

Trattamento della carcinosi peritoneale mediante citoriduzione chirurgica e chemioipertermia intraperitoneale

F. ROVIELLO, S. CARUSO, D. MARRELLI, C. PEDRAZZANI, A. NERI, A. DE STEFANO, E. PINTO

RIASSUNTO: Trattamento della carcinosi peritoneale mediante citoriduzione chirurgica e chemioipertermia intraperitoneale.

F. ROVIELLO, S. CARUSO, D. MARRELLI, C. PEDRAZZANI, A. NERI, A. DE STEFANO, E. PINTO

In passato la carcinosi peritoneale è stata a lungo interpretata come stadio terminale di molte condizioni neoplastiche intraddominali, essendo caratterizzata da una prognosi estremamente sfavorevole e suscettibile solo di trattamenti palliativi. La citoriduzione chirurgica (cytoreductive surgery, CRS) e la chemioipertermia intra-peritoneale in ipertermia (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) permettono attualmente una possibilità terapeutica in alcuni pazienti con carcinosi peritoneale, risultando in recenti serie pubblicate in grado di ottenere sopravvivenza a lungo termine in casi selezionati. Nonostante la necessità di studi più accurati, esiste oggi un consenso di molti esperti internazionali sull'applicazione di questa strategia come trattamento di scelta per la cura della carcinosi peritoneale in pazienti selezionati.

In questa mini-review sono revisionati i principali criteri di applicazione di questa modalità di trattamento, con particolare riferimento al suo razionale e agli outcomes correlati, oltre che ai possibili progressi.

SUMMARY: Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.

F. ROVIELLO, S. CARUSO, D. MARRELLI, C. PEDRAZZANI, A. NERI, A. DE STEFANO, E. PINTO

Peritoneal carcinomatosis (PC) had for long been regarded as a terminal disease, characterized by a very poor survival and worthy of being treated with palliative therapy only. Cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) provide a promising additional treatment option for patients with peritoneal carcinomatosis, resulting in recently published series enable to obtain long-term survival. In spite of the need for more high quality studies, there is now a consensus among many international experts about the use of this new strategy as gold standard for treating with intent of cure selected patients with PC.

We summarized the present status and possible future progress of this treatment modality, in particular outlining its rationale, current practice and general outcomes.

KEY WORDS: Carcinosi peritoneale - Chirurgia citoriduttiva - Chemioterapia ipertermica intraperitoneale.
Peritoneal carcinomatosis - Cytoreductive surgery - Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.

Introduzione

La carcinosi peritoneale (peritoneal carcinomatosis, PC) rappresenta un'entità clinica a prognosi sfavorevole che generalmente caratterizza l'evoluzione terminale di molte neoplasie addomino-pelviche (1). Tradizionalmente tale condizione viene interpretata come stadio ter-

minale di malattia, poiché la maggior parte dei pazienti che presentano PC muoiono mediamente entro 6 mesi (2, 3). Essendo particolarmente difficile da trattare, la diffusione peritoneale è spesso la principale causa di morbidità e di mortalità correlate ai cancri che coinvolgono le sierose peritoneali. Anche nei pazienti resecati per carcinoma intra-addominale, la PC rappresenta la causa più frequente di decesso (4-6).

Durante gli ultimi venti anni si è assistito ad un crescente e rinnovato interesse nei confronti dei tumori maligni peritoneali e l'aumento delle conoscenze sulla biologia di quelli con spiccato tropismo peritoneale, e nel contempo con scarsa potenzialità di metastatizzazione ematogena, ha portato alla ricerca di nuove tecniche te-

rapeutiche sempre più aggressive. La chemioterapia intraperitoneale in ipertermia (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC) dapprima, dal 1980 (7), isolata e successivamente, dal 1995 (8), in combinazione con procedure di peritonectomia, è stata introdotta nel trattamento della PC da neoplasie maligne, sia ginecologiche che non ginecologiche. Da allora, vari centri per la cura del cancro in tutto il mondo hanno cominciato ad interessarsi a questo tipo di trattamento e hanno riportato le loro esperienze utilizzando diversi protocolli di HIPEC, mostrando risultati incoraggianti (2). Questa innovativa e aggressiva modalità di trattamento, diretta all'intero compartimento addomino-pelvico, è in grado infatti, nonostante l'alto tasso di morbilità, di "sottostadiare" e talvolta eliminare completamente la carcinosi, migliorando in casi selezionati la sopravvivenza a lungo termine (8,9).

Il razionale dell'HIPEC è basato sostanzialmente sulla citotossicità diretta dell'ipertermia sulle cellule neoplastiche, sull'incremento da parte dell'ipertermia stessa della citotossicità di alcuni agenti chemioterapici e, infine, sul vantaggio farmacocinetico ottenuto dalla somministrazione della chemioterapia per via intraperitoneale (4,6). Seppur rare, le patologie peritoneali maligne primitive (es. sarcomatosi addominale, mesotelioma peritoneale) rappresentano le principali indicazioni all'HIPEC.

D'altronde, la PC è una manifestazione comune di patologie neoplastiche sia del tratto gastroenterico che di quelle ginecologiche (es., carcinoma appendicolare, carcinoma ovarico, carcinoma colon-rettale e carcinoma gastrico), ed a queste si estende l'applicazione più diffusa dell'HIPEC (2). La disseminazione peritoneale, in questi casi secondaria, può essere presente al momento della diagnosi del tumore primitivo, ma più spesso insorge come recidiva dopo chirurgia radicale (4). Nel carcinoma gastrico, il 10-20% dei pazienti candidati a resezione potenzialmente curativa e il 40% di quelli in stadio II-III presentano un coinvolgimento peritoneale al momento dell'esplorazione addominale (10). Ciò condiziona uno netto svantaggio in termini di sopravvivenza (10). Inoltre, il 20-50% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale per tumore gastrico manifesterà in futuro una recidiva peritoneale (11). Nel caso del carcinoma gastrico avanzato, la diffusione intracavitaria delle cellule neoplastiche è responsabile del 54% dei decessi dovuti a recidiva dopo chirurgia (12). I maggiori rischi di recidiva peritoneale si sono dimostrati nei pazienti affetti da carcinoma di istotipo diffuso o misto infiltranti la sierosa (69% a 5 anni) e, ancor più, in quelli con citologia peritoneale positiva al momento dell'intervento resectivo (80% a 5 anni) (13,14). La PC ad origine dal cancro colon-rettale è meno frequentemente sincrona al tumore primitivo (circa il 10-15% dei pazienti); tuttavia, similmente a ciò che accade per il cancro gastrico, nel 50% dei casi la prima recidiva insorge nel peritoneo dopo chi-

rurgia curativa (15). Dal 10% al 35% di tutti i pazienti con recidiva di malattia, questa è confinata alla superficie del peritoneo (16). I carcinomi mucinosi del colon e il carcinoma dell'appendice, soprattutto se è presente una citologia peritoneale positiva, mostrano i più alti tassi di disseminazione peritoneale (11). Di fatto, nel 40-60% delle recidive da cancro gastrico e in circa il 25% di quelle da cancro colon-rettale, la cavità peritoneale rappresenta l'unica sede di diffusione (1).

Per quanto riguarda il comparto ginecologico, il carcinoma ovarico epiteliale manifesta un tipico e spiccato tropismo per la disseminazione peritoneale. Infatti, nonostante il 60-80% dei casi di carcinoma ovarico in stadio avanzato risponda alla chemioterapia sistemica con composti a base di platino (17), la prognosi di questa neoplasia rimane sfavorevole per l'alta percentuale di recidive, con sopravvivenza globale a 5 anni inferiore al 25% (18). Circa il 50-75% delle donne con cancro ovarico svilupperà dunque una malattia persistente o recidiva (18) e l'invasione della capsula ovarica, seguita dalla diretta disseminazione della cavità peritoneale, ne rappresenta la principale via di diffusione (82% dei casi) (18); il coinvolgimento linfonodale retroperitoneale è invece presente solo nel 12% dei casi (1).

In molti centri i risultati ottenuti negli ultimi anni dall'applicazione di un trattamento multimodale, che associa HIPEC e chirurgia citoreducente (cytoreductive surgery, CRS) con peritonectomia (8), sono stati promettenti (2), trovando l'approccio combinato sempre più spazio non solo nel trattamento dei tumori maligni primitivi peritoneali ma anche nello *pseudomixoma peritonei* e nella carcinosi peritoneale da carcinoma colon-rettale (19,20). Sono sempre più frequentemente riportati in letteratura miglioramenti dei tassi di sopravvivenza attraverso l'utilizzo combinato di HIPEC e CRS anche nei casi di carcinoma ovarico avanzato (21), carcinoma gastrico (12) e del più raro mesotelioma peritoneale (22).

Nel presente lavoro sono comprensivamente revisionate le basi biologiche della PC e le più recenti conoscenze acquisite sulla modalità combinata di trattamento. Sono infine discusse le direzioni più recentemente intraprese e le aspettative future più attese di questa strategia terapeutica.

Fisiopatologia della carcinosi peritoneale: evoluzione di un concetto

La carcinosi peritoneale rappresenta una delle più comuni vie di disseminazione delle neoplasie addominali: essa può presentarsi al momento della diagnosi del tumore primitivo ma, più frequentemente, insorge successivamente come recidiva della neoplasia dopo chirurgia radicale. I meccanismi patogenetici che governano la carcinomatosi sono multifattoriali, ma essenzialmente

consistono: 1) nella disseminazione peritoneale di cellule tumorali libere, che esfoliano come conseguenza dell'invasione diretta da parte della neoplasia primitiva dalla sierosa dell'organo interessato (23) e che successivamente si impiantano sulla superficie peritoneale attraverso molecole di adesione cellulare (4,5); 2) nel passaggio di cellule maligne attraverso le lacune linfatiche e i vasi venosi del peritoneo (23); 3) nell'inseminamento conseguente al trauma e alla manipolazione chirurgica (23). In particolare, nei tumori maligni a basso grado si suppone che la PC origini da una diffusione transparietale e che la disseminazione segua una via di migrazione denominata 'redistribuzione neoplastica'. Tale migrazione è governata da un processo di redistribuzione 'non casuale' che dipende, più che dall'aggressività biologica intrinseca della neoplasia, da meccanismi principalmente fisici, quali l'effetto della forza di gravità in relazione alla sede del tumore primitivo, la presenza o meno e le caratteristiche di viscosità del fluido endoaddominale (ascite, muco, ecc.) (4,5,24).

Le cellule tumorali, che si muovono liberamente all'interno della cavità peritoneale, si aggregano generalmente in aree ben definite per effetto della gravità e si concentrano nelle sedi normali di riassorbimento dei fluidi peritoneali. Il riassorbimento avviene principalmente attraverso le lacune linfatiche del piccolo e grande omento e del diaframma, in particolare dell'emidiaframma destro. Ciò risulta generalmente nello sviluppo di larghi volumi di malattia soprattutto nella pelvi, nello spazio subfrenico, nelle docce parietocoliche e nella tasca del Morrison (4,5). Quando il tumore non produce fluidi, le cellule maligne hanno motilità più limitata e si impiantano più frequentemente vicino alla sede del tumore primitivo. Pertanto, siti più distanti rispetto al tumore primitivo, come ad esempio il legamento del Treitz e il piccolo omento nel caso del carcinoma ovarico, sono coinvolti se un veicolo liquido è presente all'interno della cavità addominale, mentre vengono risparmiati quando il fluido è assente. Analogamente, per effetto di meccanismi fisici la PC non si realizza, almeno nelle fasi iniziali, sulla superficie mesenterica e sulla sierosa del piccolo intestino a causa degli attivi movimenti peristaltici. Al contrario, aree dell'intestino relativamente fisse, come il duodeno e le giunzioni ileocecale e retto-sigmoidea, sono spesso infiltrate da carcinosi.

Al di là della vasta gamma di tipologie di 'redistribuzione neoplastica' caratterizzanti la PC (24), essa si sviluppa frequentemente come malattia 'locale' in assenza di metastasi ematogene (5). In particolare, il cancro ovarico in stadio III e il mesotelioma addominale primitivo rappresentano tradizionalmente patologie che, durante gran parte della loro storia naturale, rimangono confinate sulla superficie del peritoneo. Anche nel 25% dei pazienti con recidiva di cancro colon-rettale la cavità peritoneale rappresenta l'unica sede di diffusione di malattia (16).

Così come negli ultimi anni abbiamo assistito all'evoluzione verso un paradigma concettuale che inquadra il fegato come sede di malattia solo locale quando coinvolto da metastasi da carcinoma colon-rettale e quindi suscettibile di resezioni epatiche con intento curativo (25), così trova sempre più vigore il razionale di un beneficio atteso, e in alcuni casi perfino di un potenziale "curativo", dal trattamento della PC.

Storia dell'evoluzione di una procedura multimodale

Nel contesto della diffusione peritoneale carcinomatosa, i risultati delle terapie tradizionali, quali la chirurgia e la chemioterapia sistemica, sono sempre stati piuttosto deludenti.

A partire dagli studi condotti negli anni Trenta sul cancro ovarico, Meigs fu il primo a promuovere la CRS seguita da radioterapia adiuvante (23). Successivamente, il concetto di ultraradicalità chirurgica citoriduttrice nei confronti della PC venne ottimizzato negli anni Sessanta e Settanta da Mummel e Griffiths, che indipendentemente dimostrarono la possibilità di ottenere un incremento dei tassi di sopravvivenza estendendo le procedure di *debulking* chirurgico nel carcinoma ovarico avanzato, notando anche come le dimensioni del residuo tumorale fossero il fattore prognostico più importante (27,28). Nel 1969 Long e colleghi (29) riportarono un incremento dei tassi di sopravvivenza nei pazienti con PC del tipo *pseudomixoma peritonei* attraverso la ripetizione multipla di trattamenti locoregionali. Tutto ciò suggeriva che il peritoneo potesse rappresentare in alcuni casi l'ultima barriera e al tempo stesso l'unica sede di diffusione neoplastica di un tumore primitivo intraddominale, seppur talvolta con estensione diffusa.

