pazienti radicalmente operati con intento adiuvante. I risultati più interessanti si sono ottenuti nelle neoplasie dell'ovaio, dove regimi terapeutici comprendenti somministrazione intraperitoneale di anti-blastici si sono dimostrati superiori a regimi che utilizzino gli stessi farmaci somministrati per via endovenosa.

Al momento attuale il ruolo dell'HIPEC nella pratica clinica corrente è ancora da definire; rimane di fondamentale importanza, per il suo forte razionale, l'utilizzo della metodica in associazione ad intervento chirurgico di Peritonectomia cc-0 cc-1.

### Farmacocinetica

L'esposizione ai farmaci è stata valutata, negli studi condotti, prendendo in considerazione le concentrazioni di picco, l'AUC (area sotto la curva, concentrazione x tempo) o entrambe.

Il vantaggio in termini di maggiore esposizione al farmaco dell'area coinvolta dalla neoplasia (e quindi di potenziale maggiore efficacia) può essere definito come il rapporto tra concentrazione di farmaco nella cavità peritoneale dopo somministrazione intraperitoneale e concentrazione ematica di farmaco dopo somministrazione sistemica (rappresentativa della quantità di farmaco a cui vengono esposte le cellule neoplastiche per via ematica): tanto maggiore è questo rapporto, tanto superiore è il vantaggio della metodica in termini di maggiore esposizione della neoplasia al farmaco.

Il vantaggio in termini di minore esposizione sistemica (e quindi di potenziale minore tossicità) può essere definito come il rapporto tra le concentrazioni sistemiche ottenute dopo somministrazione endoperitoneale e le concentrazioni sistemiche ottenute dopo somministrazione sistemica: tanto più basso è tale rapporto, tanto più vantaggiosa risulterà la metodica in termini di minore tossicità.

Combinando la maggiore esposizione locale al farmaco con la minore esposizione sistemica si può stimare il vantaggio terapeutico complessivo della metodica. Nessun farmaco, per quanto efficace, può esplicare la sua attività se non viene materialmente a contatto con le cellule neoplastiche. È necessario quindi che la diffusione del farmaco sia omogenea in tutta la cavità peritoneale. La maggior parte dei pazienti è sottoposta a interventi chirurgici che provocano quasi inevitabilmente aderenze le quali ostacolano la diffusione del farmaco.

I pazienti con aderenze particolarmente estese non sono candidabili ad un trattamento intraperitoneale. Nel caso la ottimale distribuzione dei liquidi nella cavità peritoneale sia dubbia, può essere utile una valutazione con TAC effettuata dopo iniezione intraperitoneale di mezzo di contrasto diluito, ovvero con rilevazione scintigrafica dopo infusione di un composto marcato (generalmente albumina marcata con Te99).

Studi sperimentali e clinici hanno dimostrato che è necessario utilizzare volumi di liquidi sufficientemente elevati per massimizzare la probabilità di raggiungere tutti i siti tumorali all'interno della cavità peritoneale. Nella maggior parte dei pazienti sono necessari volumi di liquidi di 1-2 litri o superiori.

Altro fattore che condiziona la distribuzione del farmaco è l'effetto della gravità. Nel paziente supino i fluidi tendono a raccogliersi nella pelvi, nello spazio retro-epatico destro e nei recessi paracolicici. La superficie compresa tra le anse intestinali e la parete addominale anteriore viene a contatto con una minore quantità di farmaco. Se il trattamento è somministrato durante l'intervento chirurgico, l'operatore può manualmente redistribuire il farmaco, altrimenti il paziente va istruito a cambiare frequentemente decubito (ogni 15-30 minuti) durante le prime ore successive al trattamento.

### Efficacia dei farmaci e volume neoplastico

I farmaci somministrati per via sistemica raggiungono la neoplasia attraverso il flusso capillare, mentre, i farmaci iniettati per via locale raggiungono la neoplasia per diffusione diretta: il farmaco ideale deve quindi possedere buone capacità di diffusione. Una volta che il farmaco è penetrato nel tessuto neoplastico, esso viene rimosso attraverso il drenaggio dei vasi capillari che irrora la neoplasia; reazioni chimiche, come l'alchilazione e la platinazione, svolgono un'azione secondaria. Mentre la capacità di diffusione è una caratteristica intrinseca del farmaco, la velocità di rimozione è legata alla permeabilità capillare, alla superficie complessiva dei vasi capillari e al flusso sanguigno all'interno del tessuto neoplastico.

La profondità di penetrazione è direttamente correlata alla capacità di diffu-



sione e inversamente correlata alla velocità di rimozione con incremento/decreto non lineare. E' possibile dimostrare matematicamente, che un farmaco con capacità di diffusione 4 volte superiore rispetto ad un altro penetra il doppio di esso; allo stesso tempo se fosse possibile modificare (ad esempio utilizzando farmaci vasoattivi) la velocità di eliminazione, riducendola ad 1/4, la profondità di penetrazione raddoppierebbe.

La profondità di penetrazione di vari farmaci è estremamente ridotta. Gli studi sperimentali condotti *in vivo* e *in vitro* hanno sostanzialmente confermato quanto ipotizzato sulla base dei modelli matematici: la penetrazione diretta dei farmaci nella neoplasia è limitata a pochi millimetri e spesso solo gli strati cellulari più periferici del nodulo neoplastico vengono permeati dal farmaco. La ridotta profondità di penetrazione dei farmaci all'interno del tumore è il fattore che maggiormente condiziona l'efficacia del trattamento loco regionale: farmaci efficaci per via sistemica, quando utilizzati per via intraperitoneale si dimostrano clinicamente attivi in relazione alle rispettive profondità di penetrazione.

E' stato teorizzato un effetto favorevole delle somministrazioni ripetute di farmaci. Dopo ogni somministrazione gli strati cellulari necrotizzati verrebbero eliminati e le dosi di farmaco successive agirebbero sugli strati cellulari immediatamente sottostanti con un progressivo decremento del volume neoplastico. Sarebbe così possibile trattare volumi neoplastici di dimensioni superiori alle profondità di penetrazione dei farmaci. Studi clinici (condotti principalmente in pazienti affette da neoplasia ovarica) hanno mostrato che i vantaggi ottenibili con la somministrazione intraperitoneale sono sostanzialmente limitati a pazienti con piccoli volumi neoplastici presenti all'inizio del trattamento (la situazione più favorevole è quella di pazienti con sola malattia microscopica).

Allo stesso tempo, si è notato che il volume neoplastico non deve essere necessariamente così piccolo da coincidere con la profondità di penetrazione del farmaco. Vi è sicuramente la possibilità di ottenere risposte obiettive anche in pazienti con noduli singoli di dimensioni fino a 0.5-1 cm.

#### Attività del farmaco

Presupposto indispensabile per l'efficacia della chemioterapia intraperitoneale è l'attività del farmaco nella patologia in trattamento. Un farmaco inattivo, resta inattivo anche se somministrato in modalità tale da consentire livelli di picco o AUC centinaia di volte superiori a quelli ottenibili con le somministrazioni tradizionali. Il primo parametro per poter stabilire se un farmaco può essere attivo per via intraperitoneale, è che abbia un'attività nota per via sistemica.

Farmaci sicuramente attivi possono non indurre risposte in parte dei pazienti, ovvero, dopo una iniziale risposta si può avere stazionarietà o progressione di malattia. In questo caso, la somministrazione locoregionale è appropriata se vi sono evidenze *in vivo* e/o *in vitro* che la sua attività sia dose-dipendente o tempo-dipendente.

In effetti, almeno nel carcinoma dell'ovaio, vi sono evidenze da studi di fase II, che risposte possono essere reindotte con cisplatino intraperitoneale in caso di progressione dopo chemioterapia sistemica. Non vi è però la dimostrazione della superiorità di questo approccio nei confronti di un trattamento di seconda linea convenzionale, specie se si considerano i nuovi farmaci entrati nell'uso clinico negli anni più recenti. Questi studi hanno, tuttavia, evidenziato che una precedente risposta alla chemioterapia sistemica è presupposto pressoché obbligato per una ulteriore risposta con terapia intraperitoneale.

Pochi studi randomizzati sono stati condotti con consolidamento intraperitoneale dopo risposta alla terapia sistemica: sebbene vi sia una modesta evidenza che la maggiore esposizione al farmaco migliori la prognosi, tali

risultati non possono essere considerati conclusivi, e la metodica non è raccomandabile al di fuori di studi clinici controllati.

#### Tossicità

Le dosi massime somministrabili sono condizionate dagli effetti tossici locoregionali e da quelli sistemici. Gli effetti tossici sistemici (depressione miocardica, neurotossicità, mucositi) sono correlati alle concentrazioni plasmatiche ottenibili per riassorbimento. Se questi rappresentano la tossicità dose-limitante, è ragionevole presumere che le concentrazioni sistemiche siano analoghe a quelle ottenibili con somministrazione endovenosa. Allo stesso tempo è ragionevole pensare che l'efficacia del trattamento si avvalga anche della quota di farmaco che raggiunge il tumore attraverso il flusso ematico. Per farmaci come cisplatino o carboplatino, gravati da una tossicità locale molto bassa, tale meccanismo viene sfruttato appieno.

Gli effetti tossici locali consistono essenzialmente in dolori addominali, peritoniti chimiche, formazione di aderenze fino all'occlusione intestinale. La tossicità locale di alcuni farmaci (peritoniti chimiche e dolori addominali che necessitano di essere trattati con oppiacei) ne rende quasi proibitivo l'uso: per ottenere tossicità accettabili è stato necessario ridurre notevolmente le dosi del farmaco, tenendo anche conto delle differenze favorevoli di concentrazione locale dopo somministrazione intraperitoneale o sistemica (la doxorubicina ha evidenziato concentrazioni 60 volte superiori alla sistemica dopo somministrazione intraperitoneale).

