

## Chirurgia citoriduttiva associata a chemioterapia intraperitoneale in ipertermia (HIPEC) nel trattamento della carcinosi peritoneale di origine coloretale

T. CIOPPA<sup>1</sup>, M. VAIRA<sup>1</sup>, C. BING<sup>1</sup>, S. D'AMICO<sup>1</sup>, A. CAPONI<sup>1</sup>, G. FIORENTINI<sup>2</sup>, M. DE SIMONE<sup>1</sup>

San Giuseppe Hospital, Empoli (Florence)

<sup>1</sup> Department of Oncology

<sup>2</sup> Department of General and Oncological Surgery

**SUMMARY:** Cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin

T. CIOPPA, M. VAIRA, C. BING, S. D'AMICO, A. CAPONI, G. FIORENTINI, M. DE SIMONE

**Purpose:** To confirm the findings from international literature that aggressive cytoreduction in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is superior to standard treatment in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer origin.

**Patients and Methods:** From October 1996 to March 2009, 411 operations for Peritoneal carcinomatosis (PC) were performed; in 232 cases cytoreduction plus HIPEC, was carried out. 72 operations for carcinosis of colorectal origin were performed: 44 cytoreduction plus HIPEC, 12 cytoreduction+EPIC (early postoperative intraperitoneal chemotherapy) and 16 debulking or explorative laparoscopies/laparotomies were performed.

For the present study we considered only the 44 patients with PC of colorectal origin that were treated with cytoreductive surgery, peritonectomy and HIPEC with semi-closed abdomen technique.

**Results:** Morbidity rate was 31.8%; reintervention was necessary in 6 cases. Perioperative mortality was 2.2%. At univariate analysis, residual nodules larger than 2.5 mm (CCR-2) ( $P = 0.013$ ) and Peritoneal Cancer Index (PCI)  $>16$  ( $P=0.033$ ) were associated with a higher incidence of postoperative complications. In our experience the patients treated with Oxaliplatin and with PCI $<16$  show an acceptable result with a median survival time of 27 months.

**Conclusion:** Cytoreduction followed by HIPEC improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. The correct patient selection reduce morbidity and mortality. Completeness of cytoreduction (CCR) has proven to be the most important prognostic factor predictive of survival also in our experience.

**KEY WORDS:** peritoneal carcinomatosis, HIPEC, cytoreductive surgery, colorectal cancer.

### Introduzione

La carcinosi peritoneale (CP) originata da neoplasie colo-rettali (TCR) viene ad oggi considerata quale condizione terminale suscettibile esclusivamente di trattamento chemioterapico sistemico spesso associata ad interventi chirurgici palliativi. Questo approccio tuttavia non influenza quasi mai positivamente l'evoluzione della malattia caratterizzata pertanto da prognosi infausta con sopravvivenza media tra i 6 e gli 8 mesi. L'introduzione di nuovi farmaci (Oxaliplatino o Irinotecan) eventualmente associati ad agenti biologici, come gli inibitori dell'angiogenesi, ha senza dubbio migliorato il tasso di sopravvivenza: infatti in alcuni studi la sopravvivenza media raggiunge i 18-20 mesi. Negli anni '80 alcuni autori hanno sperimentato un approccio combinato per il trattamento della CP, basato sulla citoriduzione chirurgica del tumore primitivo in associazione con la peritonectomia (asportazione degli impianti neoplastici sulla superficie peritoneale) e la chemioterapia intraperitoneale in ipertermia (HIPEC). Alcuni studi hanno riportato il tasso di sopravvivenza totale (ST) e l'intervallo libero da malattia in pazienti affetti da CP da TCR. L'associazione delle alte temperature intraperitoneali da un lato e dell'applicazione locale degli antineoplastici produce un'azione sinergica capace di favorire la penetrazione del farmaco stesso all'interno degli elementi cellulari neoplastici: la superficie peritoneale funge in questo caso da barriera prevenendo, a sua volta, limitando l'assorbimento sistemico del farmaco che pertanto può essere utilizzato ad alte dosi limitando la tossicità sistemica. In questo studio vengono riportati i risultati preliminari inerenti il trattamento di 44 pazienti, affetti da CP di origine coloretale, trattati con citoriduzione chirurgica e HIPEC con tecnica semichiusa, con particolare riferimento alle complicanze postoperatorie, al tasso di sopravvivenza

Corrispondenza Autore:  
Dott. Michele De Simone  
Department of General and Oncological Surgery, San Giuseppe Hospital  
V.le Boccaccio, 12 - 50053 Empoli (Florence) Italy  
E-mail: mdesi1@inrete.it

© Copyright 2009, CIC Edizioni Internazionali, Roma

in rapporto all'indice di carcinosi peritoneale (PCI) ed alla citoriduzione completa (CCR score).