Negli anni Ottanta, con lo sviluppo di nuovi approcci terapeutici multimodali, crebbe l'orientamento a realizzare procedure chirurgiche per PC di diversa origine non solo come massima riduzione possibile della malattia, ma anche come tentativo di ottenere una citoriduzione completa. Opzioni terapeutiche precedentemente inesplorate - come la chemioterapia intraperitoneale, sia isolata che successiva a chirurgia, o l'immunoterapia intracavitaria - vennero pertanto indagate, con risultati iniziali tuttavia piuttosto deludenti (2,30). Combinando le conoscenze fino ad allora ottenute sugli effetti dell'ipertermia sia sistemica (31) sia di induzione di agenti anti-tumorali e di potenziamento della chemioterapia intraperitoneale (32), nel 1977 venne realizzato un sistema di gestione intracavitario dei fluidi, ideato da Charles e colleghi (33), presso l'Università del Missouri (Columbia), rispondente alle specifiche richieste di John S. Spratt, dell'Università di Louisville. Il sistema fu designato alla ricircolazione asettica intracavitaria dei fluidi, combinando l'azione di

flussi dinamici di chemioterapici con l'ipertermia. Nel 1979, Spratt e colleghi, dopo uno studio preclinico sperimentale su di un modello animale (34), applicarono per primi questa modalità nell'uomo utilizzando in ipertermia il trietilen-tiofosforamide (tiotepa), in un paziente di 35 anni affetto da *pseudomixoma peritonei* (7). Lo sviluppo di questo approccio proseguì nei primi anni Ottanta grazie soprattutto agli studi di Paul H. Sugarbaker, del Washington Cancer Institute, che ne analizzò gli effetti terapeutici in pazienti con metastasi peritoneali principalmente di origine gastrointestinale (35). Sotto l'impulso sempre più crescente di studi che confermavano il sinergismo notevole tra alcuni farmaci antitumorali e l'ipertermia, un crescente numero di autori si è via via interessato all'applicazione della tecnica. Nel 1984 e nel 1988, due équipes di chirurghi giapponesi (36,37) descrissero l'approccio intraperitoneale associato con la chirurgia citoriduttiva di *debulking*, rispettivamente in un modello di topi riceventi l'impianto peritoneale di cellule di epatocarcinoma e in un gruppo di 15 uomini affetti da carcinoma gastrico avanzato.

Nel 1989, Annie C. Beaujard perfezionò il sistema di utilizzo e di gestione dell'HIPEC e, dopo uno studio sperimentale su di un modello animale (38) e uno studio pilota sull'uomo (39), nel 1994 iniziò il primo *trial* prospettico non randomizzato di fase II, che venne pubblicato nel 2000 e che riportava i risultati con la procedura in pazienti con PC di origine gastroenterica. I risultati dimostravano benefici nei casi di PC con nodulazioni di diametro non superiore ai 5 mm (40).

Nel 1995, Sugarbaker (8) codificò in maniera definitiva i razionali e le tecniche chirurgiche delle procedure di peritonectomia. Da allora, la CRS e l'HIPEC sono state progressivamente sviluppate e applicate in numerosi centri, in combinazione con la peritonectomia, nelle PC di varia origine (carcinomatosi secondarie, sarcomatosi e mesoteliomi peritoneali) (30).

Razionale

Il principio dei trattamenti locoregionali è quello di ottenere elevate e persistenti concentrazioni di un farmaco in una limitata sede, sfruttando al massimo le proprietà dell'agente e superando così le resistenze farmacologiche intrinseche o acquisite e, allo stesso tempo, minimizzando le tossicità sistemiche. Il razionale dell'HIPEC si basa praticamente sull'azione sinergica di tre trattamenti: l'ipertermia, la chemioterapia e la terapia intraperitoneale.

Come dimostrato da studi di farmacocinetica (4-6), quando un farmaco antitumorale è somministrato intraperitonealmente si può ottenere una concentrazione della sostanza agente a livello della cavità addominale nettamente superiore rispetto a quella del plasma circolante, poiché la permeabilità peritoneale è considerevolmente

minore di quella plasmatica. Questo meccanismo, denominato di 'barriera peritoneo-plasmatica', consente di ottenere dosaggi localmente molto elevati del farmaco antitumorale, tali da intensificare notevolmente l'effetto antiblastico senza particolari ripercussioni sistemiche (41). Studi farmacocinetici hanno evidenziato i migliori rapporti ottimali delle aree sotto la curva peritoneale e plasmatica per composti come la mitomicina C, il cisplatino, il 5-fluorouracile e l'adriamicina: si tratta infatti di sostanze antitumorali a elevato peso molecolare, che difficilmente superano la barriera peritoneo-plasmatica e proprio per questo sono i farmaci più utilizzati in chemioipertermia.

Già di per sé, la perfusione addominale di soluzione fisiologica (almeno 2 litri) in condizioni di ipertermia è in grado di rimuovere le cellule tumorali intraperitoneali liberate nel corso di interventi chirurgici e di promuovere la rimozione di foci neoplastici sierosi attraverso l'irrigazione massiva. È stato inoltre dimostrato che le cellule neoplastiche sono più sensibili all'insulto ipertermico rispetto alle cellule sane in modo sia temperatura- che dose-dipendente. Temperature superiori ai 42°C sono infatti in grado di inibire la sintesi proteica e del DNA, alterando la stabilità delle membrane cellulari, la permeabilità agli ioni e i processi di riparazione del DNA (42). Inoltre, l'ipertermia rende le cellule più sensibili all'azione dei farmaci antitumorali aumentandone la capacità di penetrazione all'interno del tumore e favorendone l'attivazione (in particolare per gli agenti alchilanti) (42). Temperature di 42-43°C implementano la citotossicità intrinseca di numerosi agenti comunemente utilizzati, quali l'oxaliplatino, la mitomicina, la doxorubicina, il cisplatino, il paclitaxel e l'irinotecan (2,4-6,30). Numerosi fattori contribuiscono a questo meccanismo induttivo. L'effetto del calore incrementerebbe la capacità penetrante del farmaco all'interno del tessuto attraverso la riduzione delle pressioni dei fluidi interstiziali, con conseguente incremento del trasporto macromolecolare convettivo e del rilascio del farmaco (2,4-6,30). Contemporaneamente, le cellule neoplastiche divengono maggiormente chemio-sensibili, principalmente per l'incremento della permeabilità della membrana cellulare e per l'alterazione del trasporto attivo delle molecole (farmaco) e del metabolismo cellulare (30). Ne consegue un incremento delle concentrazioni intracellulari del farmaco e dei suoi processi di attivazione, soprattutto per gli agenti alchilanti, che va a sommarsi alle alterazioni dei processi di riparazione del DNA già indotti di per sé dal calore (2,4-6,30).

L'HIPEC presenta dei vantaggi rispetto alla chemioterapia e all'ipertermia intraperitoneali considerate singolarmente (43). Per quanto ambiziosa possa essere, infatti, la perfusione normotermica non è in grado di penetrare nei tessuti oltre pochi millimetri. Senza ipertermia, la penetrazione di un farmaco varia da 1 a 3 mm (36).

La chemioterapia intraperitoneale combinata al calore penetra all'interno dei noduli di carcinosi per circa 3-6 mm (2,40). Quindi, una CRS completa o depositi tumorali residui inferiori perlomeno a 2.5 mm sono fondamentali affinché l'HIPEC possa agire in maniera ottimale (2).

Per quanto riguarda invece il razionale alla base del tipo di farmaco da utilizzare, questo dipende dalle intrinseche caratteristiche farmacocinetiche peritoneali dell'agente antitumorale. Molte indagini sperimentali di chemioipertermia hanno utilizzato la mitomicina C (MMC) o platino-composti. *In vitro*, l'associazione di MMC a 43°C con cellule tumorali ipossiche ha determinato, a parità di concentrazione, un incremento di 40 volte dell'efficacia citotossica del farmaco rispetto a 37°C (30). Inoltre, un rapido assorbimento della MMC, con conseguenti alti livelli tissutali, è stato dimostrato dopo la somministrazione del farmaco per via intraperitoneale (44). Il cisplatino è uno degli agenti più conosciuti e più utilizzati in HIPEC. L'effetto ipertermico induttore del cisplatino è essenzialmente dovuto all'incremento dell'alchilazione delle molecole di DNA (45), all'incremento del turnover di metaboliti attivi e delle attività a basso pH (< 6.5) (30), all'aumento della produzione di radicali liberi di ossigeno (46), alla riduzione della resistenza cellulare al cisplatino (45). L'oxaliplatino è un composto del platino di terza generazione, formato da un gruppo *carrier* (diamminocicloesano) ed un ligando di rilascio (oxalato), ed è al momento il cardine della terapia antitumorale per il cancro colon-rettole avanzato o metastatico (47). Tale agente ha mostrato effetti promettenti anche nei confronti del carcinoma ovarico platino-resistente o recidivo, del cancro gastrico e del mesotelioma maligno (47). L'effetto di induzione del calore sulla citotossicità dell'oxaliplatino è ben dimostrato (47) e oggi questo farmaco rappresenta una delle più interessanti applicazioni nella carcinosi peritoneale di origine colonrettale (43). Altri agenti (doxorubicina, TNF- α , carboplatino, gemcitabina) sono stati analizzati in applicazioni intraperitoneali ipertermiche, ma pochi studi di fase I-II sono al momento disponibili (2). Anche l'irinotecan, che rappresenta un altro composto promettente nel trattamento del carcinoma colonrettale, è stato testato *in vitro* in combinazione con il calore (2). Al momento però non esistono ancora protocolli e dosaggi di instillazione ben definiti per la maggior parte di questi regimi.

Principi di tecnica

Chirurgia

Per citoriduzione chirurgica si intende la rimozione per quanto possibile completa della massa tumorale visibile (macroscopica). Attraverso una laparotomia mediana xifo-pubica, viene innanzitutto condotta una

esplorazione dell'intera cavità addominale, localizzando e stimando l'estensione del coinvolgimento peritoneale (48). In questa fase, se necessario, possono essere prelevati campioni citologici o biotici.

La resezione chirurgica del tumore primitivo deve essere eseguita quanto più possibile in accordo con i principi oncologici generali (linfadenectomia, margini di resezione, ecc.). Il *debulking* delle masse tumorali intraddominali può necessitare la resezione di organi eventualmente coinvolti (splenectomia, gastresezione, resezioni del piccolo o grosso intestino, ecc.), al fine di ottenere la liberazione completa dell'intera cavità addominale dalla malattia macroscopicamente evidente. Come parte integrante, e a completamento della citoriduzione, viene poi eseguita la peritonectomia. Con questo termine si identifica una procedura di exeresi complessa che coinvolge un intero distretto anatomico addomino-pelvico, comprendente il suo contenuto sia viscerale che parietale. Ogni superficie peritoneale coinvolta, sulla base dell'esplorazione visiva e di eventuali risultati di biopsie estemporanee, deve essere asportata.

La procedura chirurgica di peritonectomia consta di due parti: la peritonectomia parietale e quella viscerale. La peritonectomia viscerale è realizzata contestualmente alla resezione degli organi infiltrati. La tipologia e l'estensione dell'exeresi viscerale non sono quindi definibili a priori, ma sono condizionate dalla necessità di resecare strutture anatomicamente e con entità di coinvolgimento diverse. Il legamento falciforme, la colecisti, l'appendice, il piccolo e grande omento vengono generalmente asportati di routine, indipendentemente dallo stato di infiltrazione. La rimozione invece di alcuni settori di mesentere non sempre può essere realizzata contestualmente alla resezione dei corrispettive porzioni intestinali, nell'impossibilità di eseguire resezioni multiple troppo estese. In taluni casi, si può ricorrere a procedure specifiche di rimozione dei singoli noduli di carcinosi (ad esempio con vaporizzazione elettrica o ultrasuoni), senza associare resezioni intestinali. La diffusione della malattia sulla superficie del piccolo intestino è la principale causa di incompleta citoriduzione viscerale (2). Mentre il trattamento del peritoneo viscerale non è scindibile dall'exeresi parziale o totale dell'organo da esso rivestito, per il trattamento del peritoneo parietale vi sono marcate differenze. Le tecniche di peritonectomia parietale sono state descritte in dettaglio da Sugarbaker (8). Queste procedure, eseguite nelle aree di infiltrazione neoplastica, consistono nella rimozione dei foglietti peritoneali, fino all'exeresi di tutto il tessuto neoplastico macroscopico. Quando coinvolta, ogni area peritoneale parietale deve essere rimossa: regioni subdiaphragmatiche (peritonectomia dei quadranti superiori destro e sinistro), 'porta hepatis', capsula glissoniana, pareti addominali laterali (peritonectomia parietale destra e sinistra), pareti anteriore e posteriore del peritoneo, pe-

ritoneo pelvico (scavo del Douglas). L'entità dell'exeresi sarà variabile in relazione alla concentrazione, alla diffusione e alla tipologia degli impianti. Ai fini dell'exeresi chirurgica, le zone di peritoneo parietale antero-laterale, per conformazione, localizzazione e facilità di accesso, risultano le più facilmente asportabili. Tali zone, grossolanamente triangolari o quadrangolari, sono disposte a destra e sinistra dell'asse obliquo di inserzione del mesentere. La peritonectomia parietale risulta invece meno agevole in due localizzazioni, quella pelvica e quella diaframmatica.

Sostanzialmente, quindi, seppur variabilmente secondo diversi autori, la fasi chirurgiche della citoriduzione con peritonectomia consistono nell'ordine in:

1. laparotomia mediana;
2. omentectomia completa con splenectomia (se coinvolta) 'en bloc';
3. rimozione, ove possibile, dei noduli mesenteriali lungo il piccolo intestino, dal legamento del Treitz alla valvola ileociecale, con eventuali resezioni associate;
4. colectomia destra e peritonectomia parietale destra (se coinvolti);
5. colectomia sinistra o sigmoidectomia e peritonectomia parietale sinistra (se coinvolti);
6. rimozione di ulteriori noduli mesenteriali lungo il grosso intestino, dal cieco al retto;
7. peritonectomia pelvica, se coinvolta oppure di routine nei casi di PC di origine ovarica, 'en bloc' con l'isteroannessectomia bilaterale;
8. resezione gastrica (se coinvolto), colecistectomia, omentectomia del piccolo omento, dissezione dei legamenti duodeno-epatico e gastro-epatico;
9. peritonectomia emidiaframmi destro e sinistro e capsula glissoniana (se coinvolti);
10. resezione delle lesioni a sinistra della vena cava retro-epatica, exeresi 'porta hepatis'.

Procedura HIPEC

Successivamente alla citoriduzione chirurgica, il peritoneo viene trattato mediante la perfusione in ipertermia. Temperature intraddominali intorno a 41.5-42,5°C sono state dimostrate ottimali per ottenere un effettivo sinergismo del calore con i farmaci antineoplastici perfusi e, al contempo, un livello di tossicità locale accettabile (4-6). Per raggiungere tali temperature all'interno della cavità addominale, il perfusato necessita di essere riscaldato fino a 43-45°C. Gli agenti chemioterapici vengono iniettati attraverso i drenaggi di ingresso, e mescolati al perfusato, quando la temperatura peritoneale ha raggiunto circa 41°C. Il livello a cui viene mantenuta l'ipertermia è variabile, ma molti gruppi utilizzano temperature intraddominali omogenee, intorno a 42-43°C (2). Il volume di perfusato utilizzato nei differenti protocolli è calcolato in base alla superficie corporea, variabile tra 5 e 10 litri, iniettato ad una velocità di circa 500-1000

ml/min. Anche la durata della perfusione varia a seconda dei centri, oscillando tra i 30 e i 120 minuti. Non si conosce la migliore durata di perfusione, ma si stima sia intorno ai 60-90 minuti. Gli agenti chemioterapici sono selezionati in base alle caratteristiche istologiche del tumore primitivo e il loro dosaggio è calcolato in base alla superficie corporea. Alla fine della perfusione, la cavità addominale viene drenata del liquido eccedente e irrigata con soluzione per dialisi peritoneale.