#### Farmaci di uso frequente

##### a) Cisplatino e carboplatino

Il cisplatino ha dimostrato buone capacità di penetrazione nei noduli neoplastici con concentrazioni al centro pari a circa la metà di quelle dosabili alla periferia.

Tali dati sono stati confermati nell'uomo: le concentrazioni di farmaco nei primi 3 millimetri di noduli peritoneali sono risultate superiori a quelle ottenibili con la somministrazione endovenosa.

L'AUC peritoneale ottenibile è 20-30 volte superiore all'AUC plasmatica. Negli studi clinici condotti le dosi somministrate variano da 60 a 100 mg/m<sup>2</sup>: a queste dosi la tossicità locale consiste essenzialmente in dolori addominali (più frequentemente di grado 2 che colpiscono circa il 20% dei pazienti), raramente si verificano dolori di grado 4 che richiedono il trattamento con oppiacei. Gli effetti tossici sistemici sono analoghi a quelli che si verificano con la somministrazione sistemica, ma meno frequenti.

In uno studio randomizzato in cui pazienti affette da neoplasia dell'ovaio sono state trattate con cisplatino alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> per via intraperitoneale o per via endovenosa, la neutropenia di grado 3-4 si è verificata nel 56% vs il 69% (p=0.002), la tossicità neuromuscolare nel 15% vs il 25% (p=0.02), il tinnito nel 7% vs il 14% (p= 0.01).

Il carboplatino somministrato per via sistemica ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella del cisplatino con minori effetti collaterali. Studi sperimentali hanno evidenziato che la clearance peritoneale del carboplatino è 3 volte inferiore a quella del cisplatino con una AUC nettamente superiore e quindi con un maggior tempo di esposizione della cellula neoplastica; di contro, la capacità di diffusione del carboplatino all'interno della neoplasia sembra notevolmente inferiore a quella del cisplatino.

In uno studio retrospettivo su 65 pazienti sottoposte a terapia intraperitoneale con cisplatino o carboplatino per neoplasia ovarica è stato notato un numero di risposte paragonabili in pazienti con malattia microscopica (cisplatino 46% vs carboplatino 38%, p < 0.25). Nelle pa-

zienti con malattia macroscopica, il cisplatino ha dimostrato un'attività superiore sia in termini di risposte globali (71% vs 32 %,  $p < 0.05$ ) che di risposte complete (41% vs 11%,  $p < 0.1$ ). Tali dati sono in accordo con la limitata capacità di penetrazione del carboplatino nei sistemi sperimentali.

**b) Mitomicina C**

Con la Mitomicina C somministrata per via sistemica si ottengono AUC plasmatiche e AUC nel fluido peritoneale molto simili, mentre dopo somministrazione intraperitoneale il rapporto tra AUC peritoneale e AUC sistemica è circa 75: l'emivita nel liquido peritoneale è risultata di 1.3 ore con circa il 70% del farmaco assorbito durante i primi 90 minuti dalla somministrazione.

Il farmaco è prevalentemente utilizzato in corso di intervento chirurgico di peritonectomia per carcinosi peritoneali da neoplasie dell'apparato gastroenterico, in perfusione associata ad ipertermia, come già descritto: sono state utilizzate dosi comprese tra 10 e 30 mg/m<sup>2</sup>.

La quota di farmaco assorbita durante l'intervento è sufficiente a determinare tossicità sistemica prevalentemente ematologica: con le dosi più elevate è presente una leucopenia di grado III-IV nel 25-30% dei pazienti; con le dosi più basse, raramente la tossicità ematologica supera il grado II.

Con l'associazione peritonectomia + chemio ipertermia intraoperatoria con mitomicina C, parte dei pazienti trattati diventa lungo sopravvivate,

risultato non ottenibile con i regimi di polichemioterapia sistemica più efficaci. Non è però noto l'esatto ruolo del farmaco quando somministrato per via intraaddominale, non essendo stati condotti studi randomizzati per confrontare l'efficacia del solo intervento chirurgico con quella dell'intervento chirurgico associato alla chemioterapia intraperitoneale.

**c) Oxaliplatino**

La perfusione addominale con oxaliplatino è stata utilizzata in associazione ad intervento di peritonectomia: l'AUC peritoneale si è rivelata 15-17 volte superiore all'AUC plasmatica.

Uno studio di fase I ha evidenziato che circa il 50% del farmaco viene assorbito durante i 40 minuti della procedura di perfusione addominale: alla dose di 460 mg/m<sup>2</sup> le concentrazioni massime del farmaco nel peritoneo si sono dimostrate circa 25 volte superiori rispetto alle concentrazioni massime plasmatiche, mentre le tossicità sistemiche legate al farmaco erano del tutto trascurabili.

In uno studio di fase II condotto in 24 pazienti con carcinosi peritoneale da neoplasia coloretta sottoposti a peritonectomia associata a perfusione ipertermica dell'addome con oxaliplatino alla dose di 460 mg/m<sup>2</sup> (immediatamente preceduta da acido folinico e fluorouracile somministrati per via sistemica) si è ottenuta una sopravvivenza libera da malattia a 3 anni pari al 50%.

In assenza di studi clinici randomizzati, non è però possibile determinare l'esatto ruolo della somministrazione endoperitoneale del farmaco.

## 2. Parte speciale

### 2.1 Mesotelioma peritoneale

Il mesotelioma nel 30-35% dei casi insorge a livello peritoneale ed in questa sede, che è considerata prognosticamente sfavorevole rispetto a quella pleurica, la sopravvivenza mediana evidenziata dal Registro Nazionale Mesoteliomi è di 5,2 mesi.

Dei diversi studi clinici pubblicati pochi presentano numeri utili per una valutazione e pochissime sono le serie dedicate alla localizzazione peritoneale. Emerge comunque una scarsa efficacia terapeutica della chemioterapia sistemica che, anche con le combinazioni farmacologiche, presenta percentuali di risposte inferiori al 30%, con poche remissioni complete e modeste sopravvivenze mediane. In particolare l'associazione di mitoxantrone, methotrexate e mitomicina-C ha prodotto in 22 pazienti con mesotelioma pleurico maligno (prognosticamente più favorevole di quello peritoneale) un 31,8% di risposte obiettive con una mediana di sopravvivenza di 13,5 mesi. Anche la chirurgia dei mesoteliomi peritoneali, eccetto nei casi di mesotelioma papillare ben differenziato che ha in genere un decorso indolente e si presta al debulking, si scontra spesso con forme aggressive e facili al sanguinamento, frequentemente caratterizzate da un coinvolgimento esteso delle sierose associato ad ascite neoplastica già al momento della prima osservazione, che vanificano l'intento di cura ed aprono di necessità uno spiraglio sulle integrazioni terapeutiche. Peraltro la storia naturale della malattia, così a lungo confinata nella cavità peritoneale, rende attraente e ragionevole la chemioterapia locoregionale in pazienti selezionati con malattia minima residua alla chirurgia di citoriduzione.

Weissman ha trattato 20 pazienti affetti da mesotelioma peritoneale maligno con chirurgia, chemioterapia intraperitoneale e radioterapia, ottenendo una sopravvivenza mediana di 16,2 mesi. Park, integrando la citoriduzione chi-

urgica alla chemioipertermia intraperitoneale con cisplatino (dose mediana 530mg – escalation dose 100-400mg/m<sup>2</sup>), a 41°C per 90 minuti nel corso di 3 diversi trial che differivano per l'utilizzazione di chemioterapia neoadiuvante sistemica (3 pazienti) e modificatori della risposta biologica in regime perfusionale (2 pazienti), ha potuto osservare in 18 pazienti totali un tempo mediano alla progressione di 26 mesi ed una sopravvivenza a 2 anni dell'80%. Loggie, ancora con citoriduzione chirurgica e chemioipertermia con mitomicina-C (dose totale 30mg) ad una temperatura di inflow di 40,5°C per 2 ore, ha ottenuto in 12 pazienti con un follow-up mediano di 45,2 mesi, una sopravvivenza mediana di 36,2 mesi; la palliazione dell'ascite è stata permanente nell'86% dei pazienti. L'esperienza più ampia in letteratura deriva da un recente studio multicentrico di fase II condotto nell'ambito della Società Italiana di Terapie Integrate Locoregionali in Oncologia: sessantadue pazienti in quattro Istituzioni trattati mediante citoriduzione chirurgica e chemioipertermia con cisplatino (25 mg/m<sup>2</sup>/litro di perfusato) e mitomicina-C (3,3 mg/m<sup>2</sup>/litro di perfusato) o cisplatino alla stessa dose ed adriamicina (15,25 mg/l) a 42,5°C per 60/90 minuti. A fronte di una citoriduzione ottimale nel 74% dei pazienti e di un follow-up medio di 20 mesi, la sopravvivenza overall e libera da malattia a 5 anni è stata rispettivamente pari al 54% e 37%; la completezza della citoriduzione è stata significativamente associata all'outcome oncologico ( $p < .05$ ).

Il trattamento potrebbe inoltre essere modulato sulla base di fattori biologici correlati alla sopravvivenza ed alla risposta al trattamento. Molto recentemente un gruppo di Ricercatori della Columbia University di New York ha valutato il peso specifico di alcuni fattori patologici e biomolecolari sulla sopravvivenza di 54 pazienti con mesotelioma peritoneale maligno ed ha trovato che l'istologia bifasica, l'elevato tasso mitotico e la perdita di p16 sono

variabili prognostiche indipendenti, associate ad outcome sfavorevole.

