

Come con l'aiuto del calore e di farmaci la chirurgia può oggi sconfiggere i tumori del peritoneo



La chirurgia associata a Chemioipertermia Intraoperatoria

Negli ultimi anni le possibilità di trattamento dei tumori metastatici, un tempo giudicati incurabili, si sono moltiplicate grazie all'avvento di nuovi farmaci e di nuove tecnologie e tecniche nel campo della chirurgia e radioterapia. Una delle innovazioni più complesse è proprio quella della chirurgia associata a chemio ipertermia intraoperatoria nella cura delle carcinosi peritoneali, termine con il quale si intende una diffusione del tumore sul peritoneo, ovvero la membrana che riveste all'interno la parete addominale e i visceri in essa contenuti.

E' con grande piacere che introduco questo articolo del collega Dr. Virzì, che ho avuto modo di conoscere e apprezzare proprio partecipando ad uno di questi lunghi e complessi da lui eseguito e nel corso del quale ha dimostrato, oltre alla grande capacità professionale, anche doti non comuni di pazienza e costanza nel perseguire il migliore risultato per il paziente. Pensate che una procedura completa di questo genere può durare anche più di 12 ore, con imponente impiego di personale dedicato, materiali e risorse che poco si allinea alle attuali esigenze di riduzione dei costi; ma come risulterà evidente dall'articolo, questa tecnica, se applicata in casi selezionati ed in centri dedicati, permette di raggiungere risultati di cura di questa malattia prima impensabili.

Di Felice Borghi, SC Chirurgia Generale

I tumori maligni che si sviluppano nell'addome possono disseminarsi attraverso tre differenti vie: ematica (attraverso il sangue), linfatica (attraverso il liquido encefalico) e mediante l'impianto sulla superficie peritoneale (il peritoneo è una membrana sottilissima che riveste l'intestino e la superficie di alcuni organi ed anche la parete interna dell'addome).

L'impianto in peritoneo, definito carcinosi peritoneale (CP), è l'espressione di una diffusione loco-

regionale della malattia tumorale ed è uno stadio gravissimo abitualmente considerato inguaribile. Esso solitamente rappresenta l'evoluzione di tumori degli organi addominali anche se, in misura minore, può presentarsi come stadio terminale di tumori che hanno partenza ad di fuori dell'addome ed ancora più raramente come forma primitiva (mesoteliomi e carcinomi primitivi del peritoneo).

A concorrere alla diffusione peritoneale oltre a fattori correlati alla neoplasia (localizzazione, stadio, istotipo) vi sono anche meccanismi fisiologici, quali il riassorbimento dei fluidi attraverso i "milky-spot", piccole strutture linfatiche di 0.1-2.0 mm presenti soprattutto a livello del grande omento (sorta di "grembiule" sottile che riveste e protegge i visceri anteriormente), del mesentere e del peritoneo pelvico, che fanno sì che cellule tumorali, anche a bassa aggressività biologica, possano impiantarsi al di là della membrana basale. La cavità addominale diventa quindi sede di masse neoplastiche attaccate sia al peritoneo parietale che viscerale.

La carcinosi peritoneale è diventata una malattia relativamente frequente a causa dell'aumentata incidenza di carcinomi del colon, dell'ovaio e dello stomaco. Infatti il 10% circa dei pazienti affetti da carcinoma del colon (circa 50.000 nuovi casi all'anno in Italia) presenta una carcinosi peritoneale al momento della prima diagnosi. Il peritoneo inoltre è, dopo il fegato, il sito di diffusione secondaria più frequente. Infatti il 10-35% dei pazienti con recidiva da cancro coloretale presenta una carcinosi peritoneale.

Nel 75% dei pazienti con diagnosi di cancro ovarico allo stadio III-IV (avanzato) si riscontra carcinosi peritoneale mentre il carcinoma gastrico avanzato presenta localizzazioni peritoneali nel 30-50% dei casi. E' importante ricordare inoltre che la sempre più frequente esposizione ambientale e lavorativa a sostanze cancerogene come l'asbesto incide sul numero di nuovi casi di mesotelioma sia pleurico che peritoneale.