Quando necessarie, le anastomosi intestinali vengono preferibilmente confezionate al termine della procedura per facilitare un'uniforme distribuzione della perfusione e per evitare l'influenza ipotizzata della chemioipertermia sulla probabilità di deiscenze (30). Al momento tuttavia non sono disponibili dati conclusivi su tale rischio. La perfusione viene effettuata mediante un sistema di circolazione extra-corporea a doppio filtro, munito di due pompe (pompa di infusione e pompa di recupero), un termostato e uno scambiatore di calore, che permette una perfusione ipertermica costante. Una rappresentazione schematica è illustrata nella Figura 1. Il sistema di circolazione extracorporea, passando attraverso lo scambiatore di calore e un serbatoio di filtro, pompa dai 4 ai 6 litri di perfusato isotonico riscaldato all'interno della cavità addominale, ad una velocità di flusso preferibilmente intorno ai 400-800 ml/minuto.

Le due principali tecniche di amministrazione dell'HIPEC sono la tecnica ad addome chiuso (detta *Coliseum*), dove i drenaggi e le sonde vengono posizionati dopo chiusura dell'addome, e la tecnica ad addome aperto, in cui i lembi della laparotomia vengono "sospesi" ad un retrattore fisso e l'accesso chirurgico viene coperto con un telo provvisto di una fenditura centrale che consente l'esplorazione della cavità addominale durante la procedura. La cavità addominale rappresenta, tuttavia, un compartimento molto complesso e non facilmente sistemizzabile. Pertanto, la tecnica migliore per la gestione della perfusione in ipertermia non è ancora stata definita. Sperimentazioni con sonde termiche intraperitoneali multiple hanno chiaramente dimostrato la grande eterogeneità di temperature intra-addominali durante la perfusione e l'esistenza di diffusioni preferenziali dei fluidi intraddominali (40). I fautori della tecnica aperta sostengono una migliore omogeneità termica e una maggiore uniformità di distribuzione del chemioterapico attraverso l'espansione della cavità peritoneale e la continua manipolazione degli organi intraddominali (2). Uno svantaggio è rappresentato dalla necessità di un sistema di evacuazione dalla cavità addominale aperta del perfusato ipertermizzato vaporizzato. Al momento, tuttavia, non esistono evidenze scientifiche che dimostrino un rischio di insembramento legato a tale procedura. La perfusione chiusa, d'altro canto, sembrerebbe in grado di incrementare la diffusione convettiva dell'agente

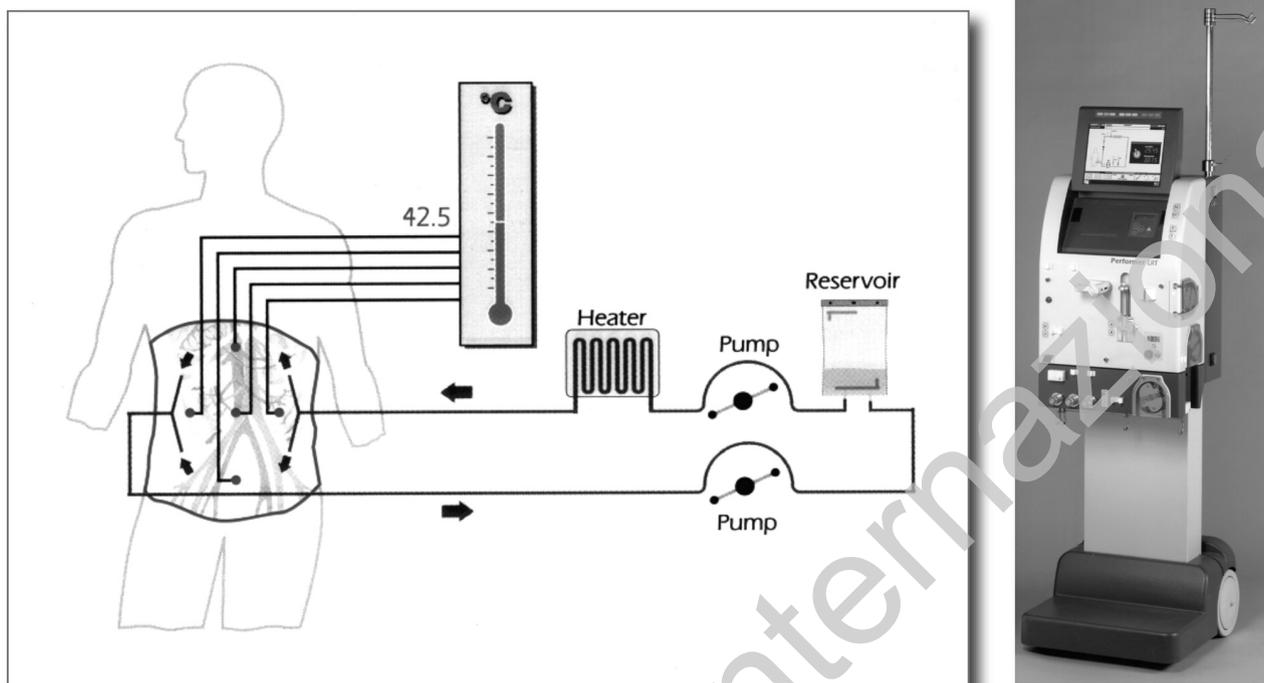


Fig. 1 - Rappresentazione schematica del circuito per l'HIPEC. Nella figura a destra è fotografato il più diffuso macchinario di somministrazione dell'HIPEC (RAND Performer, Modena, Italia). L'ipertermia è mantenuta costante mediante un circuito chiuso, munito di due pompe (pump), un termostato e uno scambiatore di calore (heater), che permette di perfondere la cavità peritoneale con un monitoraggio continuo delle temperature.

chemioterapico sulla superficie peritoneale per effetto delle maggiori pressioni intraddominali. Jacquet e Sugarbaker hanno riportato in modelli animali che una pressione intraddominale di 20-30 mm Hg nei primi 10 minuti di perfusione intraperitoneale incrementa la captazione della doxorubicina sulla superficie della vescica, del diaframma e della parete addominale (49). Elias e colleghi (50) hanno condotto in 32 pazienti uno studio prospettico di fase II su sette differenti tecniche di realizzazione dell'HIPEC, riportando che la completa chiusura della cavità addominale condizionerebbe una restrizione del volume di perfusione e una diminuzione della diffusione spaziale dell'instillato, con una complessiva peggiore omogeneità termica.

In definitiva, non esiste un consenso unanime sulla tecnica ideale di amministrazione dell'HIPEC. Ad oggi non è stato condotto nessuno studio clinico prospettico controllato che specificatamente dimostri la superiorità di una tecnica rispetto all'altra o che analizzi le eventuali differenze in termini di morbilità postoperatoria e sicurezza del personale sanitario. Probabilmente, le differenze conseguenti dalle diverse modalità di applicazione dell'HIPEC sono più teoriche che reali. Il confronto dei dati provenienti da centri che eseguono sia la tecnica aperta che quella chiusa non mostrano differenze in termini di sopravvivenza. Possiamo dire che la tecnica migliore è attualmente quella che ciascun centro spe-

cializzato mette in atto sulla base delle proprie competenze acquisite.

Indicazioni

La determinazione dell'eleggibilità di un paziente ad una procedura così invasiva necessita di indicatori qualitativi e quantitativi. Essenzialmente, il paziente deve presentare delle condizioni cliniche generali che gli permettano di tollerare una CRS seguita da HIPEC. I limiti generali che controindicano l'esecuzione della procedura sono (1,2,25):

1. età maggiore di 70 anni;
2. coesistenza di patologie importanti (specialmente cardiorespiratorie, neurologiche e renali);
3. aggravamento clinico dopo chemioterapia sistemica;
4. malnutrizione;
5. concomitanti metastasi extra-addominali (un trattamento locoregionale aggressivo non ha senso in una malattia sistemica non controllata);
6. metastasi epatiche, essenzialmente quando multiple e bilobarie o comunque non reseccabili;
7. estesa malattia retroperitoneale o linfonodale.

Per quanto riguarda l'età, non esiste un limite unanimemente accettato. Alcuni autori riportano la fattibilità

dell'HIPEC anche in pazienti con età superiore a 70 anni. Il parere generale, comunque, è che il parametro età non dovrebbe essere considerato come indicatore meramente numerico, ma piuttosto come indicatore relativo della comorbilità individuale. Per quanto riguarda il coinvolgimento epatico, la letteratura scientifica attuale suggerisce che i pazienti con metastasi epatiche suscettibili di eradicazione completa non dovrebbero essere esclusi a priori da CRS e HIPEC. A tale riguardo, comunque, sono necessarie ulteriori valutazioni, preferibilmente in larghi studi prospettici (51). Criteri relativi di eleggibilità, che devono essere giudicati caso per caso, sono l'assenza di decremento dei marcatori tumorali dopo chemioterapia neoadiuvante, l'obesità (body mass index, BMI > 40), pregressa irradiazione pelvica, più di 4 pregressi interventi chirurgici, carcinomatosi estesa clinicamente o all'esame strumentale, occlusione intestinale. In sostanza, nei centri specializzati nel trattamento dei tumori peritoneali maligni esiste un consenso globale sulle indicazioni generiche all'utilizzo della chemioipertermia, ma non esistono indicatori specifici largamente convalidati. Indicatori quantitativi, come il volume, la distribuzione e l'istopatologia del tumore, necessitano di una standardizzazione internazionale.

In termini di *outcome* atteso, i migliori risultati della HIPEC sono attualmente ottenuti nei tumori peritoneali primitivi, nel cancro ovarico e nel cancro colon-rettole, quando le granulazioni maligne sono reseccabili con chirurgia di *debulking* e peritonectomia locale. Considerate la prognosi scadente e la difficoltà del controllo locoregionale, le carcinosi di origine pancreatica o epatobiliare non hanno indicazione all'HIPEC. Per alcuni autori, le carcinosi estese ed invasive rappresentano sempre una controindicazione all'esecuzione dell'HIPEC, indipendentemente dalla loro origine, quando la CRS non è in grado di ottenere una retrostadiazione sufficiente (2).

L'HIPEC dopo CRS è utilizzata soprattutto in centri giapponesi e coreani (2) oltre che con intento curativo e palliativo anche come trattamento profilattico in alcuni casi a rischio di PC gastrica. Alcuni studi (52,53) hanno suggerito che l'HIPEC può migliorare la qualità di vita di alcuni pazienti con ascite maligna, con capacità di controllo locale fino al 70% dei casi. L'utilizzo dell'HIPEC come trattamento palliativo nelle asciti maligne è tuttavia ancora dibattuto.

HIPEC iterativa

Alcune serie hanno riportato casistiche con pazienti sottoposti a multiple procedure di HIPEC (2 o talora 3). Questa strategia terapeutica così aggressiva è fondamentalmente riservata a soggetti che presentano buone condizioni generali di salute a fronte di un'evidenza (biologica, strumentale e/o clinica) di una progressione peritoneale di malattia. Al momento non sono disponibili in letteratura dati esaustivi a riguardo dell'eventuale be-

neficio di un'iterazione dell'HIPEC. Solo recentemente è stato condotto uno studio su un piccolo gruppo di 20 pazienti, studio che ha analizzato gli effetti di una reiterazione dell'HIPEC nel trattamento di PC di differente origine, concludendo che tale modalità è fattibile e in grado di prolungare la sopravvivenza in casi altamente selezionati (54).

Indicatori prognostici

Indicatori prognostici quantitativi preoperatori sarebbero molto utili per guidare la selezione dei pazienti con maggiori probabilità di rispondere al trattamento ed escludere nel contempo coloro che, al contrario, hanno scarse o nessuna possibilità di beneficiarne. Sfortunatamente, ad oggi, non esistono indicatori strettamente codificati per la procedura combinata di CRS più HIPEC.

Le indagini strumentali preoperatorie, essenzialmente TC e RMN, che teoricamente dovrebbero aiutare a pianificare la citoriduzione e a prevenire laparotomie non necessarie, presentano ancora una limitata sensibilità per la PC, soprattutto per le localizzazioni peritoneali di volume modesto (23). Il *gold standard* per la stadiazione della PC continua ad essere la diretta visualizzazione, laparotomica e/o laparoscopica. La valutazione intra-operatoria solitamente consente in un esatto *staging* della diffusione peritoneale, ma al momento non esistono criteri di stadiazione unanimemente codificati.

Nel 1994, Gilly (39) ha proposto un sistema di stadiazione preoperatoria della PC basato sulle dimensioni e sulla distribuzione delle granulazioni neoplastiche (Tab. 1). I primi due stadi della classificazione si riferiscono alla presenza di noduli neoplastici di dimensioni inferiori ai 5 mm, localizzati rispettivamente in una parte dell'addome (stadio 1) o diffusi a tutto l'addome (stadio 2); gli stadi 3 e 4 sono definiti invece dalla presenza di noduli di carcinosi di diametro maggiore di 5 mm, rispettivamente più piccoli e più grandi di 2 cm, indipendentemente dal loro *pattern* di distribuzione (loca-

TABELLA 1 - CLASSIFICAZIONE DI GILLY (39).

Stadio	Descrizione
Stadio 0	Assenza di malattia macroscopica.
Stadio 1	Granulazioni maligne < 5 mm di diametro localizzate in una parte dell'addome.
Stadio 2	Granulazioni maligne < 5 mm di diametro diffuse a tutto l'addome.
Stadio 3	Granulazioni maligne di 5-20 mm di diametro localizzate o diffuse.
Stadio 4	Masse neoplastiche maligne > 2 cm di diametro localizzate o diffuse.

lizzato o diffuso). Numerosi studi clinici (2,23) hanno provato la validità di questo sistema di classificazione come indicatore prognostico nei pazienti affetti da PC. Allo scopo di validare un sistema classificativo, in un recente studio multicentrico (EVOCAPE 1) è stata condotta un'analisi multivariata delle variabili cliniche o terapeutiche maggiormente correlate con la sopravvivenza: lo stadio della PC secondo la classificazione di Gilly è risultato uno dei principali fattori prognostici indipendenti (55). I due principali vantaggi di questa classificazione sono la semplicità e la riproducibilità, ma una limitazione significativa è rappresentata dalla mancanza di qualsiasi correlazione con la reseccabilità della PC. Ad esempio, lo stadio 2 di malattia può corrispondere a una PC con noduli più piccoli di 5 mm, ma così diffusa da non essere reseccabile; al contrario, gli stadi 3 e 4 possono includere forme di PC, localizzata o diffusa, reseccabili seppur con noduli di dimensioni maggiori di 5 mm.