In un lavoro multicentrico condotto dalla SITILO 61 pazienti (31M, 30F) di età compresa tra 24-72 anni (media: 51) affetti da MP, sono stati sottoposti a Peritonectomia + chemio-ipertermia-intra-peritoneale. La comparsa di ascite, massa addominale o l'incremento del marcatore tumorale è stato considerato segno di progressione. Studi bio-molecolari e di farmacologia preclinica sono stati condotti su materiale prelevato al momento della CCR (19 e 7 casi, rispettivamente). Una soddisfacente peritonectomia è stata possibile nel 74% dei pazienti, che alla fine dell'intervento risultavano radicalmente citoridotti oppure presentavano un residuo <2,5 mm. Il follow-up medio è attualmente di 20 mesi. Con questo regime terapeutico, la probabilità di sopravvivenza globale a 5 anni è del 54% e la sopravvivenza libera da progressione del 37%.

Per quanto non sembrano attuabili studi randomizzati, anche multicentrici, data l'esiguità dei casi/anno di mesotelioma peritoneale maligno osservati nelle diverse Istituzioni, gli studi di fase II sembrano indicare un considerevole miglioramento dei tempi di sopravvivenza e della palliazione della fase avanzata con trattamenti aggressivi a target loco-regionale. Gli sforzi dovrebbero dunque tendere verso studi prospettici controllati ed ancora verso l'individuazione di fattori biomolecolari predittivi del risultato oncologico.

## 2.2 Pseudomixoma peritonei - ADC mucinoso dell'appendice

Esiste ancora una grande confusione per quanto riguarda lo Pseudomixoma del Peritoneo: Ronnett nel 1995 lo descrive come "una condizione ancora poco interpretata caratterizzata da ascite mucinosa e impianti mucinosi coinvolgenti diffusamente le superfici peritoneali". La gran parte dei patologi continua ad usare il termine di Pseudomixoma per riferirsi a una molteplicità di tumori eterogenei che porta ad un esteso accumulo di muco in addome ed in pelvi. In realtà, pur non essendoci accordo unanime, si tende oggi a comprendere nella sindrome dello Pseudomixoma tutte le forme neoplastiche epiteliali mucosecarnenti a partenza dall'appendice. I tumori mucinosi dell'appendice sono stati distinti in due gruppi: Adenomucinosi Peritoneale Disseminata (DPAM), forma a bassa aggressività generata probabilmente da un adenoma appendicolare; Carcinosi Peritoneale Mucinoso (PMCA), a sua volta suddivisa in tre sottogruppi: ad alta, moderata, bassa differenziazione. Non bisogna quindi confondere la "sindrome da pseudomixoma" dovuta ad aumento del volume addominale per accumulo di muco secreto da una neoplasia benigna/maligna intraddominale che può dipendere anche da adc mucinosi del colon, ovaio e da tumori mulleriani del peritoneo ad alta produzione di muco, con il vero "pseudo mixoma peritonei" causato esclusivamente dai tumori mucinosi di origine appendicolare. Allo scopo di sistematizzare il complesso argomento dello pseudomixoma definiremo come "sindrome da pseudo mixoma" tutte le carcinosi caratterizzate da produzione di voluminose masse di muco derivanti da diverse neoplasie addominali mucosecarnenti, ivi compreso l'adenocarcinoma dell'appendice, mentre come "pseudo mixoma" soltanto le neoplasie a bassa malignità di origine appendicolare.

Per sindrome da pseudomixoma in ogni caso si intende una lenta, ma continua progressione neoplastica locoregionale sino all'exitus dovuto all'azione meccanica della mucina e, secondo Sugarbaker, il termine di pseudomixoma andrebbe riservato ad un ristretto ed omogeneo gruppo di pazienti con adenomucinosi associata più frequentemente ad un adenoma mucinoso dell'appendice. Egli però propone anche una suddivisione dello pseudomixoma in adenomucinosi peritoneale disseminata (Diffuse Peritoneal AdenoMucinosi - DPAM) e carcinosi mucinosa peritoneale (Peritoneal Mucinous Carcinomatosis - PMCA), come estremi di uno spettro di patologie a malignità

crescente, per le quali ipotizza anche la possibilità di una "sequenza adenoma-carcinoma". Il decorso lento ed indolente dello pseudomixoma, indipendentemente dalla sua natura, ha favorito discreti risultati di sopravvivenza anche con trattamenti di debulking ed in particolare con interventi chirurgici di "pulizia" addominale, intervallati da chemioterapia talora intraperitoneale, e reiterati fino a che le aderenze, lo stato generale del paziente e le complicanze chirurgiche ne consentano l'attuazione. L'analisi retrospettiva della Mayo Clinic su una serie di 56 pazienti trattati con approccio locoregionale aggressivo in un arco di 26 anni e pubblicata nel '94, stima la sopravvivenza mediana nell'ordine dei 2,5 anni, a fronte di un'ottima palliazione a breve termine.

Sugarbaker propone, invece, un trattamento chirurgico "regolato", associato a chemioterapia locoregionale, con intenti di cura, sulla base di alcune osservazioni:

- il carcinoma appendicolare è in genere a bassa aggressività biologica: raramente metastatizza ai linfonodi, eccezionalmente al fegato ed in genere non infiltra in profondità le sierose
- la carcinosi è un evento precoce nella storia della malattia e si realizza prima dell'invasione linfatica o vascolare
- la carcinosi tende a localizzarsi in siti reseccabili chirurgicamente, mentre il piccolo intestino rimane a lungo libero da malattia per gli attivi movimenti peristaltici che dislocano le cellule neoplastiche verso le aree deputate al riassorbimento dei fluidi peritoneali.

Tali presupposti rendono lo pseudomixoma peritonei il paradigma ideale per il trattamento integrato così come ideato da Sugarbaker. Nella sua esperienza la chemioterapia locoregionale in un primo tempo veniva somministrata alcune settimane dopo l'intervento di peritonectomia, nell'ipotesi che essa potesse interferire negativamente con i processi di guarigione. L'esperienza clinica ha invece dimostrato che le aderenze post-operatorie creano "sacche" di chemioterapico che, oltre ad impedire l'ottimale distribuzione del farmaco su tutte le superfici interessate dalla neoplasia, determinano un aumento della tossicità. L'evoluzione successiva è quindi stata la chemioterapia post-operatoria precoce (EPIC), a partire dalla prima giornata dopo l'intervento, che oltre ai vantaggi oncologici già teorizzati, ha dimostrato di non produrre un significativo aumento della morbilità, né di ritardare i processi di cicatrizzazione delle anastomosi intestinali; peraltro alcuni farmaci come il 5-fluorouracile, somministrati per via intraperitoneale precoce, hanno dimostrato una certa capacità di inibire le aderenze chirurgiche.

Nella nostra esperienza, però, la EPIC ha dimostrato una compliance relativamente bassa poiché l'insorgenza di complicanze chirurgiche, frequenti dopo peritonectomia, ne compromette talora l'esecuzione. Alla fine del '97 Sugarbaker ha introdotto nella pratica terapeutica delle carcinosi peritoneali la chemioipertermia intraperitoneale (IHCP), già utilizzata da autori giapponesi nel trattamento del cancro gastrico, e nel '99 ha pubblicato i risultati della sua intera esperienza sulle carcinosi appendicolari: su 385 pazienti trattati con un follow-up medio di 37 mesi, la sopravvivenza a 5 anni era superiore all'80% quando la citoriduzione chirurgica aveva potuto essere completa o almeno ottimale (CC-0-1).

Prendendo invece in considerazione il tipo istologico, la sopravvivenza delle 234 adenomucinosi disseminate (DPAM) rimaneva nell'ordine dell'80% a 5 anni, mentre crollava a circa il 25% per gli adenocarcinomi appendicolari (PMCA) e le forme ibride valutati assieme. Progressi, specie se estesi e reiterati, interventi di debulking, spostavano "l'ultimo margine" in tessuti più difficilmente aggredibili ed impattavano negativamente sull'outcome oncologico (p=.001). A fronte di tali incoraggianti risultati di sopravvivenza la mortalità era del 2%, con una incidenza di leakage anastomotici del 2,4% ed una morbilità di grado III/IV del 27%.

**Tabella 4. Evidenze sulla carcinosi peritoneale da carcinoma del colon**

Livello di evidenza	Forza raccomandazione	
II	B	Il peritoneo è il margine ultimo della malattia.
IB	A	L'integrazione tra chirurgia, chemioipertermia loco-regionale e chemioterapia sistemica adiuvante ha portato a mediane di sopravvivenza fino a 60 mesi.
IB	A	La corretta selezione dei pazienti è in grado di migliorare l'indice terapeutico.
IV	C	I parametri prognostici di maggior impatto sono il Peritoneal Cancer Index (PCI) e la probabilità di citoriduzione completa (CC).
IV	C	Il trattamento delle carcinosi di origine coloretale con PCI > 20 dovrebbe essere fortemente sconsigliato.
IA	A	L'obiettivo dell'intervento chirurgico deve essere la citoriduzione completa (CCR-0).
IIA	B	Le metastasi epatiche reseccabili, in numero inferiore a tre, non sembrano influenzare la prognosi.
IIA	B	La sopravvivenza mediana della carcinosi peritoneale da carcinoma del colon trattata con chirurgia palliativa e chemioterapia sistemica riesce a ottenere mediane di sopravvivenza del 12.6 mesi.
IB	A	la mediana di sopravvivenza è risultata pressoché doppia nel braccio sperimentale peritonectomia+HIPEC rispetto a quello di controllo.
IIA	B	Nei casi di citoriduzione completa si riscontra una sopravvivenza a 5 anni vicina al 50%.
IB	A	La sopravvivenza a 5 anni del gruppo peritonectomia + HIPEC è stata del 51% versus il 13 % del trattamento convenzionale.
IA	A	Peritonectomia + HIPEC verso trattamento palliativo con un vantaggio statisticamente significativo (P<0.001) del trattamento integrato rispetto all'approccio palli.

