

Strategia terapeutica integrata nelle neoplasie occludenti del grosso intestino.

Un protocollo terapeutico innovativo.



Ann. Ital. Chir., 2007; 78: 295-301

Riccardo Gattai, Erminia Macera Mascitelli, Paolo Bechi, Marcello Pace

Università degli Studi di Firenze - Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Centro di Riferimento Regionale di Terapie Locoregionali Perfusionali in Oncologia (Responsabile: Prof. M. Pace).

Integrated therapeutic strategy in large bowel neoplastic occlusion. An innovative therapeutic protocol.

BACKGROUND: *Occlusive complication is a common event in the colo-rectal cancer (20-30% of cases). Operative mortality and 5 yrs survival of not occlusive cancer vs occlusive cancer is 11% vs 23% and 45% vs 25% respectively. In occlusive cancer the level of parietal infiltration affects considerably the local and peritoneal recurrence. 50% of all patients underwent a surgical re-operation for colo-rectal cancer have peritoneal neoplastic implant.*

AIM: *The resolution of occlusive complication in immediate or delayed urgency with decompressive derivation, it allows to perform an integrated treatment of choice that it could guarantee the oncological radical procedure.*

RATIONALE-METHODS: *The intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) combined with radical or cytoreductive surgery performs its action through synergistic effects of high dosage and concentration of drugs and hyperthermia. These agents perform a cell killing with a direct contact against micro and/or macroscopic neoplastic residue.*

EXPECTED RESULTS: *In radical surgery with curative intent, the association with IPHC ("preventive" adjuvant) has got as objective the destruction of microscopic local or peritoneal metastasis. In occlusive cancer with synchronous or metachronous peritoneal carcinomatosis, the performance of the cytoreductive surgery with IPHC ("therapeutic" adjuvant) is the only treatment that improves the survival and the quality of remaining life.*

CONCLUSIONS: *The clinical results reported by many Institutions indicates that the 2-5 yrs survivals are 45-60% and 20-30% respectively. These data lead us to believe that an optimal eradication of micro and/or macroscopic peritoneal spreading could be obtained also in occlusive colo-rectal cancer.*

KEY WORDS: Chemotherapy, Colic occlusion, Hyperthermia, Perfusion.

Introduzione

Nelle neoplasie occludenti colo-rettali gli obiettivi che prioritariamente devono essere conseguiti sono: la risoluzione in urgenza della complicanza occlusiva ed in seconda istanza, un trattamento che possa garantire la radicalità oncologica in cui la chirurgia da sola o integrata ad altre procedure terapeutiche sia in grado di migliorare la prognosi. La complicanza occlusiva è una evenienza frequente nel cancro colo-rettale (20-30% dei casi) che interessa nel 75% il colon dalla flessura splenica al retto intraperitoneale. Il trattamento chirurgico in urgenza ha un inci-

denza di mortalità perioperatoria che varia dal 10 al 23% nei carcinomi occludenti rispetto al 5-11% che si riscontra dopo chirurgia in elezione nei carcinomi non occludenti¹⁻³. Tale riscontro tuttora sempre attuale, dipendente da molteplici fattori di rischio che caratterizzano la complicanza occlusiva, induce in linea di principio, ad eseguire interventi chirurgici in più tempi.

Tra i fattori di rischio del carcinoma colo-rettale in urgenza, oltre alla alta percentuale di tumori in stadio evolutivo avanzato, si annovera la presenza di fattori di rischio operatorio dipendenti sia dalle condizioni generali del paziente (età avanzata, malattie associate) sia dalle alterazioni fisiopatologiche che la complicanza occlusiva determina in sede locale intestinale ed intraperitoneale, correlate al tempo trascorso dai primi sintomi o dalla diagnosi.

Questi rilievi clinici evolutivi della complicanza occlusiva caratterizzati da alterazioni dell'equilibrio idrosalino, dall'insorgenza di uno stato settico-tossico determinato da perdita dell'integrità della barriera mucosa per ische-

Pervenuto in Redazione 8 Giugno 2006. Accettato per la pubblicazione Agosto 2006.