Il Peritoneal Cancer Index (PCI), descritto da Jacquet e Sugarbaker (56), è un altro sistema classificativo largamente citato, in grado di definire, apparentemente con maggiore precisione rispetto alla classificazione di Gilly, l'entità della PC (23). Questo sistema quantifica la distribuzione e le dimensioni degli impianti neoplastici in relazione a 12 regioni addomino-pelviche, di cui 4 riferite al piccolo intestino (regioni 9 e 10, rispettivamente porzione prossimale e distale del digiuno; regioni 11 e 12, porzioni prossimale e distale dell'ileo) (Fig. 2). Per ciascuna regione addomino-pelvica viene attribuito un punteggio (score) da 0 a 3 in base alle dimensioni della lesione di maggior diametro (lesion size, LS). Uno score LS-0 corrisponde all'assenza di impianti neoplastici, LS-1 corrisponde alla presenza di noduli tumorali macroscopici delle dimensioni fino a 0.5 cm, LS-2 di noduli compresi tra 0.5 e 5 cm, LS-3 di noduli maggiori di 5 cm o confluenti. Il punteggio finale del PCI risulta dalla sommatoria dei singoli punteggi (da 1 a 39). Il PCI si è dimostrato un indicatore prognostico (23) e consente di stimare con discreta precisione la probabilità di ottenere una CRS completa (2). Per la carcinomatosi di origine colon-rettale, Élias e colleghi (57) hanno riportato tassi di sopravvivenza significativamente migliori quando il PCI è inferiore a 16. Sugarbaker (4) ha suggerito che la carcinomatosi colon-rettale con un PCI > 20 dovrebbe essere trattata solo con intento palliativo, essendo l'HIPEC raramente indicata in questi casi.

Altri indicatori prognostici si riferiscono alla fase post-citoriduttiva. Contrariamente alle notevoli variabilità riportate sulle modalità di esecuzione dell'HIPEC, esiste un sostanziale accordo in letteratura sulla importanza fondamentale della CRS completa. La completezza della resezione è stata chiaramente dimostrata il più importante fattore prognostico predittivo di sopravvivenza (2). I pazienti in cui la resezione completa degli impianti neo-

plastici visibili non è possibile mostrano invariabilmente una prognosi peggiore, paragonabile a quella dei pazienti sottoposti solo a trattamento palliativo (23). La dimensione dei noduli residui è inoltre significativamente predittiva della prognosi (1).

Attualmente, due classificazioni sono utilizzate per definire la completezza della citoriduzione. La classificazione del gruppo di Lione (2), che include la citoriduzione completa (R0, assenza di malattia macroscopica e margini microscopici negativi; R1, assenza di malattia macroscopica con margini microscopici positivi) e la citoriduzione incompleta (R2, residuo macroscopico). I pazienti sottoposti a resezioni R0/R1 mostrano un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto a quelli sottoposti a resezione R2 (2,23). Per definire l'entità della citoriduzione Jacquet e Sugarbaker (49,56) hanno introdotto il così detto score di completezza della citoriduzione (*completeness of cancer resection*, CCR), suddiviso in 4 classi (Tab. 2). CCR-0 indica l'assenza di residui tumorali macroscopici dopo citoriduzione; CCR-1, noduli tumorali persistenti dopo citoriduzione di diametro minore di 2.5 cm; CCR-2 indica la presenza di noduli tumorali compresi tra 2.5 mm e 2.5 cm, CCR-3 noduli tumorali residui > 2.5 cm o confluenti o non reseccabili in qualsiasi sede dell'addome e pelvi. Dunque, lo score di completezza della citoriduzione è basato solo sulle dimensioni dei noduli residui più grandi, mentre il numero e la distribuzione degli stessi non vengono presi in considerazione. I risultati di numerosi studi dimostrano una correlazione diretta dello score CRR con la sopravvivenza in casi di carcinomatosi di varia origine (*pseudomixoma peritonei*, mesotelioma, carcinosi colon-rettale, carcinosi ovarica, sarcomatosi) (2,11,23).

Ad ogni modo, la definizione di quale sia la citoriduzione ottimale è ancora controversa e spesso differisce in base agli autori. Le maggiori esperienze su HIPEC e CRS mostrano che un limite più restrittivo < 2.5 mm per definire la citoriduzione come ottimale è correlato con prognosi migliori. Ciò è in accordo con quanto dimostrato in molti modelli sperimentali, dove la penetrazione dei chemioterapici intraperitoneali all'interno dei noduli tumorali è limitata a 0.5-2 mm (17) e quindi è improbabile che un trattamento locoregionale possa ottenere sostanziali benefici in presenza di noduli tumorali residui di dimensioni maggiori. Essenzialmente, noduli di dimensioni CCR-1 sono penetrabili dalla chemioterapia intracavitaria in ipertermia e dunque possono ancora essere considerati nell'ambito di una citoriduzione completa, mentre con residui tumorali CCR-2 o CCR-3 essa è inevitabilmente incompleta. Alcuni autori, tuttavia, promuovono una concezione ancora più restrittiva, indicando come citoriduzione ottimale l'assenza di qualsiasi residuo tumorale visibile (macroscopico, CCR-0) (17).

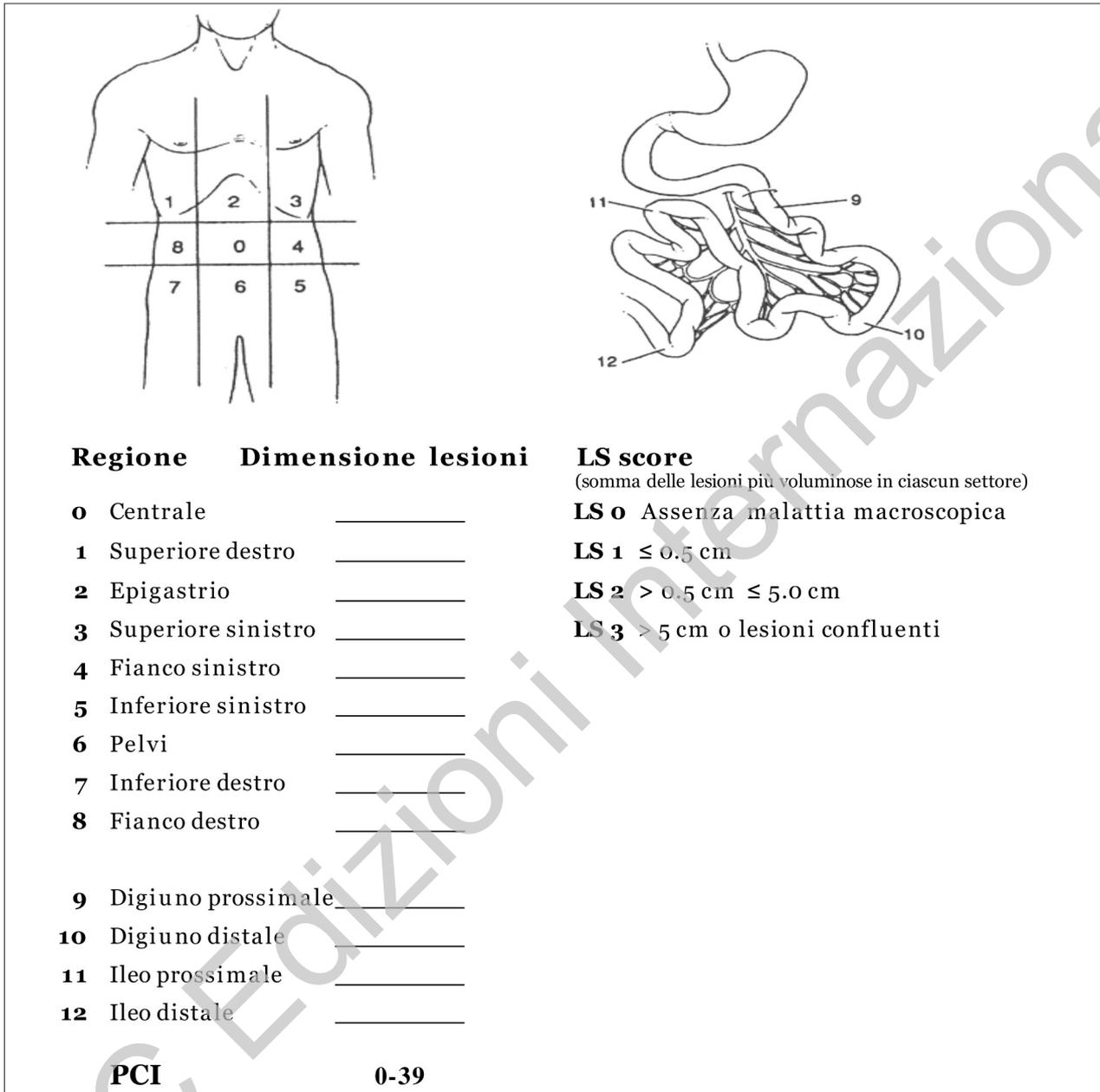


Fig. 2 - Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI): l'addome e la pelvi sono suddivisi in 12 regioni. Ad ogni regione viene attribuito un valore numerico da 0 a 3 in base alle dimensioni della lesione di maggior diametro. Lo score finale (lesion size score, LS score) risulta dalla sommatoria dei punteggi (da 1 a 39).

Le opinioni divergenti dipendono anche da quale tipologia di tumore ci troviamo a trattare. A causa della diversità di biologia e aggressività, nelle carcinosi colon-rettali, per esempio, la citoriduzione completa richiede un residuo il più possibile vicino al CCR-0 per essere considerata ottimale ai fini prognostici prima di procedere all'HIPEC, mentre nello *pseudomixoma peritonei* anche residui CCR-1 e talora CCR-2 consentono comunque all'HIPEC di ottenere un buon vantaggio prognostico (1). Globalmente, noduli residui tra 1 mm e 5 mm, in-

dipendentemente dal tipo della neoplastica primitiva, sono accettati nella maggior parte degli studi come indicativi di una CRS completa; mentre, la necessità di eseguire una citoriduzione estesa, con le inevitabili morbilità e mortalità associate, e che comunque non permetta una eradicazione completa, non è consigliabile nei casi di tumori aggressivi (17).

Morbilità e mortalità

La procedura CRS più HIPEC è generalmente lun-

TABELLA 2 - COMPLETEZZA DELLA CITORIDUZIONE (COMPLETENESS OF CANCER RESECTION, CCR SCORE) SECONDO JACQUET E SUGARBAKER (49,56).

Stadio	Descrizione
CCR 0	No residuo
CCR 1	< 2.5 mm
CCR 2	> 2.5 mm < 2.5 cm
CCR 3	> 2.5 cm

ga e tecnicamente complessa. Non è sorprendente, quindi, che tale modalità di trattamento sia associata ad alti tassi di morbilità e mortalità, in particolare quando l'HIPEC è combinata a citoriduzioni molto estese (36, 37, 40, 55). Nonostante venga applicata ormai da oltre 20 anni, permane ancora un certo scetticismo nei confronti di questa tecnica, dovuto proprio e soprattutto alle elevate percentuali di morbilità e mortalità correlate. A ciò si aggiungono i costi ingenti e la complessità globale del trattamento. Tuttavia, alcuni aspetti sono meritevoli di chiarimento. Innanzitutto, vari centri hanno pubblicato le loro esperienze usando criteri diversi di classificazione delle complicanze perioperatorie e non tutti gli autori hanno eseguito precise analisi multivariate dei fattori di rischio correlati. Questa scarsa uniformità della valutazione degli eventi avversi rende difficile una comparazione omogenea dei diversi risultati finora riportati in letteratura (Tab. 3). Un ulteriore elemento di divergenza delle percentuali di complicanze deriva probabilmente, oltre che dal tipo di neoplasia primitiva trattata, dalla disomogeneità dei parametri HIPEC utilizzati nei vari centri (variabilità delle temperature, dei chemioterapici applicati e della durata delle perfusioni, approccio chirurgico aperto o chiuso, diversità delle strumentazioni e dei macchinari, ecc.). Inoltre, gli stessi sistemi di classificazione delle complicanze adottati nei vari centri non sono ancora stati standardizzati. Alcuni autori, ad esempio, utilizzano un modello molto semplice basato sul sistema di classificazione di Bozzetti, ideato presso l'Istituto Nazionale Italiano dei Tumori di Milano (79), che consiste in una scala di 4 gradi di gravità delle complicanze chirurgiche: grado I, nessuna complicanza; grado II, complicanze minori (infezione di ferita, infezione delle vie urinarie, pancreatite, ileo, trombosi venosa profonda); grado III, complicanze maggiori (richiedenti il re-intervento o l'ammissione in terapia intensiva o trattamenti radiologici interventistici); grado IV, determinanti il decesso. Altri studi, invece, si basano su sistemi di classificazione differenti, come il modello di Clavien o le sue modificazioni proposte rispettivamente da Feldman ed Elias (79). Tali sistemi sostanzialmente ricalcano il modello di Bozzetti, suddividendo gli eventi avversi postoperatori in 4 o 5 classi di gravità crescente in funzione delle ripercussioni cliniche

e dei provvedimenti richiesti. Altri autori hanno invece utilizzato per riportare la morbilità correlata alla chirurgia e la tossicità correlata alla chemioterapia il sistema del National Institute of Health statunitense, ovvero *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE). Il CTCAE rappresenta un sistema di classificazione molto articolato e dettagliato, comprendente 310 tipi diversi di eventi avversi, inclusi in 28 categorie in base all'anatomia e/o alla fisiopatologia delle complicanze, e suddivisi in 5 classi di gravità diversa (grado 1-3, eventi avversi rispettivamente a severità moderata, media e severa; grado 4, eventi avversi richiedenti trattamenti salva-vita o determinanti disabilità; grado 5, decesso). Una descrizione così particolareggiata dei molteplici dati sia clinici che strumentali, ideata per consentire una collocazione il più possibile sistematica della tossicità derivante da un trattamento, venne inizialmente designata ai fini di ricerca per gli studi clinici, ma successivamente è stata largamente adoperata per registrare le tossicità derivanti da diversi protocolli terapeutici soprattutto oncologici. Uno dei principali vantaggi della classificazione CTCAE è che può essere usata per determinare sia le tossicità mediche che le morbilità chirurgiche. Ad esempio, la classificazione definisce separatamente le fistole, le deiscenze anastomotiche e le perforazioni. Nel 2006, al 5° Workshop Internazionale sulle Neoplasie Maligne Peritoneali, svoltosi a Milano, questa classificazione è stata infatti considerata adattabile anche per la procedura di CRS più HIPEC ed è stata indicata come il sistema classificativo standard da utilizzare. Nella valutazione dei diversi studi deve essere quindi tenuto presente che le analisi precedenti a questo accordo internazionale utilizzavano classificazioni diverse. Comunque, ad oggi non ancora tutti gli autori si sono adeguati a questo modello classificativo.

In definitiva una vera e propria comparazione tra i vari studi non può essere ancora determinata. Complessivamente le percentuali di morbilità e mortalità riportate dai diversi centri variano rispettivamente tra il 12% e il 66% e tra lo 0% ed il 12%. Tali percentuali, comunque, richiedono un'adeguata interpretazione in quanto comprendono anche i risultati ottenuti in centri con scarsa esperienza e con casistiche di pochi pazienti. Infatti, come dimostrato in una recente *review* sistematica, negli Istituti di terzo livello ad alto volume di procedure eseguite le percentuali riportate sono più basse, oscillando rispettivamente dallo 0.9% al 5.8% per quanto riguarda la mortalità e dal 12% al 52% per la morbilità (Tab. 3) (3). In una delle più grandi serie finora condotte, consistente in uno studio multicentrico retrospettivo su 523 pazienti trattati con HIPEC per carcinosi di origine colon-rettale, sono state riportate percentuali di mortalità e morbilità rispettivamente del 3% e del 31% (77). Queste percentuali sono sostanzialmente comparabili a quelle relative ad altre procedure di chirurgia addominale maggiore, come quella pancreaticca (3).