### 2.3 Carcinosi da carcinoma del colon

La carcinosi peritoneale è presente in circa l'8-10% dei pazienti alla prima diagnosi di carcinoma primitivo del colon ed in circa il 25% di quelli in progressione.

Il washing peritoneale risulta positivo in una percentuale variabile dal 3% al 28%, mentre lo *scraping* della sierosa in corrispondenza della neoplasia ha fornito la dimostrazione della presenza di cellule neoplastiche vitali e dotate di capacità proliferativa in un range compreso tra il 15% ed il 42% dei casi. Nel corso degli ultimi decenni la prognosi del carcinoma del colon con carcinosi peritoneale ha subito poche variazioni. Chu e Sadeghi hanno rilevato che almeno il 25% dei pazienti va in progressione fino all'*exitus* senza alcun segno di malattia extra-peritoneale, a conferma dell'ipotesi che il peritoneo possa essere considerato il margine ultimo della malattia (*livello di evidenza II, forza di raccomandazione B*).

L'introduzione nella pratica clinica di nuovi agenti antiblastici ha stimolato la ricerca di formule di efficace integrazione tra chirurgia, chemioipertermia loco-regionale e chemioterapia sistemica adiuvante, che ha portato a mediane di sopravvivenza fino a 60 mesi (*livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A*).

#### Indicazioni

La corretta selezione dei pazienti è senza dubbio in grado di migliorare l'indice terapeutico, tanto che in casistiche ben selezionate sono state registrate percentuali di sopravvivenza che raggiungono e talora superano il 50% a 5 anni, riducendo nello stesso tempo l'incidenza delle complicanze, anch'esse direttamente correlate all'estensione della carcinosi (*livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A*).

La corretta selezione dei pazienti si basa su criteri di stadiazione molto accurati, tra i quali la video laparoscopia rimane ancora il più attendibile (*livello*

*di evidenza II, forza di raccomandazione B*).

I parametri prognostici di maggior impatto sono il Peritoneal Cancer Index (PCI) e la probabilità di citoriduzione completa (CC). Il valore soglia del PCI che dovrebbe costituire il fattore discriminante di inclusione al trattamento, non è univoco, essendo stati riportati in studi diversi indici di 20, 15 od anche 13 assunti come cut off (*livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C*). Si può comunque affermare che il trattamento delle carcinosi di origine coloretale con PCI > 20 dovrebbe essere fortemente sconsigliato: tuttavia questa non può essere considerata una regola generale, in quanto il PCI rappresenta soltanto un'indicazione al raggiungimento del CCR0, che è il vero indice prognostico indipendente in tutte le carcinosi peritoneali di varia origine (cfr cap. Stadiazione e indicazioni) (*livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C*).

La presenza di occlusione intestinale rivela spesso un interessamento dell'intestino tenue, che riduce le probabilità di una citoriduzione chirurgica ottimale. Interventi chirurgici ripetuti, quando in presenza di carcinosi, spostano l'ultimo margine di malattia nei tessuti extraperitoneali, rendendo ancora più difficile una chirurgia "regolata" ed efficace.

Neoplasie indifferenziate e intervallo libero da malattia inferiore a 2 anni correlano sfavorevolmente con l'outcome oncologico.

L'obiettivo dell'intervento chirurgico deve essere la citoriduzione completa (CCR-0). La malattia macroscopica residua minima (CCR-1), correla con una sostanziale diminuzione della sopravvivenza mediana che passa da 43 a 17 mesi nell'esperienza di Verwaal, da 33 a 13 mesi nello studio multicentrico di Glehen e da 25 a 11 mesi nell'esperienza della SITIL0 (*livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A*).

Le metastasi epatiche reseccabili, in numero inferiore a tre, non sembrano influenzare la prognosi (*livello di evidenza IIA, forza della raccomandazione B*) (tabella 4).

## Risultati

Negli ultimi 15 anni, sono stati pubblicati i risultati di numerosi studi clinici con i risultati del trattamento loco-regionale integrato delle carcinosi peritoneali da carcinoma del colon.

La sopravvivenza mediana della carcinosi peritoneale da carcinoma del colon trattata con chirurgia palliativa e chemioterapia sistemica riesce a ottenere mediane di sopravvivenza del 12.6 mesi (*livello di evidenza IIA, forza della raccomandazione B*).

Verwaal ha pubblicato nel 2003 i risultati di uno studio clinico su 105 pazienti randomizzati in un braccio sperimentale trattato con peritonectomia + HIPEC e chemioterapia sistemica con 5-fluorouracile (5-FU) ed acido folinico verso un braccio di controllo trattato con chirurgia di palliazione e la medesima chemioterapia sistemica. La percentuale di complicanze è stata elevata, con 8% di mortalità correlata al trattamento sperimentale e una mortalità a 6 mesi uguale nei 2 bracci.

Dopo un follow-up mediano di 21.6 mesi, la mediana di sopravvivenza è risultata pressoché doppia nel braccio sperimentale rispetto a quello di controllo con una differenza statisticamente significativa (22.3 vs 12.6 mesi;  $P=0.032$ ) (*livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A*).

In uno studio retrospettivo della Association Francaise de Chirurgie furono osservati 523 pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma colo rettale trattati con peritonectomia + HIPEC: la mortalità operatoria risultò il 3%, la morbilità il 30%. la sopravvivenza mediana 30,1 mesi. Nei casi di citoriduzione completa si riscontrò una sopravvivenza a 5 anni vicina al 50%. I fattori prognostici indipendenti con impatto sulla sopravvivenza all'analisi multivariata risultarono essere: esperienza del centro, PCI, chemioterapia aiuvante. Le metastasi epatiche sincrone resecate non impattarono sulla sopravvivenza (*livello di evidenza IIA, forza della raccomandazione B*).

In un lavoro di Elias 96 pazienti furono divisi in due bracci, peritonectomia + HIPEC e chirurgia convenzionale + chemioterapia sistemica con triplette di farmaci. In entrambi i regimi era presente oxaliplatino.

La mediana di sopravvivenza del gruppo sperimentale fu di 62,7 mesi, quella del gruppo di controllo 23,9.

La sopravvivenza a 5 anni del gruppo peritonectomia + HIPEC fu del 51% versus il 13 % del trattamento convenzionale (*livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A*).

In una meta-analisi condotta su 47 lavori per un totale di circa 3.000 pazienti sono stati messi a confronto peritonectomia + HIPEC verso trattamento palliativo con un vantaggio statisticamente significativo ( $P<0.001$ ) del trattamento integrato rispetto all'approccio palliativo (*livello di evidenza IA, forza della raccomandazione A*).

## 2.4 Carcinosi da carcinoma dell'ovaio

### Indicazioni

A più di 20 anni dalla pubblicazione di Griffith (2), una recente metanalisi condotta da Bristow et al. (3) ha valutato gli effetti della chirurgia citoriduttiva sulla sopravvivenza nel cancro ovarico avanzato. Gli autori hanno concluso che la citoriduzione ottimale costituisce il fattore che influenza maggiormente la prognosi. L'introduzione di procedure chirurgiche aggiuntive alla chirurgia standard (peritonectomia, resezione del diaframma, resezioni intestinali estese, splenectomia, gastrectomia parziale, resezioni epatiche, pancreatiche e resezioni renali, linfadenectomia aortica) ha aumentato in maniera significativa non solo il tempo libero da recidiva nelle pazienti ottimamente citoridotte, ma anche la sopravvivenza globale.

Il significato prognostico della chirurgia primaria di debulking può essere spiegato sulla base delle seguenti argomentazioni:

- è possibile che tramite la chirurgia vengano rimossi i cloni delle cellule fenotipicamente resistenti ai farmaci, diminuendo così la comparsa precoce della chemio resistenza
- i santuari farmacologici vengono eliminati con la rimozione di grosse masse tumorali scarsamente perfuse, aumentando verosimilmente la perfusione dei chemioterapici alle cellule residue
- la più elevata frazione di crescita che caratterizza le piccole masse tumorali residue, meglio perfuse, favorisce un' aumentata distruzione cellulare da parte dei chemioterapici
- masse più piccole richiedono verosimilmente un minor numero di cicli di chemioterapia cosicché minori sono le probabilità di indurre farmaco-resistenza
- l'asportazione della malattia bulky migliora le capacità immunologiche attraverso la riduzione dell'immunosoppressione neoplastica
- migliora la sintomatologia clinica spesso imponente. La riduzione dell'ascite e la rimozione di voluminose masse neoplastiche determinanti fenomeni compressivi a carico del distretto enterocolico, comporta un immediato beneficio (anche psicologico) per la paziente.

### Raccomandazioni

Nonostante il tumore ovarico sia tra le neoplasie solide più chemioresponsive e la sopravvivenza a 5 anni sia migliorata negli ultimi anni, circa il 60% delle donne svilupperà una recidiva. In queste, la sopravvivenza a lungo termine rimane modesta.

Per questo motivo, sono stati proposti diversi approcci terapeutici più aggressivi, sia in prima linea sia sulla recidiva, come per esempio la citoriduzione secondaria, la chemioterapia di seconda linea, la chemioterapia ad alte dosi, la chemioterapia intraperitoneale (IP), l'immunoterapia e l'ormonoterapia.