Per la corrispondenza: Dr. Riccardo Gattai, Università degli Studi di Firenze, Azienda Ospedaliera Universitaria Careggi, Dipartimento di Area Critica Medico Chirurgica, Viale Morgagni 85, 50100 Firenze.

mia da distensione colica, e da sviluppo della flora batterica, devono necessariamente condizionare l'atteggiamento terapeutico da adottare che può spaziare da una colostomia derivativa ad un intervento di exeresi radicale in uno o più tempi. Non vi è dubbio che sotto questo aspetto, una colostomia decompressiva in urgenza eseguita per la risoluzione della complicanza occlusiva riduce la mortalità postoperatoria nelle resezioni secondarie rispetto agli interventi in un tempo.

La seconda priorità da considerare è la radicalità oncologica. In una elevata percentuale di casi (5-20%) l'occlusione colica è causata da un tumore in stadio avanzato per diffusione locoregionale. Tale complicanza sotto il profilo fisiopatologico causa un aumento del flusso locale linfatico da distensione della parete colica che facilita la diffusione neoplastica⁴. L'incidenza dell'occlusione colica è correlata allo stadio evolutivo del tumore che risulta bassa nei carcinomi Dukes A (4%) rispetto al 19% per i carcinomi Dukes B⁵. Fattore questo che riduce la possibilità di attuare una resezione curativa. Nel carcinoma stenotico il livello di infiltrazione parietale (T3-T4) incide notevolmente sulla ripresa di malattia locale e peritoneale (50% di casi con recidiva locale senza diffusione sistemica della malattia) in quanto il superamento della sierosa viscerale facilita l'efoliazione e la disseminazione peritoneale di cellule neoplastiche.

I meccanismi di diffusione e impianto di cellule tumorali sulla superficie peritoneale possono verificarsi nel periodo preoperatorio quale conseguenza dell'invasione neoplastica in senso radiale di tutta la parete colica sino ad affiorare alla sierosa. A ciò si aggiunga che il meccanismo di disseminazione di cellule neoplastiche è da mettere in rapporto anche con l'atto chirurgico o conseguente a tecniche diagnostiche invasive⁶⁻⁸. In corso di intervento la manipolazione chirurgica e la sezione dei vasi linfatici⁹ favoriscono in modo determinante il leakage di cellule neoplastiche responsabili di metastasi locoregionali. L'impianto e la crescita delle cellule neoplastiche nel mesotelio è dipendente da una serie di meccanismi che possono inibire o favorire il processo di disseminazione peritoneale, secondo la teoria "dell'inefficienza del processo neoplastico"¹⁰. La reazione del tessuto sano quale prima difesa contro il tumore e la teoria definita "tumor cells intrapment hypothesis"^{9,11,12} sono fattori che possono condizionare il processo di attecchimento tumorale che risulterebbe più efficiente sulle superfici cruentate del cavo peritoneale in corso di intervento chirurgico.

Queste ipotesi sui meccanismi di diffusione di cellule tumorali in cavità peritoneale, particolarmente nelle neoplasie coloretali occludenti, costituirebbero causa frequente di recidive locali e peritoneali. La superficie peritoneale rappresenta la seconda più comune sede anatomica dopo il fegato di ricorrenza nelle neoplasie gastrointestinali; il 50% di tutti i pazienti sottoposti a reintervento chirurgico per carcinoma coloretale hanno impianti neoplastici sul peritoneo^{13,14}.