## Materiali e metodi

Dal nostro database contenente informazioni relative a 411 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per CP di diversa origine (232 trattati con citoriduzione chirurgica + HIPEC) sono stati presi in considerazione 72 pazienti affetti da CP di origine colo-rettale: di questi 44 sono stati sottoposti a citoriduzione + HIPEC, 12 citoriduzione + EPIC (chemioterapia intraperitoneale precoce postoperatoria) e 16 a debulking o laparotomia esplorativa. In questo studio abbiamo esaminato i risultati relativi ai 44 pazienti 32 maschi (72.7%) e 12 femmine (27.3), età media 52.6 anni (range 19-68) sottoposti a citoriduzione e HIPEC. Il tumore primitivo era localizzato a livello del colon sinistro e del retto in 27 casi (61.4%), a livello del colon destro in 13 casi (29.5%), a livello del colon trasverso in 3 casi (6.8) in 1 caso non è stato possibile identificare la localizzazione primitiva della neoplasia (2.2%). Le caratteristiche istopatologiche deponevano per adenocarcinoma del colon in tutti i casi trattati; in particolare, 15 pazienti (34%) presentavano un'istologia con caratteristiche di cellule ad anello con castone.

36 pazienti (81.8%) erano stati sottoposti precedentemente a procedura chirurgica (8 laparoscopie o laparotomie diagnostiche, 28 resezioni intestinali o debulking). 21 pazienti (47.7%) erano stati sottoposti precedentemente a chemioterapia sistemica. 4 pazienti (9%) presentavano una condizione occlusiva al momento dell'intervento. Tutti i pazienti sono stati valutati preoperatoriamente con uno studio TC (toraco-addominale) e l'esecuzione di una colonscopia. La valutazione completa si è avvalsa ulteriormente degli esami ematochimici, elettrocardiogramma, ecocardiogramma e spirometria. La presenza di metastasi epatiche non resecabili, di malattia extra-addominale, l'interessamento massivo dell'ileo ed un'età superiore a 68 anni sono stati considerati criteri di esclusione al trattamento. Ogni paziente è stato edotto con un particolareggiato consenso informato. Successivamente ad accesso laparotomico mediano è stata eseguita una completa stadiazione intraoperatoria della malattia peritoneale in relazione al PCI (peritoneal cancer index). Il valore medio del PCI è stato 14.6. La citoriduzione completa (CCR) è stata classificata, in accordo con i criteri di Sugarbaker: CCR-0 (assenza di residuo tumorale); CCR-1 (noduli residui delle dimensioni non superiori a 2.5 mm); CCR-2 (noduli residui delle dimensioni non superiori a 25 mm) e CCR-3 (noduli residui delle dimensioni superiori a 25 mm). La peritonectomia è stata effettuata secondo i dettami di Sugar-