La carcinosi è una malattia a prognosi infausta, con sopravvivenza di circa 6 mesi, se non trattata. Qui si inserisce un nuovo approccio integrato: la chirurgia citoreducitiva associata alla chemioipertermia intraperitoneale. In altre parole il chirurgo asporta tutta la massa tumorale visibile, rimuovendo per quanto possibile per intero od in parte gli organi malati e poi in una fase conclusiva, attraverso apparecchi tecnologici simili ad una macchina per la dialisi, l'addome viene "lavato" con una soluzione di chemioterapici antitumorali portata ad una temperatura elevata, rendendoli più attivi.

Chi per primo ha introdotto questo moderno trattamento è stato Paul H. Sugarbaker, chirurgo oncologo di Washington (USA) che formulò l'ipotesi della "cellula tumorale sequestrata" per spiegare l'elevata incidenza di disseminazione peritoneale in pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per adenocarcinoma colico.

Secondo questa teoria l'origine della CP potrebbe essere dovuta ad emboli tumorali intraperitoneali liberi per massiva invasione della parete dell'organo, sede del cancro oppure alla disseminazione di cellule maligne o piccoli coaguli contenenti cellule tumorali sparsi durante l'intervento chirurgico e stimolati ad accrescersi dal processo di infiammazione che porta alla guarigione delle ferite.

Da queste considerazioni Sugarbaker ha dedotto che l'asportazione di tutta la malattia tumorale macroscopicamente visibile, per quanto estesa, semplicemente non era sufficiente. A lui infatti si deve la celebre frase: "E' quello che il chirurgo non vede che uccide il malato". La persistenza, infatti, di una malattia microscopica, diffusa sotto forma di cellule tumorali libere o di piccoli ammassi tumorali di diametro inferiore al millimetro, non visibili ad occhio nudo, predispone all'origine della recidiva peritoneale.

Si è arrivati così al concetto di instillare il chemioterapico direttamente in peritoneo, anche per la presenza di una barriera plasmatico-peritoneale (determinata da tessuto sottomesoteliale e dalla membrana basale dei capillari) che limita il riassorbimento dei farmaci idrofili o ad elevato peso molecolare come la Mitomicina C, il Cisplatino e la Doxorubicina. Inoltre si è notata una scomparsa di chemioterapici somministrati a livello intraperitoneale inferiore a quella plasmatica, il che si traduce in una prolungata permanenza di questi nella cavità peritoneale con conseguente incremento

della tossicità locale e quindi una maggiore azione antitumorale.

Sugarbacker inoltre, avvalendosi di studi precedenti, pensò di associare la chirurgia citoriduttiva ad una somministrazione intraperitoneale di chemioterapico ad alta temperatura sfruttando così anche gli effetti del calore a 40.5-43°C. Quest'ultimo, infatti, oltre ad avere effetti citotossici "di per sé" in quanto i tessuti neoplastici sono molto più sensibili al calore rispetto ai tessuti sani, potenzia l'attività citotossica dei chemioterapici (derivati dal Platino ed Adriamicina).

L'atto chirurgico per la natura stessa di questo approccio deve essere obbligatoriamente una citoriduzione (asportazione di tessuto tumorale) radicale e prevede dei tempi ben definiti. Schematicamente oltre alla resezione del tumore primitivo, se il paziente non è mai stato operato le fasi dell'intervento prevedono l'asportazione dell'omento, della milza e del peritoneo.