In particolare, la chemioterapia IP ha avuto un notevole impulso dopo la pubblicazione di almeno 3 studi prospettici randomizzati che dimostravano come la somministrazione, dopo chirurgia ottimale, di agenti citotossici direttamente nella cavità peritoneale migliorava in maniera statisticamente significativa la prognosi delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato. Tuttavia, questo tipo di procedura, non associata all'ipertermia e non in anestesia, era gravata da una certa percentuale di complicanze, prima tra tutte il dolore riferito dalle pazienti e l'infezione nel sito di inoculo, tanto da determinare un abbandono del trattamento nel 54% delle pazienti. Le ragioni del successo in termini prognostici sono facilmente individuabili nella possibilità di ottenere una più alta concentrazione dei farmaci a livello della malattia microscopica residua, senza però avere gli effetti di tossicità che si riscontrano invece nelle somministrazioni endovenose ad alte dosi. Infatti, i farmaci somministrati per via intraperitoneale possono agire direttamente sulla massa tumorale, bypassando l'ostacolo della scarsa vascolarizzazione nella malattia ed aumentando la concentrazione peri- ed intratumorale del farmaco stesso. Il cisplatino può penetrare fino a 1-3 mm di profondità; ovviamente il beneficio per questa via di somministrazione è ottenibile solo in caso di residuo microscopico di malattia. Inoltre, una sufficiente quantità del farmaco passa comunque nel circolo sistemico, garantendo dunque un certo controllo anche sulla malattia a distanza.

Bisogna comunque ricordare che l'efficacia della chemioterapia IP è condizionata dall'omogenea distribuzione dei farmaci nella cavità. Nelle pazienti sottoposte a chirurgia citoriduttiva spesso si formano aderenze intraperitoneali che possono limitarla libera circolazione del farmaco. Pertanto, la IP intra-operatoria sembra una valida alternativa per superare questo limite. Inoltre, il trattamento in condizioni ipertermiche, aumentando la pervietà delle membrane cellulari, consente un' aumentata concentrazione dei farmaci al-

**Tabella 5.**

<b>Autore e rivista</b>	<b>N. pazienti</b>	<b>Caratteristiche pazienti</b>	<b>Farmaco per via intra-peritoneale</b>	<b>OS (mesi)</b>	<b>DFS (mesi)</b>	<b>OS 3 anni %</b>	<b>OS 5 anni %</b>
Kim JH J surg Oncol, '10	18	Consolidazione	PTX	72.1	49.1		84.21
Bereeder J J Clin Oncol, '09	246	I istanza */recidiva	CDDP, CDDP+DOX, CDDP + MMC	49	13	60	35
Pavlov MJ Eur J Surg Oncol, '09	56	I istanza */recidiva	DOX, CDDP	38	26	nr	nr
Fagotti A Gynecol Oncol, '09	25	Recidiva	OXA	nr	10	nr	nr
Guardiola E World J Surg Oncol, '09	47	I istanza*	CDDP	nr	14	63**	nr
Di Giorgio A Cancer, '08	47	I istanza*/recidiva	CDDP	24	20	nr	17
Bae JH Gynecol Oncol, '07	67	I istanza*	CBDCa o PTX	nr	nr	nr	66
Cotte E World J Surg Oncol, '07	81	Recidiva	CDDP	28	19	nr	nr
Helm CW J Surg Oncol, '07	18	Recidiva	CDDP o MMC	31	10	nr	nr
Lentz SS Gynecol Oncol, '07	17	I istanza*	CDDP	nr	nr	nr	nr
Rufian S J Surg Oncol, '06	33	I istanza*/recidiva	PTX	48	nr	46	37
Raspagliesi F Eur J Surg Oncol, '06	40	Recidiva	CDDP+MMC o CDDP+DOX	32	11	nr	15
Reichman TW J Surg Oncol, '05	13	I istanza*	CDDP	nr	15	55	nr
Gori J Int J gynecol Cancer, '05	29	I istanza*	CDDP	64	57	nr	nr
Yoshida Y Oncol Rep, '05	10	I istanza*	CDDP, MMC, VP16	70.2	41.2	nr	nr
Look M Int J Gynecol Cancer, '04	28	I istanza*	CDDP+DOX o MMC+5-FU	46	17	nr	nr
Ryu KS Gynecol Oncol, '04	57	I istanza*	CBDCa+interferone	nr	26	nr	54
Piso P World J Surg Oncol, '04	19	I istanza*/recidiva	CDDP o mitoxantrone	33	18	nr	15
Zanon C World J Surg, '04	30	Recidiva	CDDP	28	17	35	12
de Bree E Anticancer res, '03	19	recidiva	DTX	54	26	63	42
Tanteix G Anticancer Res, '02	16	Recidiva	CDDP	nr	nr	37.5	nr
Deraco M Tumori, '01	27	Recidiva	CDDP	nr	16	55**	nr
Cavaliere F J Surg Oncol, '00	20	Recidiva	CDDP, MMC	25	nr	50**	nr

\*\*: overall survival a 2 anni

\* stadio avanzato

nr: non riportato dallo studio

CDDP: cisplatino; DOX: doxorubicina; MMC: mitomicina C; 5-FU: 5-fluoruracile; DTX: docetaxel; CBDCa: carboplatino; OXA: oxaliplatino; PTX: paclitaxel; VP16: etoposide

l'interno dei tessuti e delle cellule tumorali. Infatti, è stato provato che l'ipertermia è di per sé tossica; danneggia le membrane cellulari delle cellule tumorali, promuove l'apoptosi aumentando la concentrazione di calcio intracellulare e la frammentazione del DNA. Altro meccanismo è la destabilizzazione della timidina chinasi 1, che è implicata nella sintesi del DNA delle cellule tumorali.

In conclusione, gli effetti biofisici della CIIP sono: denaturazione delle proteine di membrana, aumento della permeabilità vascolare ed alterazione dei complessi multimolecolari per la sintesi e la riparazione del DNA. Inoltre, la vascolarizzazione nei tumori solidi è caotica, con aree a basso pH, ipossia e bassi livelli di glucosio. Tutte queste caratteristiche del microambiente contribuiscono a rendere i tumori solidi più suscettibili all'ipertermia. E' stato inoltre dimostrato che ad alte temperature cisplatino penetra nei tessuti più profondamente. A 40-43°, si ha un aumento delle concentrazioni intracellulari dei farmaci con conseguente aumento di efficacia terapeutica e un'alterazione dei processi di riparazione del DNA, importante specialmente per quanto riguarda gli agenti alchilanti. La formazione di addotti platino-DNA dopo esposizione al cisplatino aumenta mentre la rimozione è ridotta in condizioni ipertermiche, con conseguente effetto letale sulle cellule.

Il punto critico di questo trattamento consiste nell'ottenere una citoriduzione con noduli di dimensioni di pochi millimetri.

**Risultati**

Nelle carcinosi peritoneali derivate da neoplasie non-ovariche (ad esempio colon ed appendice), la peritonectomia, secondo i criteri di Sugarbaker, associata alla chemioipertermia intra-operatoria costituisce un promettente trattamento loco-regionale, con sopravvivenze di rilievo e percentuali di morbilità e mortalità contenute. Nonostante questo tipo di trattamento sia stato adottato successivamente per le carcinosi da tumore ovarico, negli ultimi anni questa nuova strategia terapeutica ha ottenuto un crescente interesse, ma i pochi report di studi clinici che riguardano la CIIP dopo il debulking chirurgico presentano alcuni limiti quali il numero relativamente piccolo di pazienti, studi retrospettivi, differenti setting clinici e differenti farmaci (tabella 5).

Per contribuire ad una migliore definizione del ruolo della HIPEC durante la citoriduzione secondaria (CRS), è stato condotto uno studio su un gruppo selezionato di pazienti con recidiva di carcinoma ovarico platino-sensibile, trattato con CRS e CIIP con oxaliplatino seguiti da chemioterapia sistemica riportando percentuali di mortalità e morbilità pari allo zero e 30% rispettivamente. Una recente review di Chua et al. ha analizzato i lavori pubblicati su CIIP e CRS nel trattamento del cancro ovarico avanzato, primario o recidivo, riportando una percentuale di morbilità peri-operatoria che va dallo zero al 40% ed una mortalità dallo zero al 10%. La sopravvivenza globale dopo il trattamento varia da 22 a 64 mesi, con un aumento della mediana di tempo

libero da recidiva dal 10% al 57%. Le pazienti ottimamente citoridotte mostravano una sopravvivenza a 5 anni da 12% a 66%. In conclusione, si può affermare che la CIIP associata alla CRS, costituisce un approccio promettente al trattamento del cancro ovarico, soprattutto se confrontato ad altri trattamenti. Le problematiche che tuttora rimangono aperte riguardano la selezione delle pazienti, l'estensione e la valutazione della carcinosi, la scelta e l'applicazione del protocollo per la chemioipertermia. Altro punto da indagare è se effettivamente la chemioipertermia aggiunga qualcosa dal punto di vista prognostico nelle pazienti ottimamente citoridotte o se invece è solo la chirurgia ottimale il fattore determinante. Per risolvere questo dubbio sarebbe necessario un confronto tra chirurgia ottimale e chirurgia e CIIP su una casistica di adeguate dimensioni. Anche la via di somministrazione, endovenosa o intraperitoneale, della chemioterapia successiva potrebbe ulteriormente influenzare i risultati.