baker: peritonectomia centrale, peritonectomia dei quadranti superiori sinistri e destri, omentectomia, peritonectomia pelvica con rimozione in blocco del peritoneo pelvico, del sigma-retto, utero, ovaie e peritoneo parietale laterale. Gli impianti sulla sierosa viscerale sono stati rimossi con dissezione mediante elettrobisturi. La peritonectomia è stata variamente combinata con resezioni di organi infiltrati dalla neoplasia (es. gastrectomia o colectomia). Abbiamo eseguito 38 peritonectomie centrali, 18 dei quadranti superiori destri, 10 dei quadranti superiori sinistri, 36 pelviche, 14 della parete addominale sinistra, 12 della parete addominale destra. Un'anastomosi intestinale è stata effettuata in 24 pazienti (54.5%), 2 anastomosi intestinali in 11 pazienti (25%) e in 9 casi nessuna anastomosi (20.5%). In 23 pazienti (53.2%) l'anastomosi è stata protetta con un'ileostomia temporanea, in 5 casi è stata confezionata una colostomia definitiva. L'HIPEC è stata effettuata con tecnica semichiusa posizionando 5 tubi di drenaggio in cavità addominale: 2 tubi ad Y per l'entrata del farmaco (inflow) con multipli fori all'estremità distale e tre tubi per il recupero del circuito (outflow). Mediante pinze di Backhaus si è proceduto a chiusura parziale della ferita chirurgica cranialmente e caudalmente. La cute è stata sospesa al divaricatore autostatico posto circa 15 cm più in alto rispetto all'addome, mediante fascette di plastica in modo tale da creare una "cavità virtuale" per l'esecuzione dell'HIPEC. La porzione centrale della ferita viene coperta con un dispositivo laparoscopico che presenta un'apertura centrale. I tubi di drenaggio vengono connessi ad un sistema di perfusione formato da due pompe e un riscaldatore di liquidi. Le pompe (infusione e recupero) sono connesse ad un reservoir così da permettere una circolazione continua del perfusato ad una velocità approssimativa di 1 L/min. Le pompe sono controllate da un sistema computerizzato per il controllo del flusso e della temperatura. Le temperature intraperitoneali di ingresso, uscita ed esofagea, vengono monitorizzate mediante sensori. Il volume del perfusato circolante (soluzione per dialisi peritoneale) è stata calcolata in base alla superficie corporea del paziente. Durante la perfusione, il chirurgo miscela il perfusato nella cavità addominale introducendo la mano attraverso l'apertura nella cicatrice chirurgica. Quando la temperatura intraperitoneale del perfusato raggiunge valori ideali per il trattamento (40.5-42.5°C) vengono aggiunti i farmaci nel circuito e la procedura va avanti per 60 minuti. I farmaci utilizzati sono stati Cisplatino (CDDP) 100 mg/mq in associazione con Mitomicina-c (MMC) 16 mg/mq ad una temperatura di 41.5°C oppure Oxaliplatino 460 mg/mq più 5-Fluoro-uracile (5-FU) somministrato per via endovenosa a 42°C per 30 minuti oppure MMC 35 mg/sm per 60 minuti ad una temperatura di 40.5°C, in accordo con il protocollo olandese-

se, se i pazienti avevano presentato un'intolleranza ai derivati del platino. La durata media del trattamento chirurgico (includendo l'HIPEC) è stata di 9 ore (range 5-16). Alla fine dell'intervento tutti i pazienti sono stati trasferiti in terapia intensiva.

Abbiamo diviso i 44 pazienti in 2 gruppi. Nel gruppo A (primi 25 casi) il PCI medio era 19 (70% dei pazienti avevano un PCI superiore a 16 e 6 superiore a 20) e il CCR score era 2 in 8 pazienti. La durata media degli interventi è stata 13 ore (range 7-16). Tutti i pazienti sono stati trattati con un protocollo basato sulla somministrazione di CDDP 100 mg/sm più MMC 16 mg/sm ad una temperatura di 41.5°C. Nel gruppo B (19 pazienti), dopo aver analizzato i risultati del primo gruppo, tutti i pazienti sono stati selezionati con un PCI inferiore a 16. Il PCI medio era 11, CCR score è stato 0 (assenza di residuo tumorale) in tutti i pazienti e la durata media degli interventi è stata 8 ore (range 5-12). 9 pazienti sono stati trattati seguendo il protocollo di Elias combinando la somministrazione di ac. Folico 20 mg/sm più 5FU 400 mg/sm infuso per via endovenosa associato alla somministrazione intraperitoneale di Oxaliplatino 460 mg/sm per 30 minuti ad una temperatura di 42°C. Gli altri 10 pazienti sono stati trattati con CDDP 100 mg/sm più MMC 16 mg/sm ad una temperatura di 41.5°C.

## Risultati

Il tasso di morbidità è stato del 31.8% (14/44) e quello di mortalità del 2.2% (1/44). Le complicanze chirurgiche sono state: 5 infezioni di ferita, 4 fistole intestinali/biliari, 3 accessi addominali, 1 stato subocclusivo, 1 sanguinamento e una MOF (il paziente è deceduto). Le complicanze mediche sono state: 6 casi di tossicità ematologica; 2 aritmie; 9 versamenti pleurici e 1 rash cutaneo. In 5 casi (11.3%) è stato necessario un reintervento (3 per perforazione intestinale, 1 per emorragia e 1 per fistola biliare). I risultati non sono stati molto soddisfacenti nel gruppo A, il tempo di sopravvivenza media è stato di 14.5 mesi, minore rispetto alle nostre aspettative, comparato ai 28.3 mesi nel gruppo B.