TABELLA 3 - MORBILITÀ E MORTALITÀ DOPO CRS E HIPEC IN RECENTI STUDI.

Autore, ref.	Anno	Tecnica	Tumore primitivo	Pazienti, n	Complicanze più frequenti	Morbilità	Mortalità
Sugarbaker, ⁵⁸	1999	Aperta	CAP	155	Pancreatite, fistola	27%	2%
Loggie, ⁵⁹	2000	Chiusa	CCR, AP, CG	84	Deiscenza anastomotica, infezione di ferita, sepsi	30%	6%
Cavaliere, ⁶⁰	2000	Aperta	CO, CCR, AP	40	Fistola, deiscenza anastomotica, ascesso, sanguinamento	40%	12.5%
Rovello, ¹¹	2006	Chiusa	CO, CCR, CG, PMP, MP, CAP	59	Infezione di ferita, fistola intestinale, tossicità ematologica, versamento pleurico	30%	1.6%
Glehen, ⁶¹	2003	Chiusa	CO, CCR, CG, PMP, MP, altri	207	Fistola digestive, tossicità ematologica	24.5%	3.2%
Schmidt, ⁶²	2005	Aperta	CO, CCR, CG, PMP, altri	67	Deiscenza anastomotica, polmonite, ascesso, sanguinamento, sepsi, fistola, pancreatite	34%	4.5%
Yonemura, ⁶³	2005	Aperta	CG	107	Deiscenza anastomotica, ascesso	21.5%	2.8%
Kusamura, ⁶⁴	2006	Chiusa	CO, CCR, CG, PMP, MP, SP, altri	205	Deiscenza anastomotica, polmonite, fistola, perforazione	12%	0.9%
Sugarbaker, ⁶⁵	2006	Aperta	CAP	356	Deiscenza anastomotica, fistola, tossicità ematologica	19%	2.0%
Steward, ⁶⁶	2006	Chiusa	CAP	110	Infezione di ferita, tossicità ematologica, sepsi, insufficienza respiratoria, deiscenza anastomotica	38%	4%
Cavaliere, ⁶⁷	2006	Aperta/Chiusa	CCR	120	Deiscenza anastomotica, perforazione, tossicità ematologica	22.5%	3.3%
Elias, ⁶⁸	2007	Aperta	CCR, MP, PMP, altri	106	Polmonite, fistola, tossicità ematologica	66%	4%
Levine, ⁶⁹	2007	Chiusa	CO, CCR, CG, PMP, MP, SP, altri	460	Infezione di ferita, tossicità ematologica, sepsi, insufficienza respiratoria, deiscenza anastomotica, polmonite, fistola	43%	4.8%
Smeenk, ⁷⁰	2007	Aperta	PMP, CRC	323	Non specificate: infezioni, gastrointestinali, polmonari, tossicità ematologica, cardiovascolari, del tratto genito-urinario	49.5%	5.8%
Guani, ⁷¹	2008	Chiusa	CO, CCR, CG, PMP, MP, SP, altri	122	Deiscenza anastomotica, ascesso, sepsi, deiscenza di ferita	29.8%	1.6%
van Leeuwen, ⁷²	2007	Aperta	CO, CCR, CG, PMP, MP, altri	103	Ascesso, sepsi, tossicità ematologica, infezioni del tratto urinario, fistola, deiscenza anastomotica	56.3%	1%
Di Giorgio, ⁷³	2008	Chiusa	CO	47	Infezione di ferita, fistola intestinale, versamento pleurico	21.3%	4.3%
Ceelen, ⁴⁷	2008	Aperta	CO, CCR, CG, PMP, MP	52	Deiscenza anastomotica, ileo, infezione di ferita, polmonite	24%	0%
Hagendoorn, ⁷⁴	2009	Aperta	CCR, CG, CAP	49	Gastroparesi estesa, deiscenza anastomotica, ascesso	43%	0%
Kianmanesh, ²⁵	2007	Aperta	CCR	43	Infezione di ferita, ascesso, versamento pleurico, polmonite, fistola intestinale, ileo	39%	2.3%
Cotte, ⁷⁵	2007	Chiusa	CO	81	Deiscenza anastomotica, fistola	13.6%	2.5%
Safena, ⁷⁶	2009	Chiusa	PMP	145 [#]	Versamento pleurico, pneumotorace, ileo, fistola	38%	5%
Elias, ⁷⁷	2010	Aperta/Chiusa	CCR	523 [#]	Fistola digestiva, ascesso, sanguinamento, polmonite, tossicità ematologica	31%	3.3%
Witkamp, ⁷⁸	2001	Aperta	CAP, CO, PMP	46	Perforazione intestinale, fistola, polmonite, embolia	39%	9%

CG: Cancro Gastrico; CCR: Cancro Colon-Rettale; CO: Cancro Ovarico; MP: Mesotelioma Peritoneale; PMP: Pseudomyxoma Peritonei; SP: Sarcomatosi Peritoneale; CAP: Cancro Appendice.

comprendente casi trattati con procedura early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) combinata o isolata.

Inoltre, deve essere tenuto in considerazione che, così come per altre procedure complesse, anche per le tecniche della CRS e dell'HIPEC sussistono curve di apprendimento significative non trascurabili (17,77). I risultati stessi dei vari centri dimostrano un decremento di incidenza di morbilità e mortalità tra i dati preliminari e gli aggiornamenti successivi delle proprie esperienze (80). Il problema è reso ancora più complesso se si considera che da una simile procedura possono scaturire complicanze derivanti sia dal trauma chirurgico sia dagli effetti tossici dei chemioterapici e del calore, sia dagli effetti sinergici e/o additivi di entrambi. Ad esempio, l'insorgenza di anemia post-operatoria potrebbe dipendere dal sanguinamento correlato alle perdite ematiche dovute all'intervento, dalla soppressione midollare dell'effetto farmacologico del chemioterapico, o da entrambi.

Le cause principali di mortalità peri-operatoria sono la sepsi e l'insufficienza multiorgano (3). Le più frequenti complicanze ricorrenti nelle casistiche più numerose sono rappresentate da deiscenze anastomotiche (da 0% al 9%), fistole (da 0% al 23%), perforazioni intestinali (da 0% al 10%), sepsi intraperitoneali (da 0% al 14%), ascessi (da 0% al 37%) ed ileo paralitico (da 0% all'86%) (Tab. 4) (3). La percentuale di reintervento in seguito a complicanze correlate al trattamento varia dallo 0% al 23% (3). La maggior parte di tali complicanze sembra correlata alla CRS. Invece, nonostante la via di somministrazione intraperitoneale del perfusato chemioterapico riduca il rischio di effetti sistemici rispetto alla somministrazione intravenosa, le complicanze principalmente correlate all'HIPEC sembrano essere la tossicità ematologica (da 0% al 31%), dovuta alla transitoria soppressione midollare, e l'insufficienza renale (da 0% al 7%), soprattutto in caso di utilizzo del cisplatino (2,3). La massima dose di chemioterapico tollerata non è ancora stata determinata e necessita di ulteriori indagini. Conseguenze meno frequenti e principalmente derivanti dagli effetti combinati di CRS e HIPEC sono la trombosi venosa e l'embolia polmonare (da 0% al 9%). Raramente si verificano pancreatiti, polmoniti, insufficienza cardiaca e infarti cerebrali (3).

Studi recenti (2,11) hanno mostrato che le condizioni generali del paziente, la dose di chemioterapico, la durata e l'estensione della chirurgia, la resezione viscerale e il numero di anastomosi digestive eseguite rappresentano fattori indipendenti di rischio di complicanze. L'estensione della carcinomatosi e la citoriduzione incompleta si sono inoltre dimostrati tra i più importanti fattori predittivi di morbilità (2,11,57). In particolare, i pazienti con stadio 3 o 4 di carcinosi hanno maggiori probabilità, rispetto ai pazienti con stadio 1 o 2, di sviluppare complicazioni post-chirurgiche (2,11,57). Nella nostra esperienza, la presenza di noduli tumorali residui maggiori di 2.5 mm rappresenta un fattore predittivo indipendente di morbilità post-operatoria (11).

In conclusione, considerando le percentuali di *outcome* registrate nei centri terziari a maggiore volume e anche il probabile effetto futuro della curva di apprendimento della tecnica, questa procedura rappresenta senz'altro una delle più valide opzioni terapeutiche per una condizione altrimenti progressiva e inevitabilmente terminale. Un'accurata selezione preoperatoria dei pazienti e un'adeguata gestione post-operatoria sono elementi cruciali per minimizzare l'incidenza e la letalità delle complicanze associate. Ulteriori studi prospettici sono necessari per determinare i fattori maggiormente correlati agli effetti tossici di questo particolare approccio terapeutico.

Sopravvivenza

La chemioterapia sistemica ha uno scarso impatto sul trattamento dei tumori maligni peritoneali. Nonostante sia in grado di ottenere incoraggianti percentuali di risposta tumorale, non migliora sostanzialmente la prognosi (2).

Ad oggi, non è stato condotto nessuno studio prospettico randomizzato che analizzi l'efficacia della citoriduzione combinata con HIPEC nel trattamento della PC indipendentemente dal tipo di tumore primitivo. Sono disponibili, invece, uno studio randomizzato controllato specificatamente designato per la carcinosi di origine colonrettale (81) e due studi randomizzati riguardanti il ruolo adiuvante dell'HIPEC nella prevenzione delle recidive peritoneali postoperatorie nei pazienti con cancro gastrico (12,82). Dall'altra parte esistono numerosi studi non randomizzati, monocentrici e multicentrici, i cui risultati suggeriscono un beneficio in termini di sopravvivenza ottenuto dall'applicazione del trattamento combinato in casi selezionati di pazienti con carcinosi o primitività peritoneali (2,11,12,83). Questa modalità terapeutica rappresenta infatti al momento l'unica strategia pianificabile e con potenzialità curative dimostrate in studi di fase II e di fase III per la carcinomatosi (2,8,57).

Tra i più importanti fattori condizionanti l'*outcome* di questi pazienti, la completezza della citoriduzione è stata largamente riconosciuta come il più importante (11,73,81,85). Altri fattori prognostici significativi comprendono le dimensioni e la distribuzione delle lesioni tumorali, oltre che l'istologia del tumore primitivo (30). Comunque, l'aspetto interpretativo più difficile degli studi finora pubblicati è rappresentato dall'eterogeneità delle popolazioni prese in esame. Le varie serie includono tipologie tumorali a comportamento biologico nettamente diverso. Il metodo migliore per definire l'*outcome* relativo ai pazienti trattati è in base alla tipologia della neoplasia.

Carcinoma colon-rettale

La carcinosi peritoneale da cancro del colon-retto è tradizionalmente associata ad una prognosi pessima, in

TABELLA 4 - PERCENTUALI DI SOPRAVVIVENZA DOPO CRS PIÙ HIPEC IN PAZIENTI CON PC DI DIFFERENTE ORIGINE NELLE PIÙ RILEVANTI SERIE PUBBLICATE.

Autore, ref	Pazienti, n	Tipo studio	Tumore	Farmaci	Temperature, °C	Durata (min)	Follow-up medio (range)	Percentuali di sopravvivenza (%)				
								1 a	2 aa	3 aa	4 aa	5 aa
Glehen et al. ⁸²	56	Fase II	CCR, CO, CG, MP, PMP, altri	MMC 0.7 mg/kg (dose max 60 mg) CSP 1 mg/kg (dose max 80 mg)	46-48	90	544.4 d (133-1680 d)	-	R0 79.0 R2 44.7	-	-	-
Verwaal et al. ⁸⁰	54	Randomizzato	CCR	MMC 70 mg	41-42	90	21.6 mo	67	44	-	-	-
Shen et al. ⁸³	77	Fase II	CCR	MMC 40 mg	40.5	120	15 mo	56	-	25	-	17
Yonemura et al. ⁸¹	48	Randomizzato	T2-T4 CG	MMC 30 mg + CSP 300 mg	42-43	60	5.5 yr (2.4-10.8 yr)	-	-	-	-	61
Glehen et al. ⁸⁴	506	Fase II	CCR	MMC/OXP	40-43	30-90	53 mo	72	-	39	-	19
Verwaal et al. ⁸⁵	117	Fase II	CCR	MMC 35 mg/m ²	40-41	90	46 mo	75	-	28	-	19
Elias et al. ⁸⁶	56	Fase I/II	CCR	CSP 200 mg/m ² + MMC 20 mg/m ²	41-44	60	56 mo	-	-	47	-	-
Glehen et al. ⁸⁷	49	Fase II	CG	MMC 40-60 mg	46-48	60-90	99 mo	48	-	-	-	16
Deraco et al. ²²	49	Fase II	MP	CSP 25 mg/m ² /L + DXR 3.3 mg/m ² /l or CSP 43 mg/l + MMC 15.25 mg/l	42.5	-	20.3 mo (1-89 mo)	88	74	65	-	57
Rossi et al. ⁸⁸	60	Fase I	SP	CSP 43 mg/l MMC 15.25 mg/l	41-42.1	90	28 mo (9-70 mo)	-	-	36 me [†]	-	-
Kianmanesh et al. ⁷³	43	Fase II	CCR	CSP 200 mg/m ² + MMC 120 mg	41-43	90-120	-	-	72	-	44	-
Di Giorgio et al. ⁷¹	47	Fase II	CO	CSP 75 mg/m ²	42-43	60	-	-	-	-	-	16.7
Bradley et al. ⁸⁹	110	Retrospectivo	PMP	MMC 30-40 mg	40-42	120	3.1 yr	-	-	-	-	57
Raspagliesi et al. ²¹	40	Retrospectivo	CO	CSP 25 mg/m ² /L + DXR 3.3 mg/m ² /l or CSP 43 mg/l + MMC 15.25 mg/l	42.5	-	26.1 mo	-	-	-	-	15
Ryu et al. ⁹⁰	57	Retrospectivo	CO	CBPL 350 mg/m ² + INF 5 x 10 ⁶ IU/m ²	43-44	90	46.7 mo	-	-	-	-	63.4
van Leeuwen et al. ⁷⁰	13 [§]	-	CO, CCR, CG, PMP, MP, altri	MMC 10-35 mg/m ² or CSP 50 mg/m ² + DXR 15 mg/m ² or OXP 460 mg/m ²	42-44	30-60	13 mo (2-37 mo)	-	72.3	-	-	-
Baratti et al. ⁹¹	102	-	PMP	CSP 25 mL/m ² /L + MMC 3.3 mg/m ² /l di peritonsato	42.5	60	45 mo (1-110 mo)	-	-	-	-	84.4
Yonemura et al. ⁶¹	107	-	CG	MMC 30 mg, CSP 300 mg, eroposide 150 mg	42-43	60	46 mo	-	-	-	-	6.7 R0 27
Levine et al. ⁶⁷	460	Fase II	CO, CCR, CG, PMP, MP, SP, altri	MMC 30-40mg, CSP 250 mg/m ²	40-42.5	60-120	55.4 mo	66.8	-	40.0	-	27.8
Gusani et al. ⁶⁹	122	-	CO, CCR, CG, PMP, MP, SP, altri	MMC 40mg	42	100	35.9 mo	-	51.1	49.9	-	-
Ceelen et al. ⁴⁶	52	Fase I	CO, CCR, CG, PMP, MP	OXP 260-460 mg/m ²	41	30	14.4 mo	80	-	-	-	-
Cotte et al. ⁷⁴	81	Prospettivo	CO recidivo o chemioresistente	CSP 20 mg/m ² /l	44-46	90	47.1 mo	-	-	28.4 mo [‡] (R0 54.9; R1/R2 17.0)	-	-
Elias et al. ⁷⁶	523 [‡]	Retrospectivo multicentrico	CCR	MMC 30-50mg/m ² ± CSP 50-100 mg/m ² or OXP 360-460 mg/m ² ± irinotecano 200 mg/m ²	40-43	30-90	45 mo	81	-	41	-	27
Stewart et al. ⁶⁴	110	Retrospectivo	CAP	MMC 30-40 mg	40-42	60-120	34.8 mo	80	-	59	-	53
Elias et al. ⁹²	48	Retrospectivo	CCR	OXP 460 mg/m ²	43	30	63 mo	-	81	-	-	51
Omohwo et al. ⁹³	56	Retrospectivo	CAP	MMC 40 mg	41-42	90	23 mo (2-83 mo)	-	-	60	-	-
Feldman et al. ⁹⁴	49	Fase I/II	MP	CSP 250 mg/m ²	41	90	28.3 mo (1-106 mo)	86	77	59	59	59
Roviello et al. ¹¹	59	Fase II	CO, CCR, CG, PMP, MP	MMC 25 mg/m ² CSP 100 mg/m ² (OXP 460 mg/m ² in 4 pazienti con PC colon-rettale)	41-43	60	25 ± 21 mo	-	-	-	-	50.8