Tuttavia, se si crede nel razionale della CIIP basandosi su quello della chemioterapia IP, in considerazione della scarsa morbilità rilevata negli studi più recenti, non si può non considerare questo trattamento come assolutamente necessario tutte le volte che una paziente venga sottoposta ad una citoriduzione chirurgica ottimale. Solo studi prospettici randomizzati potranno rispondere con certezza a tali perplessità.

**2.5 Carcinosi da carcinoma dello stomaco**

Il carcinoma gastrico rimane la quarta neoplasia per incidenza e la seconda causa di morte al mondo, includendo circa 1.000.000 di nuovi casi per anno. In Europa, la prognosi rimane molto severa, non superando, nelle casistiche più ampie, il 23% di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti sottoposti solo a chirurgia ed il 35% in quelli trattati con chirurgia associata a chemioterapia, soprattutto neoadiuvante. Inoltre, emerge chiaramente come la diagnosi precoce non superi il 13% delle casistiche e che oltre il 60% dei casi trattati appartenga agli stadi più avanzati. Quando diagnosticato in fase di carcinosi peritoneale, il carcinoma gastrico non consente sopravvivenze mediane > 2.2 mesi, come rilevato da Chu e da Sadeghi; in questa ultima casistica, il 77% dei pazienti era M0, a testimoniare che l'esito infausto era dovuto soprattutto a progressione di malattia per via peritoneale (*livello di evidenza II, forza della raccomandazione B*).

**Comportamento biologico**

La progressione di malattia per via peritoneale è molto frequente: infatti, meno del 40% dei pazienti deceduti per carcinoma gastrico mostra metastasi epatiche al riscontro autoptico; al contrario la carcinosi peritoneale rappresenta il quadro principale di progressione di malattia, con un'incidenza che varia dal 53% al 60%. Anche nel recente lavoro di Sasako, l'incidenza della

**Tabella 6. Evidenze nella carcinosi peritoneale da carcinoma dello stomaco**

Livello di evidenza	Forza raccomandazione	
II	B	Esito infausto dovuto a progressione di malattia per via peritoneale
IV	C	Distinzione tra carcinosi all'esordio e derivanti da progressione di malattia
II	B	Importanza della VLS di stadiazione
II	B	Importanza della CT sistemica preoperatoria
II	B	La risposta positiva alla chemioterapia sistemica è un fattore prognostico favorevole
II	B	La qualità dell'exeresi chirurgica, ossia il raggiungimento della citoriduzione completa (CCR-0) è il principale fattore prognostico

carcinosi peritoneale risulta doppia rispetto a quella delle metastasi epatiche nei pazienti deceduti per progressione neoplastica.

A fronte di un notevole grado d'inefficienza metastatica per quanto riguarda gli impianti per via ematogena, la diffusione per via intraperitoneale risulta essere un modello molto efficiente: infatti, la citologia positiva evolve in carcinosi peritoneale nell'80% dei casi con sopravvivenza a distanza uguale a zero e rappresenta il fattore prognostico indipendente più forte e più efficiente dei parametri T ed N.

Il diverso comportamento biologico delle cellule neoplastiche e la tendenza a dare metastasi a distanza o diffusione locale di malattia è stato dimostrato dal modello di Nishimori. Da una popolazione altamente selezionata (AZ-521) di cellule umane di cancro gastrico, sono state estratte due sottopopolazioni: AZ-H5C con alto potenziale di metastasi al fegato e AZ-P7a con un alto potenziale di dare diffusione peritoneale. La prima sottopopolazione è stata iniettata nel peritoneo del ratto, dando luogo al tasso di diffusione peritoneale atteso, mentre la seconda, iniettata nella milza, ha dato luogo a metastasi nel fegato solo nel 30% dei casi, a dimostrazione che:

- la diffusione peritoneale è una caratteristica anche dei tumori con scarsa attitudine a dare metastasi ematogene
- la diffusione peritoneale può essere considerata una malattia loco-regionale da cellule tumorali, con scarsa capacità di dare metastasi ematogene.

La carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico può a ragione essere considerata una progressione loco-regionale di malattia e come tale affrontata con una strategia terapeutica integrata di compartimento, comprendente la peritonectomia con gastrectomia e linfadenectomia sistematica associate a Chemioipertermia intraoperatoria (CIIP) (tabella 6).

#### Indicazioni

Le corrette indicazioni all'intervento non possono prescindere da un'accurata stadiazione così come descritta nel paragrafo precedente.

Analogamente ed in maniera ancora più marcata rispetto alle carcinosi provenienti da altri istotipi, è necessario operare una distinzione tra le carcinosi individuate all'esordio della malattia e quelle derivanti dalla progressione di malattia del carcinoma gastrico operato (*livello di evidenza IV, forza della raccomandazione C*).

La prima è sovente affrontabile con un intervento di peritonectomia, che consente la citoriduzione completa (CCR-0, quindi R0), garanzia di buoni risultati, mentre nel secondo caso lo stato di carcinosi è complicato dal precedente intervento e dalla quota cicatriziale da esso indotta, fattore che peggiora in maniera notevole la possibilità della chirurgia di ottenere i medesimi risultati.

La frequente compromissione dell'intestino tenue, oltre che rappresentare il fattore di esclusione di molti pazienti, nelle carcinosi da neoplasia gastrica costringe alla rinuncia, non essendo possibile utilizzare per la ricostruzione della continuità digestiva anse digiunali con meso retratto o comunque affette da carcinosi.

La VLS consente, in un'altissima percentuale di casi, di escludere i malati con PCI troppo alto e di selezionare i pazienti suscettibili di trattamento (*livello di evidenza II, forza della raccomandazione B*); questi vanno comunque sottoposti a chemioterapia sistemica di induzione, con almeno tre cicli di EOX (Epirubicina, Oxaliplatino, Capecitabina), (*livello di evidenza II forza della raccomandazione B*) alla fine dei quali viene effettuata una seconda valutazione laparoscopica.

La risposta positiva alla chemioterapia sistemica è un fattore prognostico favorevole, come dimostrato nelle esperienze di Yonemura e Glehen, (*livello di evidenza II forza della raccomandazione B*) mentre la VLS di restaging consente di selezionare i pazienti in base al rispettivo PCI post-trattamento

sistemico ed alla previsione di citoriduzione completa con exeresi R0.

Criteria d'inclusione:

- età < 65 anni
- rischio operatorio non elevato
- presenza di sintomi quali dolore, emorragia, perforazione, ostruzione, ascite
- assenza di metastasi epatiche
- carcinosi peritoneale a piccoli noduli, tipo miliare
- possibilità di resezione R0 (CCR-0).

Criteria d'esclusione:

- alto rischio operatorio a causa dell'età o di malattie concomitanti
- tumore primitivo non resecabile
- metastasi epatiche
- metastasi ai linfonodi di III livello
- ampi impianti peritoneali sulla superficie dell'intestino tenue non resecabili con le correnti tecniche di peritonectomia.

#### Tempi dell'intervento

L'intervento viene diviso in 8 fasi:

1. laparotomia e peritonectomia parietale
2. peritonectomia pelvica con omentectomia, resezione colica o colectomia
3. peritonectomia del quadrante superiore sinistro e splenectomia
4. peritonectomia del piccolo omento, colecistectomia ed eventuale resezione gastrica o gastrectomia
5. peritonectomia del quadrante superiore destro ed asportazione della glissoniana
6. vaporizzazione delle lesioni del margine antimesenterico del tenue e del suo meso
7. preparazione ed esecuzione della chemioipertermia
8. controllo dell'emostasi e ricostruzione della continuità del tubo digerente.

Nella tabella 5 sono riportate le più recenti esperienze internazionali.

La morbilità risulta piuttosto elevata in tutte le casistiche, oscillando dal 25% al 43%, mentre la mortalità varia dal 4% al 7%.

Glehen) riporta nel 2004 una percentuale di sopravvivenza a 5 anni pari al 16%, che diventa 29.4% nei pazienti con citoriduzione completa: un risultato analogo è riportato da Yonemura, con percentuali di sopravvivenza a 5 anni pari al 27% in una serie di malati CCR-0-CCR-1.