Esperienze cliniche attestano che nei tumori occludenti

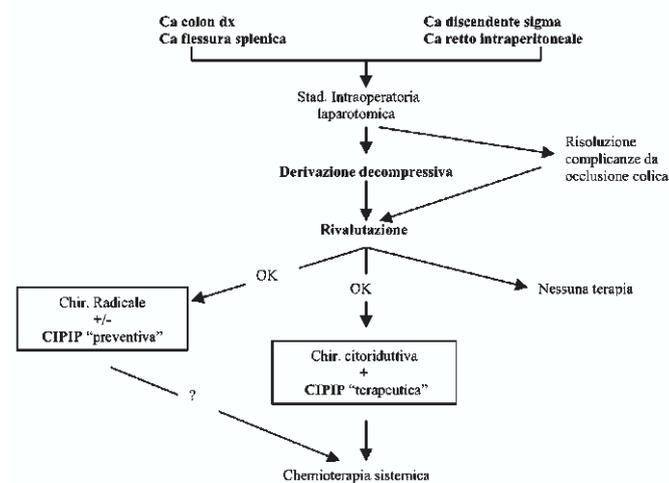
dopo trattamento chirurgico potenzialmente radicale la prognosi per quanto attiene la sopravvivenza a 5 anni, è minore (25%) rispetto a quella che si riscontra nei tumori non occludenti (45%)^{1,2}.

Razionale e metodica

Nel cancro coloretale occludente i fattori che condizionano il timing e il tipo di trattamento in urgenza devono basarsi sui seguenti elementi:

- l'approccio chirurgico è in funzione di parametri relativi allo stadio evolutivo della complicanza occlusiva (tempo trascorso dai primi sintomi, dalla diagnosi);
- l'intervento deve essere modulato in base alla presenza o meno di fattori di rischio locali e generali per cui la scelta tattica può prevedere una colostomia preliminare allo scopo di ridurre la morbilità e la mortalità perioperatoria;
- nei carcinomi occludenti interventi chirurgici oncologicamente considerati radicali sono frequentemente caratterizzati già in fase preoperatoria, dalla presenza di disseminazione endoperitoneale micro o macroscopica;
- la scelta del trattamento deve considerare la possibilità dell'indicazione ad associare alla chirurgia resettiva una terapia adiuvante intraperitoneale allo scopo di migliorare la prognosi.

In base a questi criteri presso il nostro Centro è in corso di attuazione uno studio clinico in pazienti selezionati con neoplasie colo-rettale occludente, basato su un protocollo terapeutico che prevede l'associazione alla chirurgia exeretica, la **chemo-ipertermia perfusionale intraperitoneale peroperatoria (CIPIP)** (Schema 1). La procedura consente di attuare, mediante l'impiego di circuiti extracorporei, trattamenti distrettuali perfusionali intraperitoneali con agenti citotossici a concentrazione elevata (Cisplatino 25 mg/m²/lt e Mitomicina C 3.3



Schema 1. Algoritmo di terapia integrata nelle neoplasie occludenti

mg/m²/lt di perfusato) in combinazione con ipertermia “alta” che agiscono a diretto contatto con i residui neoplastici micro e/o macroscopici dopo chirurgia radicale o citoriduttiva (debulking). In tutti i pazienti in cui è necessaria la risoluzione della complicanza occlusiva, la laparotomia viene eseguita nelle seguenti condizioni:

- in urgenza per la risoluzione delle complicanze conseguenti allo stato occlusivo (perforazione diastatica, perforazione in sede tumorale, ecc);
- in urgenza differita dopo terapia intensiva correttiva;
- nei casi in cui episodi occlusivi senza effetti sistemici e locali rilevanti (occlusione acuta, sub-occlusione), consentono di eseguire l'intervento radicale in elezione, con adeguata preparazione intestinale;
- nei casi con carcinosi peritoneale conclamata (stadiazione clinica).

La laparotomia in urgenza si rende comunque necessaria per eseguire lo staging chirurgico sistematico ed accurato (con eventuale esame citologico sul liquido di lavaggio e/o biopsia peritoneale) per accertare la possibilità della successiva operabilità chirurgica di exeresi e l'indicazione al trattamento integrato con la procedura CIPIP. I pazienti inclusi nel protocollo sono distinti in due gruppi in cui la CIPIP adiuvante è eseguita rispettivamente con intento “preventivo” o “terapeutico” secondo indicazione/obiettivo (Tab. I).