CG: Cancro Gastrico; CCR: Cancro Colon-Rettale; CO: Cancro Ovarico; MP: Mesotelioma Peritoneale; PMP: Pseudomyxoma Peritonei; SP: Sarcomatosi Peritoneale; CAP: Cancro Appendice.

MMC: Mitomicina C; CSP: Cisplatino; OXP: Oxaliplatino; DXR: Doxorubicina; CBPL: Carboplatino

#: sopravvivenza media globale stimata/non attuariale.

§: in tutti i casi associata a early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) con 5-FU (550 mg/m²) o paclitaxel (20 mg/m²) per 5 giorni.

‡: inclusi EPIC associata 84 casi, EPIC isolata 9 casi, con mitomicina C (10 mg/m²) giorno 1 e fluorouracile (600 mg/m²) nei successivi 4 giorni.

media di 6 mesi (51). I trattamenti tradizionali, consistenti nella chemioterapia sistemica associata o meno a chirurgia palliativa, non hanno ottenuto miglioramenti eclatanti, con tassi medi di sopravvivenza che non superano i 24 mesi (95), nonostante lo sviluppo di nuovi protocolli comprendenti ad esempio l'irinotecan e l'oxaliplatino.

Il beneficio della citoriduzione abbinato all'HIPEC nelle carcinosi secondarie a tumore del colon-retto è stato invece chiaramente definito in numerosi studi prospettici e retrospettivi, che riportano un netto incremento della sopravvivenza media. Dai registri di due larghe casistiche multicentriche comprendenti oltre 500 pazienti, tutti i casi trattati con l'associazione di CRS completa e chemioterapia intraperitoneale perioperatoria hanno mostrato sopravvivenze medie superiori ai 30 mesi ed un tasso di sopravvivenza a 5 anni maggiore del 30% (85,95). Per quanto riguarda l'unico studio clinico randomizzato di fase III disponibile, Verwaal e colleghi, del Netherlands Cancer Center di Amsterdam, hanno comparato i pazienti con carcinosi colon-rettale sottoposti a trattamento standard (controlli), consistente in chemioterapia sistemica (5-fluorouracile/leucovorin) con o senza chirurgia palliativa, *vs* CRS più HIPEC (mitomicina) seguite dal medesimo regime di chemioterapia sistemica. Essi hanno definitivamente dimostrato l'efficacia della procedura combinata, riportando un beneficio significativo di sopravvivenza nei pazienti sottoposti a citoriduzione e HIPEC in confronto ai casi controllo (sopravvivenza media di 22.4 mesi *vs* 12.6 mesi, $p=0.032$; corrispondente a tasso attuariale di sopravvivenza a 2 anni di 43% *vs* 16%, $p=0.014$) (81). Oggi sono disponibili anche i risultati a lungo termine di questo studio condotti sulla procedura dell'HIPEC. L'aggiornamento è stato condotto nel 2008, dopo un follow-up medio di 8 anni, che ha confermato gli ottimi risultati preliminari, con sopravvivenze a 5 anni del 20% per l'intero gruppo e del 45% per i pazienti sottoposti a citoriduzione completa (R0/R1) (96).

Nel più grande studio non randomizzato finora condotto, comprendente 506 pazienti sottoposti ad HIPEC per PC di origine colon-rettale, in 28 centri differenti è stata riportata una sopravvivenza media globale di 19.2 mesi, con un tasso di sopravvivenza attuariale complessivo a 3 e 5 anni rispettivamente del 39% e 19% (85).

Tra le serie più numerose, un altro recente studio multicentrico, condotto su 523 pazienti con PC di origine colon-rettale, che comprende tuttavia oltre che pazienti sottoposti ad HIPEC dopo CRS anche casi sottoposti a chemioterapia intraperitoneale postoperatoria (early postoperative intraperitoneal chemotherapy, EPIC), essenzialmente conferma risultati analoghi allo studio randomizzato di Verwaal, con una sopravvivenza a 5 anni del 27% (77).

Nel corso degli ultimi 10 anni, sempre più numerosi

centri internazionali hanno pubblicato i loro risultati prospettici. Molti di questi studi, tuttavia, rappresentano *trials* di fase II monocentrici, con casistiche di pazienti relativamente poco numerose e con una vasta variabilità di criteri di inclusione, di farmaci usati e di modalità di somministrazione della chemioipertermia. Una *review* sistematica di questi studi ha mostrato sopravvivenze medie comprese tra 13 e 29 mesi e tassi di sopravvivenze a 5 anni tra l'11% e il 19% (97). I pazienti sottoposti a citoriduzione completa beneficiavano maggiormente della procedura, con sopravvivenze medie comprese tra i 28 e i 60 mesi e sopravvivenze a 5 anni dal 22% al 49% (97), chiaramente superiori a ciò che si ottiene dal solo trattamento chemioterapico sistemico (23). Un'altra *review* sistematica più recente ha operato una meta-analisi dei risultati degli studi più rilevanti ad oggi disponibili, confermando la conclusione che il trattamento combinato CRS più chemioterapia intraperitoneale perioperatoria per le carcinosi da cancro colon-rettale ottiene un beneficio di sopravvivenza statisticamente significativo rispetto all'approccio tradizionale (51).

Alla luce dei chiari vantaggi mostrati ad oggi dalla CRS più HIPEC, recentemente un gruppo di esperti (66 chirurghi operanti in 46 istituti di 16 nazionalità diverse) ha raggiunto il consenso che il solo trattamento chemioterapico sistemico non può essere più considerato appropriato per i pazienti con carcinosi limitata di origine colon-rettale primitiva o recidiva (20). In particolare, gli esperti hanno indicato che i pazienti con PC isolata suscettibile di eradicazione completa dovrebbero essere sottoposti a HIPEC con mitomicina C (15-35 mg/m²) ad una temperatura *target* intraperitoneale di 39-42 C° per 60-120 minuti, indipendentemente dalla tecnica chiusa o aperta utilizzata seguita dal miglior protocollo di chemioterapia sistemica adiuvante. Alla luce delle evidenze attuali, recentemente anche i sistemi sanitari nazionali olandese e francese hanno accettato tale approccio come trattamento standard da applicare in questo contesto (77).

Carcinoma appendicolare

Il cancro mucinoso dell'appendice ha una bassa aggressività biologica, dando raramente origine a metastasi linfonodali e quasi mai a metastasi epatiche per via ematica; invece, la neoplasia frequentemente causa una disseminazione peritoneale molto precoce, attraverso il passaggio di cellule tumorali dalla parete dell'appendice all'interno della cavità addominale. In passato non esisteva un trattamento standard per la disseminazione peritoneale originante dalla neoplasia maligna dell'appendice e tradizionalmente questi pazienti venivano sottoposti ad un *debulking* con evacuazione dell'ascite, per lo più di natura mucinosa (98). Dati limitati sono disponibili sull'effettivo beneficio del *debulking* in caso di disseminazione peritoneale da neoplasia appendicolare; co-

munque, la citoriduzione chirurgica seriale è gravata generalmente da un alto tasso di recidive (98).

La CRS combinata con HIPEC si è invece dimostrata in numerosi centri specializzati un trattamento in grado di prolungare la prognosi e diminuire l'incidenza di recidive (98). Sulla base di questi risultati, a partire dal 4° Workshop Internazionale sui Tumori Maligni Peritoneali, tenutosi in Spagna nel 2004, è stato stabilito che la CRS combinata con HIPEC è lo standard di cura per la neoplasia mucinosa dell'appendice con disseminazione peritoneale in assenza di metastasi a distanza (99).

Carcinoma gastrico

Il trattamento mediante CRS e HIPEC della carcinomatosi da cancro gastrico ha mostrato risultati a lungo termine globalmente peggiori rispetto ad altre tipologie di tumori (23). Il motivo principale risiede probabilmente nella particolare aggressività biologica di questa neoplasia. La prognosi di per sé è estremamente severa. I pazienti con PC di origine gastrica presentano una sopravvivenza media di 6 mesi e nulla a 5 anni (55). I protocolli palliativi di chemioterapia sistemica non hanno mostrato un incremento dei tassi di sopravvivenza (100). Sopravvivenze a lungo termine dopo peritomec-tomia e HIPEC sono raggiungibili solo se l'estensione della carcinosi è molto limitata e comunque suscettibile di resezione R0. Ad oggi, purtroppo, sono disponibili solo dati limitati a tale riguardo e pochi centri hanno raggiunto una specifica esperienza in questo contesto (63,87,101). Sayag e colleghi (53) hanno riportato tassi di sopravvivenza a 3 anni del 41% per pazienti in stadi 1 o 2 di carcinosi gastrica. In una delle più larghe serie ad oggi pubblicate, comprendente 85 pazienti sottoposti a citoriduzione e HIPEC con mitomicina C, etoposide e cisplatino, Yonemura ha riportato tassi di sopravvivenza a 1 e 5 anni rispettivamente del 43% e del 11% (102). Tuttavia, numerosi altri studi hanno mostrato risultati peggiori o comunque discordanti (103). Nel complesso, questi studi mostrano chiaramente che mentre la CRS quando completa si correla con sopravvivenze più alte, l'efficacia dell'HIPEC associata a chirurgia in questo contesto non è ancora stata stabilita. Piuttosto che nel trattamento della carcinosi gastrica conclamata, l'HIPEC sembrerebbe giocare un ruolo significativo nell'azione adiuvante di prevenzione delle recidive peritoneali dopo chirurgia radicale del tumore primitivo. Perfino quando trattati con gastrectomia radicale curativa, circa il 50% dei casi di carcinoma gastrico è destinato infatti a sviluppare una recidiva peritoneale (103). La chemioterapia sistemica e la radioterapia non hanno mostrato significativi vantaggi prognostici come trattamenti adiuvanti in questo *setting* (103).

L'eziologia della PC gastrica sembra derivi dalla esfoliazione di cellule dalla superficie del tumore che ha invaso la sierosa. È stato dimostrato che l'area di infiltra-

zione sierosa è correlata con la probabilità di detezione di cellule neoplastiche libere intraperitoneali (103). L'instillazione intraperitoneale di chemioterapico si è dimostrata in grado di prevenire lo sviluppo della carcinosi peritoneale, mentre la chemioterapia sistemica manifesta scarsa capacità di diffusione sulla superficie del peritoneo dopo l'avvenuto impianto delle cellule neoplastiche. Sulla base di tali evidenze, è stato condotto un certo numero di studi, in particolare da parte di autori coreani e giapponesi, due dei quali randomizzati, allo scopo di analizzare l'utilità dell'HIPEC con intento adiuvante dopo resezione gastrica potenzialmente curativa. I risultati sono discordanti (2,11,12,82,87). Lo studio randomizzato di Fujimoto (12), condotto su 141 pazienti con cancro gastrico in stadio II o III, ha mostrato un significativo miglioramento delle probabilità di recidiva peritoneale e della sopravvivenza a lungo termine dopo resezioni curative nel gruppo di studio sottoposto a chirurgia più HIPEC rispetto alla sola chirurgia. Yonemura e colleghi (82) hanno condotto uno studio randomizzato controllato su 139 pazienti con cancro gastrico T2-4 suddivisi in tre gruppi: HIPEC più chirurgia, chemioterapia intraperitoneale in normotermia più chirurgia, e sola chirurgia. La percentuale di sopravvivenza a 5 anni nei pazienti trattati con la combinazione HIPEC/chirurgia è risultata del 60%, significativamente più alta di quella degli altri due gruppi di studio, con un beneficio particolarmente evidente nei pazienti con tumore infiltrante lo strato sottosieroso o con metastasi linfonodali. Kim e Bae (104) hanno riportato una significativa riduzione delle recidive peritoneali e un miglioramento significativo della sopravvivenza a 5 anni nei pazienti con carcinoma gastrico in stadio III infiltrante la sierosa rispetto non in quelli in stadio IV trattati con chirurgia e HIPEC rispetto ai casi controllo sottoposti a sola chirurgia. Tuttavia, non tutti gli studi giapponesi confermano questi risultati (87) e mancano studi prospettici randomizzati in Europa.

Carcinoma ovarico

Nonostante il carcinoma ovarico rappresenti una delle neoplasie solide maggiormente chemio-sensibili e tra quelle in cui la sopravvivenza a 5 anni è migliorata negli ultimi anni, nella maggior parte delle donne con malattia localmente avanzata i risultati a lungo termine restano scadenti (73). La sopravvivenza media delle donne affette da carcinoma ovarico metastatico (stadio IV) si aggira intorno ai 12-25 mesi (73). Il trattamento standard per le pazienti con cancro ovarico avanzato (stadi III o IV) è considerato il *debulking* chirurgico seguito da chemioterapia adiuvante a base di platino/paclitaxel. L'impatto prognostico sulla carcinosi peritoneale della massima CRS è ben riconosciuto (105). Anche se un'alta percentuale di pazienti ottiene una buona risposta da questo trattamento circa la metà dei casi recidiva entro 5 anni

(73) e sono ottenibili sopravvivenze a lungo termine solo nel 10-20% dei casi (106). Ciò sta ad indicare che sostanzialmente la terapia tradizionale non consente un sufficiente controllo della malattia e fallisce nell'intento curativo.