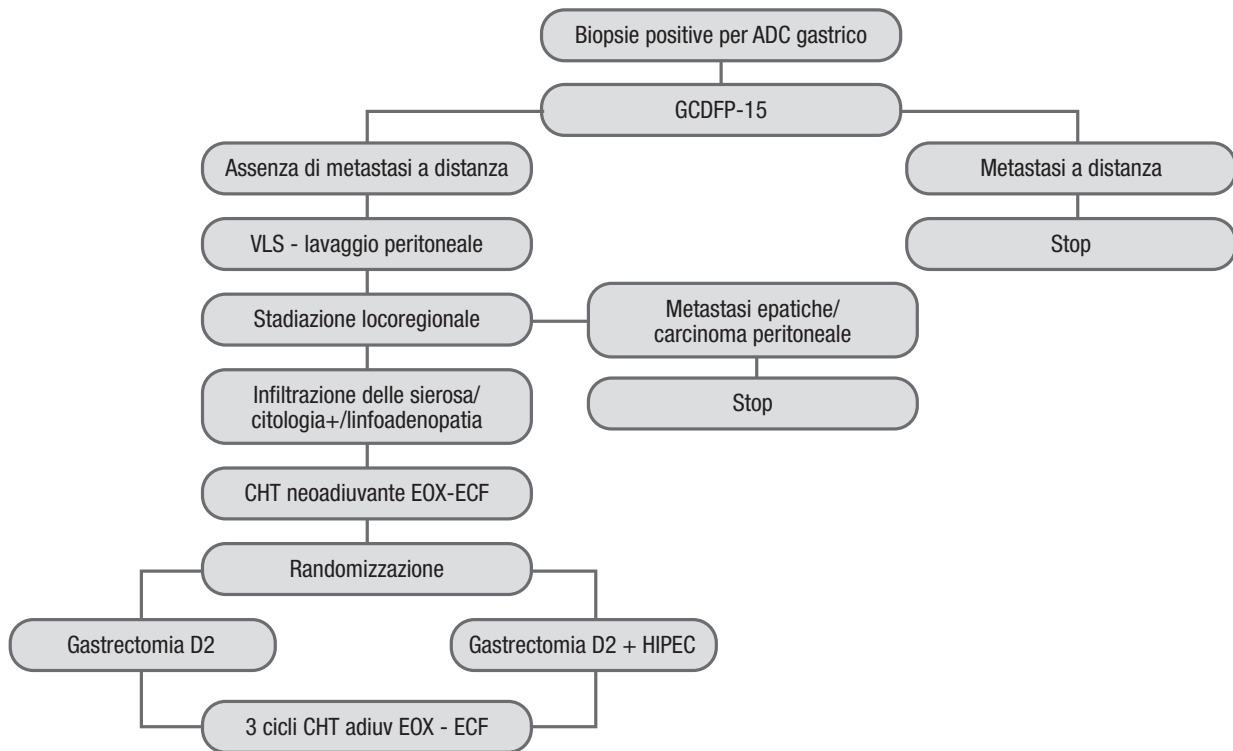
I risultati più interessanti derivano da uno studio multicentrico dell'Associazione Francaise de Chirurgie, che ha raccolto nel 2008 l'esperienza di 16 Centri: sono stati selezionati 159 casi di carcinosi peritoneale da neoplasia gastrica, trattati con peritonectomia + CIIP, di questi il 44% dei casi mostrava carcinosi sincrone alla diagnosi del tumore primitivo.

La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 14%; dei 37 pazienti CCR-1 e dei 30 pazienti CCR-2 nessuno è sopravvissuto a 2 anni, con una mediana di sopravvivenza di 4 mesi, mentre negli 85 pazienti CCR-0, la sopravvivenza mediana è stata di 15 mesi e la sopravvivenza a 5 anni del 25%, a testimoniare come il fattore CCR-0 sia di fondamentale importanza sul decorso clinico di questi pazienti. La qualità dell'exeresi chirurgica, ossia il raggiungimento della citoriduzione completa (CCR-0), ha rappresentato il principale fattore prognostico, come già evidenziato da Yonemura nel 2005 (*livello di evidenza II, forza della raccomandazione B*).

Altri fattori significativi all'analisi univariata sono stati l'esperienza del Centro e l'utilizzo di una chemioterapia preoperatoria, che ha portato un ulteriore significativo incremento della sopravvivenza nei casi CCR-0 (*livello di evidenza II, forza della raccomandazione B*).



**Figura 5. Studio randomizzato multicentrico di fase III  
Gastrectomia D2 con perfusione ipertermico-antiblastica (CIIP) in pazienti affetti da carcinoma gastrico ad alto rischio di recidiva peritoneale**



European Union Network of Excellence on Gastric Cancer. EUDRACT n. 2009-011518-98

### Prevenzione della carcinosi peritoneale da carcinoma dello stomaco

La presenza di cellule neoplastiche libere nel liquido di lavaggio peritoneale, l'infiltrazione della sierosa e la presenza di metastasi linfonodali, rappresentano fattori prognostici indipendenti che identificano i pazienti ad alto rischio di recidiva peritoneale. Su questi pazienti si concentrano gli sforzi per individuare trattamenti aggiuntivi ad una resezione potenzialmente curativa al fine di migliorare la prognosi in termini di sopravvivenza e di tempo alla recidiva. L'unico studio che ha dimostrato una generica efficacia nel miglioramento della prognosi con chemioterapia sistemica preoperatoria è il protocollo MAGIC (Medical Research Council Adjuvant Gastric Infusional Chemotherapy) (livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A), mentre nessuno studio ha dimostrato l'efficacia della chemioterapia sistemica in fase adiuvante.

La CIIP sembra una valida alternativa nei pazienti ad alto rischio. Nello studio randomizzato di Yu, dopo resezione D2 per carcinoma gastrico avanzato, nei pazienti sottoposti a chemioterapia intraperitoneale post-operatoria precoce con mitomicina e 5-FU intraperitoneali è stata osservata una sopravvivenza a 5 e 10 anni di 54.2% e 49.3%, rispettivamente verso il 40.1% ed il 36.2% del braccio di controllo, con una differenza statisticamente significativa ( $p=0.03$ ) ed un'incidenza di disseminazione peritoneale del 15% nei pazienti sottoposti a chemioterapia intraperitoneale precoce rispetto al 29% in quelli sottoposti solo a chirurgia (livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A).

Negli ultimi 10 anni, quattro studi randomizzati condotti in Giappone e Korea hanno valutato la CIIP come trattamento adiuvante dopo resezione potenzialmente curativa.

Il primo di questi studi non ha identificato alcuna differenza significativa tra i due bracci, probabilmente per l'esiguo numero di pazienti arruolati. Gli altri tre studi randomizzati hanno al contrario dimostrato come la CIIP determini una riduzione dell'incidenza di recidive peritoneali ( $p=0.001$ ) ed un miglioramento della sopravvivenza ( $p=0.03$ ) in assenza di eventi avversi post-operatori (livello di evidenza IB, forza della raccomandazione A). È proprio sulla base di questi studi e sul razionale fisiopatologico della storia naturale del carcinoma gastrico e della disseminazione peritoneale che si è deciso di proporre uno studio randomizzato multicentrico europeo per determinare il ruolo della CIIP nel prevenire la disseminazione peritoneale dopo resezione curativa per carcinoma gastrico in pazienti ad alto rischio di recidiva peritoneale (figura 5).

### 2.6 Il trattamento palliativo dell'ascite neoplastica resistente a terapia

La laparoscopia preoperatoria di stadiazione permette di valutare in maniera inequivocabile i criteri di fattibilità della procedura escludendo i pazienti che per infiltrazione massiva del tenue non possono essere avviati a peritonectomia.

Nella nostra esperienza la totalità di questi pazienti non candidabili ad intervento di citoriduzione era portatore di ascite ribelle alla terapia medica e refrattaria alla chemioterapia sistemica con importanti ripercussioni sulla qualità di vita.

Abbiamo quindi messo a punto una tecnica di chemioterapia ipertermica intraperitoneale palliativa con tecnica laparoscopica allo scopo di trattare in

maniera definitiva l'ascite neoplastica e migliorare la qualità di vita dei pazienti con carcinosi peritoneale non passibile di peritonectomia.

Attraverso un'incisione di 1 cm viene posizionato un trocar di Hasson in sede pararettale destra o sinistra, attraverso il quale l'ascite viene aspirata totalmente dalla cavità peritoneale.

Dopo una viscerolisi minima che assicuri che tutti i quadranti addominali siano comunicanti tra di loro, vengono posizionati 3 drenaggi sec. Jackson Pratt nello scavo pelvico e in sede sottodiaframmatica destra e sinistra (drenaggi di uscita); verrà infine posizionato un drenaggio per l'infusione del chemio terapeutico attraverso il primo trocar.

Tutti i drenaggi vengono fissati alla cute e collegati alla macchina da perfusione, che viene impostata per perfondere tra i 43/44° in entrata, in modo da assicurare una temperatura media di 42° a tutta la cavità peritoneale.

La temperatura viene monitorizzata con 2 sonde termometriche posizionate sul drenaggio di ingresso e sul raccordo dei tre drenaggi di uscita, mentre la temperatura corporea del paziente viene tenuta sotto controllo mediante ulteriori 3 sonde, cutanea, timpanica e rettale o vescicale.

La durata media della procedura di preparazione laparoscopica è di 60', compresa in un range tra 30'-120'.

La durata della perfusione è di 90', trascorsi i quali viene effettuato il recupero del chemioterapico e un lavaggio con circa 2000 cc di soluzione di destrosio 1.5% allo scopo di rimuovere tutto il farmaco residuo in cavità. I drenaggi vengono infine collegati a buste di raccolta a caduta.

La rimozione dei drenaggi nel postoperatorio avviene quando questi non producono per 24 h; dopo la rimozione dei drenaggi il paziente viene dimesso, di solito tra la 6° e l'8° giornata postoperatoria.

Sono sempre stati usati per la perfusione i farmaci classicamente utilizzati per la chemioipertermia dopo peritonectomia: cisplatino 50 mg/m<sup>2</sup> e doxorubicina 15 mg/m<sup>2</sup> nelle asciti sostenute da neoplasia ovarica, mesotelioma o mammella, mitomicina c 12,5 mg/m<sup>2</sup> in quelle sostenute da neoplasia di colon, retto e stomaco.

Durante la perfusione sono stati infusi 1200 cc di plasma fresco congelato e mantenuta una diuresi di 400 cc/h mediante somministrazione di furosemide e infusione di soluzione fisiologica.

Abbiamo trattato con questa metodica dal settembre 2001 al dicembre 2008

un totale di 28 pazienti di età compresa tra 54 e 78 anni, affetti da ascite neoplastica.

Il volume dell'ascite superava in tutti i casi i 4 litri. Il peritoneal cancer index era compreso tra 13 e 39.

Le carcinosi da neoplasia della mammella non sono mai state trattate con peritonectomia, poichè in questi casi la carcinosi è espressione di malattia sistemica: partendo da questo presupposto, abbiamo sottoposto al trattamento per ascite anche una paziente con ascite da pregresso carcinoma della mammella con PCI < 14.