È stata anche valutata l'associazione fra morbidità e variabili cliniche: (CCR-2) ( $p < 0.013$ ) e PCI  $> 16$  ( $p < 0.033$ ) si sono rivelate variabili indipendenti associate ad una più alta incidenza di complicanze postoperatorie

## Discussione

In uno studio di fase III di citoriduzione più HIPEC con MMC condotto da Netherlands Cancer Cen-

ter Institute, i pazienti con CP di origine coloretale sono stati assegnati, preoperatoriamente e in modo randomizzato, ad un trattamento standard con chirurgia palliativa seguita da chemioterapia sistemica con 5FU e Leucovorina o ad un trattamento con chirurgia citoriduttiva più HIPEC. Dopo un follow up medio di 24 mesi il tasso di sopravvivenza a 2 anni è stato del 43% nel gruppo sperimentale e del 16% nel gruppo standard. Lo studio è stato interrotto per ragioni etiche. Uno studio di Glehen che includeva 506 pazienti, ha dimostrato interessanti risultati sulla sopravvivenza usando la combinazione chirurgia citoriduttiva ed HIPEC per il trattamento di CP da cancro coloretale. Infatti la sopravvivenza media è stata di 19.2 mesi e la sopravvivenza a 3 e 5 anni è stata del 39% e del 19% rispettivamente. Elias riporta una sopravvivenza media di 32.4 mesi e un tasso di sopravvivenza del 48% in questi pazienti se trattati con citoriduzione più HIPEC. Questi dati supportano l'affermazione che la rimozione chirurgica della carcinosi associata ad HIPEC possa cambiare la storia naturale delle CP. La citoriduzione, la peritonectomia e l'HIPEC sono caratterizzate, in tutte le casistiche, da un alto tasso di morbidità. In questo studio, il tasso di morbidità totale è stato del 31.8% (14/44) e il tasso di mortalità perioperatoria del 2.2% (1/44), simili a quelli riportati in letteratura. In letteratura le complicanze che più spesso si verificano dopo HIPEC in combinazione alla chirurgia citoriduttiva sono spesso chirurgiche. Infatti i risultati di 3 studi hanno dimostrato che fattori quali la durata dell'intervento, dal numero delle anastomosi, dall'estensione della carcinosi (PCI) e l'entità del CC-score risultano essere strettamente correlati con l'incidenza di complicanze. La complicanza chirurgica più temibile e frequente è spesso rappresentata dalla fistola intestinale con un'incidenza generica variabile dal 4 al 28% nelle maggiori casistiche internazionali: tale evenienza spesso conduce il paziente ad un reintervento. Per ridurre l'incidenza delle fistole intestinali abbiamo quindi spesso protetto le anastomosi con un'ileostomia. L'estensione della carcinosi può essere altresì considerata quale variabile indipendente nel determinismo delle complicanze post trattamento. La complicanza di tipo medico rilevata con maggior frequenza nella nostra esperienza è stata la tossicità ematologia, evidenziata nell'20% dei pazienti. L'alto tasso di morbidità del trattamento, anche se associato ad un tasso di mortalità accettabile, dimostra che è necessaria un'attenta selezione dei pazienti.

Il PCI ed il CC-score sono risultati inoltre strettamente correlati oltre che come fattori in grado di influenzare la morbidità postoperatoria anche come fattori determinanti per l'andamento della sopravvivenza complessiva.