L'invasione del peritoneo viscerale richiede la resezione di stomaco e/o intestino, mentre piccoli noduli tumorali residui su organi non asportabili possono essere diatermocoagulati con l'elettrobisturi. La citoriduzione viene quantificata con un indice e al di sotto di una certa soglia di radicalità non ha senso procedere alla chemio ipertermia. La fase di chemio ipertermia intraoperatoria prevede l'uso di una soluzione chemioterapica preparata in idonei contenitori nel reparto di Oncologia su indicazione dello specialista oncologo, riscaldata e messa in ricircolo peritoneale a mezzo di un'apparecchiatura (simile ad una macchina per dialisi) denominata "Performer LRT".

Terminata l'asportazione chirurgica delle masse tumorali e del peritoneo aggredito da malattia vengono posti, attraverso la parete addominale i tubi del "Performer LRT" per il trattamento di chemioipertermia, i drenaggi e le sonde termiche (per la rilevazione delle temperature del liquido di perfusione in entrata ed in uscita dall'addome e quella del paziente stesso). Si procede alla chiusura della parete addominale ed in un primo momento al lavaggio della cavità con soluzione per dialisi peritoneale allo scopo di mantenere puliti da eventuali coaguli di sangue e residui tissutali i cateteri per la somministrazione dei farmaci e per il drenaggio addominale.

Successivamente, dopo aver verificato che tutto procede regolarmente (condizioni del paziente, parametri dell'apparecchiatura, etc etc), si copre con un telo il paziente e s'inizia il ciclo di chemio ipertermia. La sutura della parete addominale e la copertura totale della zona interessata con un telo chirurgico impediscono la diffusione in ambiente di eventuale aerosol prodotto durante il trattamento chemioterapico (nebulizzazione).

Tale trattamento dura circa 60-90 minuti a seconda della neoplasia e durante tutto questo lasso di tempo un perfusionista è dedicato al controllo della procedura. Terminata la perfusione intraoperatoria, viene aspirato completamente il liquido in addome e prima di riaprire la cavità addominale viene effettuato un ulteriore lavaggio mettendo in ricircolo con il Performer LRT circa 2 litri di soluzione per dialisi peritoneale per cinque minuti. Si procede quindi alla riapertura chirurgica della cavità addominale e alla conclusione dell'intervento. Il decorso post operatorio prevede di solito 36-48 ore di terapia intensiva ed una degenza media di 15-20 giorni.

Indicazioni all'intervento

Schematicamente le indicazioni principali sono:

- Pseudomixoma peritonei
- Mesotelioma peritoneali
- Neoplasie gastro-intestinali (Stomaco e Colon-retto)
- Neoplasie ovariche

Selezione dei pazienti

Prima di sottoporre questi pazienti al trattamento chirurgico chemioterapico è necessaria un'attenta valutazione preoperatoria che soddisfi i seguenti criteri di inclusione:

- età inferiore a 75 anni
- assenza di gravi miocardiopatie, patologie polmonari o renali
- assenza di metastasi o distanza

- assenza di infiltrazione della radice del mesentere

Appare importante nella fase preoperatoria oltre alla valutazione anamnestica e clinico-laboratoristica del paziente, anche una valutazione della estensione di malattia con TC, ecotomografia, PET e soprattutto una videolaparoscopia diagnostica e di staging che consenta sia la conferma istopatologica sia la valutazione *de visu* dell'entità della malattia e della sua diffusione peritoneale quantificabili in un scoring detto "Peritoneal Cancer Index".

La laparoscopia risulta anche fondamentale per capire se vi possano essere controindicazioni assolute all'intervento come l'infiltrazione neoplastica della radice del mesentere.

L'esperienza del nostro centro

L'esperienza dell'U.O. di Chirurgia Generale del Presidio ospedaliero di Bentivoglio (Bologna) diretta dal Dott. Salvatore Virzì nell'ambito del trattamento della Carcinosi Peritoneale mediante la sola chirurgia citoriduttiva, è iniziata nel 2001. Nel 2003 l'approccio chirurgico è stato integrato mediante l'utilizzo dell'HIPEC (chemio ipertermia intraperitoneale intraoperatoria) dopo un iniziale periodo di assestamento di tale metodologia, avvenuto grazie a stage internazionali frequentati dal nostro team ed alla collaborazione con il Centro Tumori di Milano.