Sotto l'impulso degli incoraggianti risultati ottenuti dalla somministrazione intraperitoneale di farmaci chemioterapici, la combinazione della via intraperitoneale con quella intravenosa è stata studiata nel cancro ovarico primitivo in stadio III in larghi studi randomizzati (17). Il risultato dello studio di fase III del Gynecologic Oncology Group (GOG-172) ha dimostrato che la chemioterapia "bidirezionale" con paclitaxel intravenoso più cisplatino e paclitaxel intraperitoneale incrementava significativamente la sopravvivenza nelle pazienti con stadio III di malattia ottimamente citoridotta (18). Sulla base della meta-analisi degli studi riguardanti questa particolare strategia di trattamento, il National Cancer Institute e il GOG hanno promulgato nel 2006 la raccomandazione clinica che le donne con cancro ovarico in stadio III suscettibile di citoriduzione chirurgica ottimale dovrebbero sempre essere considerate per la chemioterapia intraperitoneale (107).

Nonostante questi dati convincenti, la chemioterapia intraperitoneale in normotermia comunque presenta ancora numerosi limiti, principalmente rappresentati nell'incapacità di penetrare all'interno dei noduli più grandi, essenzialmente quelli maggiori di 2.5 mm (30). Successivamente, sono stati studiati i principi farmacocinetici della via di somministrazione intraperitoneale di agenti a base di platino associata a perfusione ipertermica. L'HIPEC si è dimostrata superiore in maniera definitiva rispetto alla chemioterapia intraperitoneale normotermica, in quanto meglio tollerata e più efficiente in termini di sopravvivenza globale (108). Inoltre, la percentuale di recidive dopo HIPEC è risultata minore e la recidiva stessa più facilmente controllabile (108). Purtroppo, al momento sono ancora scarsi i dati disponibili in questo contesto sull'impatto prognostico a lungo termine dell'applicazione dell'HIPEC. Nessuno degli studi finora condotto è uno studio randomizzato. Il livello di evidenza degli studi disponibili è nella maggior parte di classe II o classe III (studi non randomizzati comparativi ed osservazionali). Inoltre, le casistiche trattate sono rappresentate per lo più da gruppi eterogenei di pazienti, comprendenti sia casi in stadio avanzato di malattia sia casi recidivi e ancora casi sottoposti a multiple procedure chirurgiche e/o chemioterapiche o con chemio-resistenza a precedenti protocolli (18). Questa eterogeneità dei dati preclude conclusioni definitive sull'efficacia della procedura in termini di sopravvivenza; sono necessari studi randomizzati controllati.

Ad oggi, la serie più numerosa disponibile è quella

presentata nel novembre 2008 al 6° Workshop on Peritoneal Surface Oncology, a Lione (Francia), che raccoglie l'esperienza dei due Istituti francesi maggiormente specializzati in 246 donne sottoposte a CRS ed HIPEC per carcinoma ovarico avanzato o recidivo. Gli Autori hanno riportato una sopravvivenza media globale di 49 mesi ed un periodo libero di malattia di 13 mesi, senza differenze statisticamente significative nella sopravvivenza globale tra pazienti chemioresistenti e non chemioresistenti (109).

Due recenti *review* sistematiche che hanno analizzato la maggior parte della letteratura disponibile a tale riguardo hanno concluso che il trattamento combinato rappresenta una valida opzione nella gestione delle pazienti con malattia avanzata in stadio III-IV (17,18). La sopravvivenza media globale per malattia primitiva e recidiva, estrapolata dagli studi revisionati, varia dai 22 ai 64 mesi, con un periodo medio libero di malattia variabile da 10 a 87 mesi (17). La maggior parte degli studi revisionati ha mostrato inoltre che le pazienti sottoposte a citoriduzione completa ottengono i maggiori benefici dalla procedura, con una percentuale di sopravvivenza a 5 anni dal 12% al 66% (17,18).

Mesotelioma peritoneale

Il mesotelioma peritoneale diffuso è tradizionalmente riconosciuto come rapidamente letale. Differenti trattamenti sono stati proposti, comprendenti la chirurgia e la chemioterapia sistemica o locoregionale. Tuttavia, la prognosi a lungo termine rimane scadente, con sopravvivenze medie generalmente non superiori ai 12 mesi (110). Tuttavia, poiché la tendenza di questa patologia è quella di rimanere confinata sulla superficie peritoneale, il trattamento combinato di CRS e HIPEC ha guadagnato negli ultimi anni un crescente interesse con un incremento della sopravvivenza riportato da numerosi studi prospettici indipendenti (23). Comunque, molti dei risultati ottenuti provengono da studi monocentrici di fase I o II, e sussiste una sostanziale variabilità dei criteri di inclusione adottate. Una recente *review* sistematica ha valutato le evidenze scientifiche attualmente disponibili in questo contesto e ha concluso sull'esistenza effettiva di un miglioramento prognostico globale ottenuto mediante l'applicazione di CRS più HIPEC nel mesotelioma peritoneale maligno diffuso rispetto ai trattamenti tradizionali (chemioterapia sistemica e chirurgia palliativa) (110). La sopravvivenza media dei pazienti trattati con CRS più HIPEC variava dai 34 ai 92 mesi, con una probabilità di sopravvivenza a 5 anni tra il 30 e 60% a seconda degli studi (110). Nonostante i dati disponibili siano complessivamente limitati, l'HIPEC in questo contesto rappresenta una delle maggiori indicazioni, soprattutto alla luce del considerevole miglioramento prognostico offerto rispetto alla terapia sistemica (103).

Pseudomixoma peritonei

Lo *pseudomixoma peritonei* è una rara condizione caratterizzata dalla disseminazione peritoneale di impianti tumorali mucinosi e abbondante ascite gelatinosa ad origine principalmente da tumori mucinosi dell'appendice a basso potenziale di malignità. Secondariamente può originare da cistoadenomi e cistoadenocarcinomi ovarici, raramente da altre patologie. Anche se questa condizione è in genere minimamente aggressiva, tendendo a rimanere perlopiù confinata all'interno della cavità peritoneale e dando origine raramente a metastasi ematogene o linfatiche, la prognosi a lungo termine è scadente per la sua scarsa sensibilità alla chemioterapia sistemica; il decesso frequentemente si verifica come conseguenza della progressione intraddominale della malattia.

L'approccio combinato CRS più HIPEC è da tempo valutato come opzione terapeutica per i pazienti con massivo coinvolgimento tumorale del peritoneo ed è oggi considerato, nonostante l'assenza di studi randomizzati di fase III, il trattamento standard per questo tipo di condizione (19). In accordo a studi prospettici di fase I e II, infatti la sopravvivenza a 5 anni dei pazienti trattati varia dal 55% al 97% (23). Una recente *review* sistematica comprendente 5 studi osservazionali relativamente ampi (>100 casi trattati) ha mostrato sopravvivenze medie dopo trattamento CRS più HIPEC comprese tra 51 e 156 mesi. I tassi di sopravvivenza a uno, due, tre e cinque anni degli studi revisionati sono risultati rispettivamente dall'80 al 100%, dal 76 al 96%, dal 59 al 96% e dal 52 al 96% (98). In sostanza, anche se non sempre omogenei, i risultati a lungo termine sono promettenti rispetto ai casi controllo sottoposti a terapie tradizionali. Comunque, data la rarità di questa malattia, tali risultati devono essere confermati in studi prospettici multicentrici e randomizzati.

Sarcomatosi peritoneale

I pazienti con sarcomi primitivi della cavità addominale, multifocali o recidivi, mostrano una prognosi sfavorevole anche in assenza di metastasi a distanza (88). Le percentuali di sopravvivenza dopo trattamento chirurgico variano dal 25% all'85% (23), in funzione principalmente dalla completezza della CRS e del 'grading' tumorale. Non esiste ad oggi alcuna evidenza che la terapia adiuvante o neo-adiuvante condizioni la prognosi di questi pazienti, in parte a causa della intrinseca radio- e chemio-resistenza di questi tumori (23).

Un recente studio italiano di fase I ha valutato l'utilità dell'HIPEC nel contesto della sarcomatosi peritoneale primitiva (88). Nei 60 pazienti inclusi nello studio, la percentuale di morbilità è risultata del 33%, comparabile quindi a quella osservata in altri studi sull'HIPEC associata a citoriduzione per altre tipologie tumorali. Il tempo medio di progressione locale era di 22 mesi e la sopravvivenza globale media di 34 mesi (88). Il *gra-*

ding istologico e la completezza della citoriduzione chirurgica sono risultati i più importanti fattori prognostici. Ulteriori studi comparativi sono necessari per trarre conclusioni definitive.

Discussione

La citoriduzione chirurgica e l'HIPEC rappresentano un approccio multidisciplinare aggressivo, indirizzato verso una condizione oncologica piuttosto complessa, che hanno dimostrato un *trend* favorevole negli anni nel migliorare la sopravvivenza in pazienti con PC di differente origine.

Sia la procedura operativa che il sistema di gestione dell'HIPEC sono applicazioni complesse e nel contempo costose. Esse richiedono non solo risorse umane altamente specializzate, ma anche strumenti tecnologicamente avanzati che esigono, tra l'altro, una specifica curva di apprendimento.

Nel corso degli anni numerose équipes chirurgiche hanno cominciato ad interessarsi a questa procedura ed oggi oltre 100 centri in tutto il mondo sono coinvolti nello sviluppo del trattamento delle carcinosi peritoneali, insieme ad oncologi medici, farmacologi e altri specialisti. Comunque, al momento solo pochi centri hanno effettivamente guadagnato un'esperienza consistente, ovvero oltre 100 casi, e la procedura dell'HIPEC non è ancora stata completamente standardizzata. In particolare, non è ancora stato raggiunto un consenso unanime per quanto riguarda le indicazioni, la durata del trattamento e la temperatura di perfusione, la tecnica aperta o chiusa, il tipo e il dosaggio dei chemioterapici da somministrare.

Poiché questa modalità soffre ancora di una vasta variabilità di applicazioni, proprio nell'intento di chiarificare e standardizzare il più possibile i vari aspetti della procedura, un gruppo di esperti, il Peritoneal Surface Oncology International Group, si riunisce correntemente ogni due anni in un biennale International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy. Il gruppo rappresenta una cooperazione di esperti provenienti principalmente da Stati Uniti, Europa, Corea e Giappone, accumulati dall'esperienza sulla prevenzione e trattamento dei tumori maligni del peritoneo. I primi due *workshops*, frequentati da un gruppo di soli circa 30 esperti, si svolsero entrambi in Inghilterra, al Royal College of Surgeons, nel 1998 e nel 2000. Il terzo si svolse sempre in Inghilterra, a Basingstoke, nel 2002. Il quarto workshop internazionale si tenne a Madrid, in Spagna, nel Dicembre 2004. Quest'ultimo meeting fu il primo di una certa consistenza, raccogliendo insieme 132 esperti provenienti da 19 nazionalità diverse, che raggiunsero alcuni importanti punti di consenso:

1) HIPEC venne definitivamente scelto come acro-

nimo per indicare la procedura; 2) la CRS in combinazione con HIPEC venne dichiarata come standard di cura imprescindibile nei tumori mucinosi dell'appendice con diffusione peritoneale; 3) venne ammessa la necessità di una collaborazione internazionale più stretta e vennero formati appositi gruppi di lavoro per avanzare la standardizzazione degli indicatori prognostici, delle tecnologie in uso, dell'accreditamento dei diversi protocolli terapeutici e della gestione anestesiológica e patologica. Il 5° Peritoneal Surface Oncology Workshop si svolse in Italia, a Milano, nel Dicembre 2006. Un totale di 103 esperti internazionali di 17 nazionalità vennero inclusi in 6 gruppi di lavoro per ciascuna delle patologie tumorali peritoneali. Venne raggiunto l'accordo su alcuni aspetti concettuali e tecnici fondamentali, riguardanti principalmente la metodologia, le indicazioni, la diagnosi ed il trattamento delle carcinosi derivanti da queste neoplasie. I risultati di queste sessioni sono stati recentemente pubblicati (*Journal of Surgical Oncology*, 2008Sep 15;98:217-290) e ulteriori informazioni sono accessibili al sito web <http://www.peritonealworkshop2006.com>. Tra gli aspetti principali su cui è stato raggiunto un consenso: 1) la TC spirale multistrato con mezzo di contrasto è stata indicata come indagine strumentale preoperatoria standard per la stadiazione della carcinosi, mentre la RMN, la PET e il dosaggio dei markers tumorali sono stati indicati come indagini di secondo livello; 2) è stata riconosciuta la necessità di linee guida razionali per la stadiazione intraoperatoria della carcinomatosi e la precisa collocazione del ruolo della laparoscopia in questo ambito; 3) le dimensioni del residuo tumorale dopo CRS è stato definitivamente riconosciuto come il principale determinante prognostico e lo score di completezza della citoriduzione (CCR score, Jacquet e Sugarbaker 1996) è stato valutato come il sistema classificativo più adatto; 4) il CT-CAE è stato stabilito come il sistema standard di classificazione delle complicanze post-procedura.

Il 6° meeting, tenutosi a Lione, in Francia, nel novembre 2008, si è articolato sulla falsa riga del Meeting di Milano e ha portato sostanzialmente all'integrazione e alla definizione più dettagliata dei consensi precedentemente descritti. Maggiori informazioni sono disponibili al sito web <http://peritonealworkshop2008.com>.

Rimangono tuttavia da chiarire ancora numerosi aspetti. I costi e la morbilità post-operatoria sono ancora tra i punti focali di discussione. Dati i cospicui e continui miglioramenti delle terapie antitumorali sistemiche, inoltre, si rende sempre più necessaria un'adeguata comparazione dei risultati dell'HIPEC rispetto ai più moderni protocolli chemioterapici disponibili. Infine, il computo dei rischi e benefici della peritonectomia più HIPEC va adeguatamente soppesato e necessita di completa definizione nei pazienti di età maggiore di 65 anni.

Studi futuri dovrebbero essere condotti per analizzare la biologia molecolare dei tumori con principale tropi-

simo per il peritoneo e la correlazione con eventuali antigeni tumorali in grado di discriminare quei pazienti che maggiormente beneficerebbero di questo trattamento.

L'evoluzione di nuovi agenti antitumorali, somministrati sia sistemicamente che intraperitonealmente, comporterà sicuramente in futuro delle innovazioni, sia tecniche che procedurali, che condizioneranno in maniera significativa gli effetti di questo trattamento. In questo contesto appaiono particolarmente incoraggianti i risultati ottenuti recentemente e una chiara comprensione della farmacologia e dei vantaggi prognostici derivanti dall'utilizzo intravenoso della chemioterapia in setting adiuvanti e/o neoadiuvanti associati a CRS ed HIPEC nel trattamento dei tumori maligni peritoneali.

Il futuro dell'HIPEC si concentrerà nei centri di maggiore eccellenza e si baserà su quegli studi randomizzati che definiranno non soltanto la risposta terapeutica e i tassi di sopravvivenza, ma permetteranno di standardizzare le tecniche e i metodi di applicazione dell'HIPEC e di definire adeguatamente i criteri di selezione dei pazienti.