Nel gruppo A l'elevato PCI iniziale ha influenzato i

valori di CC-score quale risultato di un'incompleta citoriduzione e la durata media dell'intervento; in questi pazienti è stato necessario eseguire resezioni viscerali più estese e pertanto abbiamo rilevato un alto tasso di complicanze postoperatorie. In questo gruppo, comunque, i pazienti con una completa citoriduzione (CCR-0/CCR-1) ed un PCI<16 hanno evidenziato un Sopravvivenza complessiva di 17.5 mesi, più alta della sopravvivenza media dell'intero gruppo. Le osservazioni della nostra recente esperienza, associate ai dati presenti in letteratura, suggeriscono l'importanza della selezione dei pazienti riservando il trattamento nei casi con PCI<16 nei quali è auspicabile ottenere una citoriduzione completa CC-0. Per tale motivo gli ultimi 19 pazienti (gruppo B) sono stati selezionati con questi criteri. I primi 9 pazienti sono stati trattati con il protocollo di Elias (abbandonato per limitazioni nel budget), gli altri 10 sono stati trattati con CDDP più MMC. Il PCI medio era 11 e una citoriduzione completa (CCR-0) è stata ottenuta in tutti i pazienti. In questo gruppo selezionato la sopravvivenza media ha raggiunto i 28.3 mesi. L'uniformità della risposta clinica nel gruppo B suggerisce che probabilmente il tipo di farmaci usati non ha influenzato significativamente i risultati. Elias nel 2008, ha analizzato l'impatto del second look chirurgico con lo scopo di trattare CP in fase precoce, in una categoria di pazienti ad alto rischio di sviluppo di CP da neoplasie coloretali. I pazienti ad alto rischio (resezioni minime in malattia macroscopica, metastasi ovariche sincrone e tumore primitivo perforato) sono stati trattati con second look chirurgico più HIPEC 12 mesi dopo l'asportazione del tumore primitivo. CP è stata evidenziata approssimativamente nel 55% dei pazienti e i risultati preliminari ad un follow up di 27 mesi sembrano essere incoraggianti. Questa evidenza può suggerire un nuovo approccio al trattamento della CP da tumore del colon retto: i dati in letteratura e la nostra esperienza suggeriscono che le carcinosi in fase avanzata, con un'alta possibilità di citoriduzione incompleta, dovuta alla diffusione della malattia, siano associate ad un alto tasso di complicanze ed ad una prognosi peggiore. Il second look chirurgico più l'HIPEC potrebbe permettere il trattamento di CP minime ottenendo un basso tasso di complicanze ed un effettivo aumento del tasso di sopravvivenza.

## Conclusioni

La nostra esperienza ha evidenziato come l'approccio combinato (citoriduzione ed HIPEC) nei pazienti affetti da carcinosi peritoneale di origine coloretale abbia prodotto risultati incoraggianti sia per quanto concerne la sopravvivenza a distanza che l'intervallo libero da malattia. In futuro, una corretta selezione del pa-

ziente (PCI<16 e CCR-0) e un second look programmato nei pazienti ad alto rischio, potrebbero modificare l'approccio a questa condizione morbosa: il trattamento presenta comunque un alto rischio di complicanze nonostante un accettabile tasso di mortalità.

Tuttavia tali risultati preliminari necessitano di conferme attraverso trials randomizzati capaci di analizzare l'effettivo impatto di questa tecnica rispetto ai trattamenti standardizzati e la chemioterapia sistemica con i nuovi farmaci.

## Bibliografia

1. Sugarbaker PH, Ronnett BM, Archer A, Averbach AM, et al. Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Adv Surg* 1996;30:233-80.
2. Glehen O, Sugarbaker PH, Elias D, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. A multi-institutional study for 506 patients. *J Clin Oncol* 2004;22: 3284-92.
3. Averbach AM, Sugarbaker PH. Methodologic considerations in treatment using intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Res* 1996;82:289-309.
4. Cavaliere F, Perri R, Di Filippo F, Giannarelli D, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74(1): 41-4.
5. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, et al. Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994;41(2): 124-9.
6. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000;66(6): 561-8.
7. De Simone M., Vaira M. Cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic antitubercular peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal carcinomatosis. Chapter 15-Hyperthermia in cancer treatment: A primer. Ed. G.F. Baronzio-D. Hager 2006-Eurekah.com and Springer Science+Business Media-U.S.A.
8. De Simone M, Barone R, Vaira M, Aghemo B, et al. Semiclosed hyperthermic-antitubercular peritoneal perfusion (HAPP) in the treatment of peritoneal carcinosis. *J Surg Oncol* 2003; 82(2): 138-40.
9. Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis using complete excision and intraperitoneal chemohyperthermia. A phase I-II study defining the best technical procedures) *Chirurgie* 1999;124(4):380-9.
10. Verwaal F, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.
11. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy: A prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989;63:364-367.
12. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the

- EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-363.
13. Jayne DG, Fook S, Loi C, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002;89:1545-1550.
  14. Glehen O, Osinski D, Cotte E, et al. Intraperitoneal chemotherapy hyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol* 2003;10:863-69.
  15. Stephens AD, Alderman R, Chang D, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999;6:790-96.
  16. Elias D, Blot F, El Otmany A, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001;92:71-76.
  17. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996;77:2622-29.
  18. Verwaal VJ, Boot H, Aleman BM, MD, van Tinteren H, MSc, Zoetmulder FA. Recurrences after peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: location, treatment, and outcome. *Ann Surg Oncol* 2004;11(4):375-9.
  19. Elias D, Goèrè D, Di Pietrantonio D, Boige V et al. Results of Systematic Second-look Surgery in Patients at High Risk of Developing Colorectal Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg* 2008;247:445-450.
-