Non è stata osservata mortalità né morbilità relativa alla procedura. Abbiamo osservato in tutti i casi la scomparsa completa dell'ascite e in un solo caso (paziente con carcinosi da carcinoma mammella con PCI 19) un controllo TC spirale a 337 giorni ha dimostrato una piccola falda ascitica in sede pelvica non valutabile clinicamente; la stessa paziente sottoposta a TC PET ha evidenziato negatività per malattia ad elevata attività metabolica in sede peritoneale limitatamente alla sensibilità della metodica. Le sopravvivenze più alte, 673 e 337 giorni, sono state osservate nei casi di ascite neoplastica sostenuta da neoplasia della mammella.

La HIPEC videolaparoscopica nelle asciti intrattabili ha dato nei primi 28 casi trattati ottimi risultati valutabili con la scomparsa dell'ascite in tutti i pazienti e notevole miglioramento della qualità della vita con aumento medio dell'indice di Karnofsky di 20 punti.

L'uso della tecnica videolaparoscopica ha reso possibile la procedura con un trauma chirurgico limitato, dando la possibilità di trattare completamente tutta la superficie peritoneale e associando, quando necessario e a basso rischio, una viscerolisi laparoscopica.

L'indicazione alla procedura, che va intesa a scopo esclusivamente palliativo nel trattamento dell'ascite neoplastica refrattaria, va riservata ai pazienti non inseribili nei protocolli di trattamento basati su peritonectomia + HIPEC. Unica deroga, ad oggi, può essere fatta per le pazienti affette da carcinosi peritoneale da neoplasia della mammella, considerando tale fenomeno come malattia metastatica a distanza.

La procedura descritta è stata proposta dal nostro Gruppo per la prima volta nel 2001 ed è stata oggi accreditata a livello internazionale da numerose altre esperienze che confermano i nostri dati.

## 3. Appendice

### 3.1 Requisiti minimi strutturali e di risorse umane richiesti ai centri dedicati alla diagnosi e trattamento delle carcinosi peritoneali

- Casi/Anno minimo richiesto. Osservati 36, Trattati 12
- Curva di Apprendimento. 25 casi come primo operatore
- Équipe Chirurgica  
Formata da Chirurghi esperti in Chirurgia Oncologica Addominale, dei quali almeno uno abbia completato uno stage in strutture accreditate che effettuino di routine il trattamento Integrato delle Carcinosi Peritoneali. E' richiesta inoltre la presenza in équipe di almeno un Chirurgo esperto in Videolaparoscopia Avanzata ed in Ecografia Videolaparoscopica
- Équipe Medica  
Il Disease Management Team deve essere formato da: Oncologo Medico, Radiologo esperto in Diagnostica per Immagini di ultima genera-

zione, Endoscopista, Cardiologo, Pneumologo, Anestesista dedicato in grado di gestire interventi di lunga durata e la fase di chemio ipertermia intraoperatoria seguendo i protocolli internazionali di trattamento, Medico Intensivista – Rianimatore per la gestione della fase post-operatoria precoce, Tecnico della Riabilitazione Respiratoria e Motoria, Nutrizionista, Psicologo

- Attrezzature  
Diagnostica per Immagini di ultima generazione, Attrezzature per chirurgia video laparoscopica avanzata, macchina per perfusione peritoneale a circuito chiuso, Bisturi elettrico ad alta potenza, Terapia Intensiva Post-Operatoria, Farmacia attrezzata per preparazione di chemioterapici
- Condivisione dei protocolli di arruolamento, trattamento chirurgico, trattamento medico pre intra e post operatorio, chemioterapia sistemica neoadiuvante e/o adiuvante.

## 4. Bibliografia

- Airtum Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione* 2001; 35: 5-6.
- Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006; 354: 34-43.
- Bloemendaal ALA, Verwaal VJ, et al. Conventional surgery and systemic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. A prospective study. *EJSO* 2005; 31: 1145-1151.
- Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009; 112: 265-274 -s36.
- Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2009; 16(8): 2152-65.
- Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, Verzi 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(6A): 747-50.
- Champault G, Barrat C. Laparoscopy in the staging of cancer of the stomach. *J Chir (Paris)* 1999; 136(3):150-5.
- Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63(2): 364-7.
- Chua T, Robertson G, Liauw W, Farrel R, Yan DT, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135: 1637-1645.
- Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63(2): 364-7.
- Cittadini G. Diagnostica per Immagini e Radioterapia. *V ed ECIG Genova, Italia, 2003.*
- Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
- De Roover A, Detroz B, Detry O, Coimbra C, Polus M, Belaiche J, Meurisse M, Honoré P. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) associated with curative surgery for locally advanced gastric carcinoma. An initial experience. *Acta Chir Belg* 2006; 106: 297-301.
- Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I, et al. Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc* 2004; 18(7): 1067-70.
- Deraco M, Casali P, Inglese MG, et al. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003; 83: 147-53.
- Di Giorgio A, Naticchioni E, Bacci D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008; 113(2):315-25.
- Elias D, Gilly FN, Glehen O. carcinoses Peritoneales d'origine digestive et primitive. *Arnette Ed, 2008.*
- Elias D, Lefevre JH, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009; 27(5): 681-5. Epub 2008 Dec 22.
- Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed. *G Chir*. 1999; 20(3): 81-6.
- Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg*. 2000; 87(10): 1414-8.
- Esquivel J, Chua T, Stojadinovic C, Torres Melero J, et al. Accuracy and Clinical Relevance of Computed Tomography Scan. Interpretation of Peritoneal Cancer Index in Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis: A Multi-Institutional Study. *Journal of Surgical Oncology* 2010; 102: 565-570.
- Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005; 96:729-735.
- Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113(3): 335-40.
- Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13(8): 1156-61. Epub 2006 Jun 21.
- Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, et al. Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery. *Cancer* 1997; 79(5): 884-91.
- Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32(6): 682-5. Epub 2006 Apr 21.
- Garofalo A, Valle M. Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis. *Cancer J*, 2009; 15: 190-195.
- Garofalo A, Valle M, Cavaliere F. Le carcinosi peritoneali. *Manuale di trattamento chirurgico integrato A, Antonio Delfino Editore 2005.*
- Graves D, Huben RP, Weiss L. Haematogenous dissemination of cells from human renal adenocarcinomas. *Br J Cancer* 1988; 57: 32-35.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, 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(16): 3284-92.
- Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, François Y, Vignal J, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139(1): 20-6.
- Glehen O, Elias D. Gilly Présentation du rapport de l'AFC. FN. *ESSAI Page 101 Jeudi, 4 septembre 2008 10:00 10*
- Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr* 1975; 42: 101-104.
- Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, et al. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999; 72(2): 60-4; discussion 64-5.
- Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of Preoperative Computed Tomography in Estimating Peritoneal Cancer Index in Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16(2): 327-33. Epub 2008 Dec 3.
- Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Incidence and current treatment strategies. *Ann Surg*. 2006; 243(2): 212-22. Review.
- Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al. Prospective trial for the treatment

of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg* 2001; 67: 999-1003.

- Nishimori H, Yasoshima T, Denno R, et al. A novel experimental mouse model of peritoneal dissemination of human gastric cancer cells: different mechanisms in peritoneal dissemination and hematogenous metastasis. *Jpn J Cancer Res* 2000; 91(7): 715-22.
- Park BJ, Alexancer HR, Libutti SK, et al. Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 582-90.
- Passot G, Glehen O, Pellet O, Isaac S, Tychyj C, Mohamed F, Giammarile F, Gilly FN, Cotte E. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol* 2010; 36(3): 315-23. *Epub* 2009 Oct 8.
- Pfannenberger C, Konigsrainer I, Aschoff P, Mehmet O, et al. 18F-FDG-PET/CT to Select Patients with Peritoneal Carcinomatosis for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2009; 16: 1295-1303.
- Raj J, Urban LM, ReMine SG, Raj PK. Laparoscopic management of pseudomyxoma peritonei secondary to adenocarcinoma of the appendix. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 1999; 9(3): 299-303.
- Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001; 92: 85-91.
- Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis: a clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 1995; 19: 1390-1408.
- Sadeghi B, Arvieux C, Gilly FN, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88(2): 358-63
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumar E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88(2): 358-63.
- Sasako M, Sano T, Yamamoto S, Kurokawa Y, Nashimoto A, Kurita A, Hiratsuka M, Tsujinaka T, Kinoshita T, Arai K, Yamamura Y, Okajima K, Japan Clinical Oncology Group. D2 lymphadenectomy alone or with para-aortic nodal dissection for gastric cancer. *N Engl J Med* 2008; 359(5): 453-62
- Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B, Parmentier G, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol* 2008; 34: 1246-1252.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12(3): 703-27, xiii.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Cancer Treat Res* 2007; 134: 247-64.
- Sugarbaker PH, Yonemura Y. Palliation with a glimmer of hope: management of resectable gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 2001; 48(41): 1238-47.
- Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 239-243.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14(3): 254-61.
- Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture. *Can J Surg* 1989; 32(3):164-70.
- Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(6): 625-7. *Epub* 2006 Jul 5.
- Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A. Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Peroperative Chemotherapy (HIPEC) in the Management of Refractory Malignant Ascites: A Multi-Institutional Retrospective Analysis in 52 Patients. *Journal of Surgical Oncology* 2009; 100: 331-334.
- Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008; 15(9): 2426.
- 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 Aug 20; 24(24): 4011-9.
- Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, et al. A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(10): 2702-13. *Epub* 2007 Jul 26.
- Yan TD, Sim J, Morris DL. Selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2007; 14(6): 1807-17 .
- Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *British J Surg* 2005; 92: 370-75.
- Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol* 2008; 98: 253-257.
- Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg* 1998; 228(3): 347-54.