A tutt'oggi si sono effettuati 279 interventi di cui 107 hanno previsto solo una citoriduzione senza l'uso dell'HIPEC per l'impossibilità di raggiungere una citoriduzione ottimale, i restanti 172 pazienti sono stati trattati con intervento di citoriduzione ed HIPEC. Abbiamo quindi mantenuto una casistica annua media di circa 30 casi/anno.

La nostra casistica si caratterizza per la cospicua presenza di casi di carcinosi di origine colica ed ovarica. La sua consistenza soprattutto per quel che riguarda la carcinosi colica ci ha permesso di partecipare con altri 5 centri ad uno studio multicentrico organizzato dalla S.I.T.I.L.O. (Società Italiana di Terapie Integrate Loregionali in Oncologia). In tale studio su 120 casi di carcinosi di origine colica, trattati con citoriduzione radicale ed HIPEC, è stata dimostrata una sopravvivenza a tre anni del 33,5%.

La nostra esperienza come singolo centro riguardo la carcinosi peritoneale di origine colica evidenzia un'elevata sopravvivenza ad un follow up di 12, 24 e 36 mesi ed una relativa bassa incidenza di morbilità e mortalità. Abbiamo considerato per il nostro follow up tutti i 56 pazienti trattati. Di questi 53 avevano raggiunto una citoriduzione radicale o pressoché radicale, ed abbiamo osservato un tasso di morbilità del 30,9% (17 pazienti), un tasso di mortalità dell'1,9% (un paziente deceduto per insufficienza respiratoria in ventesima giornata) e dopo un follow up medio di 23,7 mesi la sopravvivenza mediana è stata di 85,4% ad un anno, di 60,2% a due anni e di 50,6% a tre anni.

Un'altra strada che la nostra unità operativa sta percorrendo, anche se in casi molto selezionati, è l'applicazione dell'HIPEC in senso adiuvante nelle neoplasie colo rettali, ovvero in quei casi in cui vi siano tumori "a rischio" di carcinosi (pazienti con citologia positiva, con metastasi ovariche sincrone e con minima carcinosi peritoneale asportata con la neoplasia primitiva).

Tale esperienza, assolutamente iniziale, consiste in 13 casi ed ha fatto registrare ad un follow-up di 29,2 mesi una sopravvivenza dell'84% (11 viventi di cui 10 liberi da malattia ed una con metastasi epatiche e polmonari attualmente in regime di chemioterapia, un decesso non correlato alla patologia, un decesso per recidiva locale). Questi risultati ovviamente dovranno essere validati da studi multicentrici.

Conclusioni

La nostra esperienza, in accordo con quanto riportato da diversi autori, mostra come l'applicazione di nuove tecnologie ad una nuova concezione della "malattia carcinosi", abbia spostato in avanti il

limite dell'inoperabilità. Infatti, pur nella consapevolezza che grosse infiltrazioni neoplastiche in tutti i quadranti addominali (alti indici di carcinosi peritoneale), rimangono casi dalla prognosi infausta, è bene ricordare che in pazienti ben selezionati (indice di carcinosi peritoneale basso e comunque in tutti quei casi in cui è possibile ottenere una citoriduzione completa), sicuramente si offre un'opportunità terapeutica che fino ad alcuni anni fa era completamente negata.

di Salvatore Virzì, Direttore di Struttura Complessa di Chirurgia dell'Ospedale di Bentivoglio (Bologna)

(Foto: L'équipe di Bentivoglio insieme a l Prof paul H. Sugarbacker: da sinistra la dott.ssa Serena Bonomi, il prof. Paul H. Sugarbacker, il dott. Salvatore Virzì, il dott. Antonio Grassi)

Fonte: "Ospedale In", periodico trimestrale dell'Azienda ASO S. Croce Carle di Cuneo, numero di Giugno 2010