Conclusioni

Sulla base delle evidenze scientifiche finora raggiunte, l'HIPEC impatta sulla sopravvivenza dopo CRS completa dei pazienti con carcinosi peritoneale in maniera tale da rappresentare oggi un'opzione terapeutica così realistica da non poter essere più ignorata. D'altronde, è pur chiaro che la CRS più HIPEC non è una procedura indicata per tutti i pazienti con PC, ma mantiene un ruolo definito e riconosciuto solo in casi selezionati. I pazienti che beneficiano maggiormente di questo trattamento multimodale sono quelli con iniziali buone condizioni generali di salute e con un basso volume di diffusione peritoneale tale che con una citoriduzione adeguata è possibile ottenere una resezione R0 o R1. Poiché è essenziale al fine di ottenere il vantaggio prognostico atteso, la completezza della CRS deve essere considerata il prerequisito fondamentale per porre indicazione all'HIPEC, che come trattamento palliativo delle carcinosi con asciti debilitanti è ancora in discussione.

I tassi di morbilità e mortalità raggiunti nei centri specializzati sono bassi, pertanto non sono più accettabili le critiche mosse in passato nei confronti della fattibilità di questa procedura combinata. Allo stato attuale, il trattamento con CRS più HIPEC è considerato dal gruppo internazionale il trattamento di scelta per le neoplasie appendicolari mucinose con disseminazione peritoneale, il mesotelioma peritoneale e le carcinomatosi colon-rettali di volume modesto suscettibili di citoriduzione completa. Inoltre, questo trattamento è suggerito come probabilmente il più efficace nel condizionare favore-

volmente la sopravvivenza nelle pazienti con tumore ovarico in stadio III e come terapia adiuvante di prevenzione delle carcinosi dopo gastrectomia radicale di carcinomi gastrici in stadio III infiltranti la sierosa.

Le tecniche dell'HIPEC sono difforme e ancora poco standardizzate. Studi randomizzati ben strutturati sono necessari per analizzare l'efficacia di questo approccio terapeutico e omologarne i vari dettagli tecnologici, al fine di standardizzare la procedura e limitarne la morbilità. In particolare, sono necessari criteri definitivi e uniformi di stadiazione della carcinosi, di somministrazione del-

l'HIPEC e sul tipo e la dose dei farmaci antitumorali applicabili intraperitonealmente.

La diagnosi precoce, l'accesso precoce presso i centri di riferimento specializzati, un adeguato approccio chirurgico e un'attenta selezione dei pazienti sono i punti chiave della migliore gestione dei casi indicati al trattamento. Offrendo una speranza di cura per una condizione in passato inesorabilmente terminale, questo approccio combinato innovativo rappresenterà probabilmente nei prossimi anni il più importante trattamento dei tumori maligni peritoneali.

Bibliografia

- Al-Shammaa HA, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol* 2008;14:1159-66.
- Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol* 2004;5:219-28.
- Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg* 2009;249:900-7.
- Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254-61.
- Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. In: *Peritoneal Carcinomatosis: Principles and Management*. Boston: Kluwer Academic Publishers, 1996:79-100.
- Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J* 2009;15:216-24.
- Spratt JS, Adcock RA, Muskovic M, Sherrill W, McKeown J. Clinical Delivery System for Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40:256-60.
- Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
- Esquivel J, Sugarbaker PH. Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: analysis of prognostic factors in 98 patients. *Ann Surg* 2001;234:198-205.
- Kodera Y, Yamamura Y, Shimizu Y, Torii A, Hirai T, Yasui K, Morimoto T, Kato T. Peritoneal washing cytology: prognostic value of positive findings in patients with gastric carcinoma undergoing a potentially curative resection. *J Surg Oncol* 1999;72:60-4.
- Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, Cioppa T, Nastri G, Giorgi G, Pinto E. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg* 2006;30:2033-40.
- Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of postoperative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. *Cancer* 1999;85:529-34.
- Marrelli D, Roviello F, De Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A, Folli S, Cordiano C, Pinto E; Italian Research Group for Gastric Cancer; Italian Research Group for Gastric Cancer. Different patterns of recurrence in gastric cancer depending on Lauren's histological type: longitudinal study. *World J Surg* 2002;26:1160-5.
- Roviello F, Marrelli D, de Manzoni G, Morgagni P, Di Leo A, Saragoni L, De Stefano A; Italian Research Group for Gastric Cancer; Italian Research Group for Gastric Cancer. Prospective study of peritoneal recurrence after curative surgery for gastric cancer. *Br J Surg* 2003;90:1113-9.
- Portilla AG, Cendoya I, Lopez de Tejada I, Olabarria I, Martinez de Lecea C, Magrach L, Gil A, Echevarria J, Valdovinos M, Larrabide I. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 716-737.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard 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; 88:358-63.
- Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol* 2007;18:1943-50.
- Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, 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;135:1637-45.
- Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98:277-82.
- Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, et al; Society of Surgical Oncology Annual Meeting. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol* 2007;14:128-33.
- Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, Younan R, Baratti D, Mariani L, Laterza B, Deraco M. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ova-

- rian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671-5.
22. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R, Salvatore A, Cabras Ad AD, Kusamura S: Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol* 2006;13:229-237.
 23. Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol* 2005;12:765-77.
 24. Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T, et al. Mechanisms of formation of peritoneal dissemination. In: *Peritoneal Dissemination - Molecular mechanisms and the latest therapy*. Kanazawa: Maeda Shoten Co. Ltd, 1998.
 25. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Iterative Cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg* 2007;245:597-603.
 26. Meigs JV. *Tumors of the Female Pelvic Organs*. New York: McMillan, 1934.
 27. Griffiths CT, Parker LM, Fuller AF Jr. Role of cytoreductive surgical treatment in the management of advanced ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1979;63:235-40.
 28. Munnell EW. The changing prognosis and treatment in cancer of the ovary: a report of 235 patients with primary ovarian carcinoma 1952-1961. *Am J Obstet Gynecol* 1968;100:790-805.
 29. Long RTL, Spratt JS Jr, Dowling E. Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am J Surg* 1969;117: 162-9.
 30. Ceelen WP, Hesse U, Hemptinne B, Pattyn P. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in the treatment of locally advanced intra-abdominal cancer. *Br J Surg* 2000;87:1006-1015.
 31. Larkin JM, Edwards WS, Smith OE, Clark PJ. Systemic thermotherapy. Description of a method and physiologic tolerance in clinical subjects. *Cancer (Phila.)* 1977;40:3155-9.
 32. Shingleton WW, Parker RT, Mahaley S. Abdominal perfusion for cancer chemotherapy with hypothermia and hyperthermia. *Surgery* 1961;50:260-265.
 33. Palta JR. Design and testing of a therapeutic infusion filtration system. M.S. thesis, University of Missouri, Columbia, Mo., 1977.
 34. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res* 1980;40:253-5.
 35. Sugarbaker PH. Surgical management of peritoneal carcinosis: diagnosis, prevention and treatment. *Langenbecks Arch Chir* 1988;373:189-196.
 36. Koga S, Hamazoe R, Maeta M. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with anticancer drugs. *Cancer Res* 1984;44:1840-2.
 37. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seedings. *Ann Surg* 1988;208:36-41.
 38. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C in dogs: general, biological and anastomotic tolerance. *Int J Hyperthermia* 1992;8:659-66.
 39. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC. Regional chemotherapy with mitomycin C and intraoperative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 1994;41:124-9.
 40. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000;88:2512-9.
 41. Flessner ME. The transport barrier in intraperitoneal therapy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;288:F433-F42.
 42. Armour EP, McEachern D, Wang Z, Corry PM, Martinez A. Sensitivity of human cells to mild hyperthermia. *Cancer Res* 1993;53:2740-4.
 43. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmany A, Pignon JP, Drouard-Troalen L, Ouellet JF, Ducreux M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002;13: 267-72.
 44. Panteix G, Guillaumont M, Cherpin L, Cuichard J, Gilly FN, Carry PY, Sayag A, Salle B, Brachet A, Bienvenu J, et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemohyperthermia with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 1993;50:366-70.
 45. Hettinga JV, Konings AW, Kampinga HH. Reduction of cellular cisplatin resistance by hyperthermia-a review. *Int J Hyperthermia* 1997;13:439-57.
 46. Masuda H, Tanaka T, Matsushima S. Hyperthermic enhancement of cisplatin-induced generation of active oxygen radicals in a cell-free system. *Anticancer Res* 1998;18:1473-7.
 47. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2008;15:535-41.
 48. Pesticau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000;43:1341-48.
 49. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res* 1996;82:359-74.
 50. Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, Sabourin JC, Ducreux M, Lasser P. [Traitement des carcinoses péritonéales par exérèse complète et chimiohyperthermie intrapéritonéale. Etude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure]. *Chirurgie* 1999;124:380-89. French.
 51. Cao C, Yan DT, 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;16:2152-2165.
 52. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:65-73.
 53. Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, Panteix G, Garbit F, Grandclément E, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemo-hyperthermia with mitomycin C for gastric cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res* 1999;19:1375-82.
 54. Brouquet A, Goéré D, Lefèvre JH, Bonnet S, Dumont F, Raynard B, Elias D. The second procedure combining complete cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for isolated peritoneal recurrence: postoperative course and long-term outcome. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2744-2751.
 55. 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; 88:358-63.
 56. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In Sugarbaker PH (ed). *Peritoneal carcinomatosis: principles of management*. Boston, USA: Kluwer Academic Publishers, 1996:359-

74. Elias D, Blot F, El Otmay A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 71-76.
57. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:727-31.
58. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000;66:561-8.
59. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74:41-4.
60. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia 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;10:863-9.
61. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol* 2005;31:53-8.
62. 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. *Br J Surg* 2005;92:370-5.
63. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer* 2006;106:1144-53.
64. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:635-644.
65. Stewart JH 4th, Shen P, Russel GB, Bradley RF, Hundley JC, Loggie BL, Geisinger KR, Levine EA. Appendiceal Neoplasms With Peritoneal Dissemination: Outcomes After Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2006;13:624-634.
66. 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;20:747-50.
67. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, Raynard B. Optimization of Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With Oxaliplatin Plus Irinotecan at 43°C After Complete Cytoreductive Surgery: Mortality and Morbidity in 106 Consecutive Patients. *Ann Surg Oncol* 2007;14:1818-1824.
68. Levine EA, Stewart JH 4th, Russell GB, Geisinger KR, Loggie BL, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg* 2007;204:943-953.
69. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94:1408-14.
70. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, Edwards RP, Brown CK, Holtzman MP, Zeh HJ, Bartlett DL. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol* 2008;15:754-63.
71. van Leeuwen LB, Graf W, Pahlman L, Mahteme H. Swedish Experience with Peritonectomy and HIPEC. HIPEC in Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007;15:745-753.
72. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montruccoli D, Sammartino P. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315-25.
73. Hagendoorn J, van Lammeren G, Boerma D, van der Beek E, Wiezer MJ, van Ramshorst B. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal and gastrointestinal origin shows acceptable morbidity and high survival. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:833-7.
74. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813-20.
75. Saxena A, Yan TD, Chua TC, Morris DL. Critical assessment of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2009;Dec 29. [Epub ahead of print]
76. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric french study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-68.
77. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2001; 88:458-63.
78. 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;98:253-7.
79. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. Importance of a learning curve. *Cancer J* 2009;15:196-199.
80. Verwaal VJ, 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.
81. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. *Hepatogastroenterology* 2001;48:1776-82.
82. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003;21:799-806.
83. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, Levine EA. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol* 2004;11:178-186.
84. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA,

- De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
86. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2005;12:65-71.
87. 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;139:20-6.
88. Rossi CR, Deraco M, De Simone M, Mocellin S, Pilati P, Folletto M, Cavaliere F, Kusamura S, Gronchi A, Lise M. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer* 2004;100:1943-50.
89. Bradley RF, Stewart JH 4th, Russell GB, Levine EA, Geisinger KR. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol* 2006;30:551-559.
90. Ryu KS, Kim JH, Ko HS et al. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol* 2004;94:325-332.
91. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras DA, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma Peritonei Biological Features Are the Dominant Prognostic Determinants After Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg* 2009;249:243-249.
92. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchai F, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, Meeus P, Goèrè D, Bonastre J. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Surg Oncol* 2009;27:681-685.
93. Omohwo C, Nieroda CA, Studeman KD, Thieme H, Kostuik P, Ross AS, Holter DR, Gushchin V, Merriman B, Sardi A. Complete Cytoreduction Offers Longterm Survival in Patients with Peritoneal Carcinomatosis from Appendiceal Tumors of Unfavorable Histology. *J Am Coll Surg* 2009;209:308-312.
94. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, Steinberg SM, Liewehr DJ, Kleiner DE, Alexander HR. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4560-7.
95. Cotte E, Passot G, Mohamed F, Vaudoyer D, Gilly FN, Glehen O. Management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: current state of practice. *Cancer J* 2009;15:243-8.
96. 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;15:2426-2432.
97. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol* 2006;24:4011-9.
98. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14:484-92.
99. Gonzalez-Moreno S. Peritoneal surface oncology: a progress report. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32:593-6.
100. Hanazaki K, Mochizuki Y, Machida T, Yokoyama S, Sodeyama H, Sode Y, Wakabayashi M, Kawamura N, Miyazaki T. Postoperative chemotherapy in non-curative gastrectomy for advanced gastric cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46:1238-43.
101. Hall JJ, Loggie BW, Shen P, Beamer S, Douglas Case L, McQuellon R, Geisinger KR, Levine EA. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for advanced gastric cancer. *J Gastrointest Surg* 2004;8:454-63.
102. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama K, Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y, Sasaki T. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery* 1996;119:437-44.
103. Shen P, Stewart JH 4th, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: overview and rationale. *Curr Probl Cancer* 2009;33:125-41.
104. Kim JY, Bae HS. A controlled clinical study of serosa-invasive gastric carcinoma patients who underwent surgery plus intraperitoneal hyperthermo-chemo-perfusion (IHCP). *Gastric Cancer* 2001;4:27-33.
105. Bertelsen K. Tumor reduction surgery and long-term survival in advanced ovarian cancer: a DACOVA study. *Gynecol Oncol* 1990; 38:203-9.
106. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, Kucera PR, Partridge EE, Look KY, Clarke-Pearson DL, Davidson M. Comparison of combination therapy with paclitaxel and cisplatin versus cyclophosphamide and cisplatin in patients with suboptimal stage III and stage IV ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Semin Oncol* 1997;24:S2-13-S2-16.
107. Trimble EL, Christian MC. Intraperitoneal chemotherapy for women with advanced epithelial ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2006; 100:3-4.
108. Hadi R, Saunders V, Utkina O, Clingan P, Kam P, Links M, Morris DL. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg* 2006;76:156-61.
109. Bereder J, Glehen O, Habre J, Desantis M, Cotte E, Mounier N et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer: a multiinstitutional study of 246 patients. *J Clin Oncol* 2009;27(15s):abstr 5542.
110. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:827-34.