Il razionale della chemoterapia perfusionale si basa sui seguenti principi basilari: a) realizzazione di un trattamento selettivo e mirato nelle neoplasie confinate in distretti anatomici; b) somministrazione del farmaco/i a concentrazioni elevate; c) marcata riduzione degli effetti collaterali da tossicità sistemica; d) aumento del tempo di esposizione delle cellule tumorali al farmaco/i; e) diminuzione della resistenza farmacodossica-relativa cellulare; f) potenziamento dell'attività citotossica per farmaci sensibili all'ipossia cellulare (alchilanti bioriduttivi) e/o all'ipertermia (41-43°C).

La metodica CIPIP consiste nel perfondere la cavità peritoneale con un fluido riscaldato (4-6 litri di soluzione

fisiologica) contenente elevati dosaggi di farmaci antitumorali che agiscono con effetto sinergico in associazione all'ipertermia. Quando la temperatura intraperitoneale ha raggiunto i 42-43°C, la fase attiva del trattamento in regime ipertermico è mantenuta per la durata di 60 minuti. Dopo esecuzione dell'exeresi chirurgica radicale della neoplasia colica o della chirurgia citoriduttiva con peritonectomia mirata nella carcinosi conclamata e prima di eseguire le suture anastomotiche per il ripristino della continuità digestiva, si procede al posizionamento di cinque cannule inserite mediante piccole incisioni della parete addominale. Le cannule (due di afflusso e tre per il deflusso del fluido) vengono raccordate tramite un circuito extracorporeo ad un sistema di supporto multimodale in cui è inserito uno scambiatore di calore, due pompe peristaltiche ed un sistema di misurazione e controllo della temperatura (Fig. 1) Il monitoraggio delle temperature si ottiene mediante sonde termiche posizionate sia a livello endoperitoneale attraverso l'incisione laparotomica sia circuitale. La breccia laparotomia viene temporaneamente chiusa mediante sutura cutanea continua incavigliata prima di avviare la perfu-

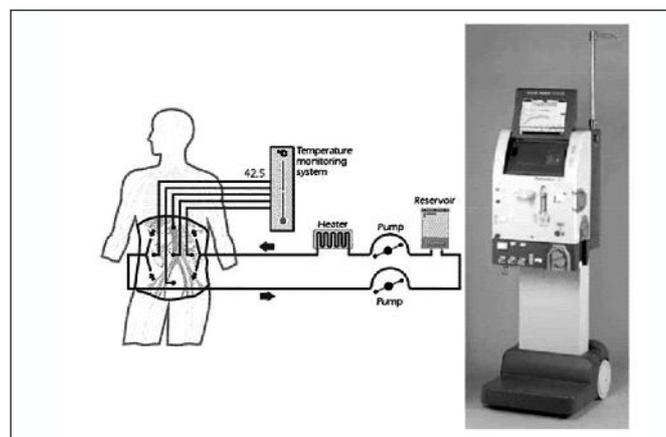


Fig. 1. Schema del circuito extracorporeo con sistema integrato di supporto (Performer LRT-Rand).

Tab. I

CIPIP	Indicazione	Obiettivo
Adiuvante “preventiva”	treatmento profilattico dopo exeresi chirurgica radicale di ca colici, a rischio di disseminazione peritoneale spontanea e/o iatrogena di cellule neoplastiche	distruzione con agenti citotossici di cellule tumorali libere e/o impiantati di nidi cellulari causa di recidiva peritoneale
Adiuvante “terapeutica”	treatmento della carcinosi residua (impianti neoplastici peritoneali micro e/o macroscopici) dopo citoriduzione chirurgica (peritonectomia)	eradicazione con agenti citotossici di agglomerati residui di carcinosi “miliarica” e/o microscopica dopo chirurgica riduttiva

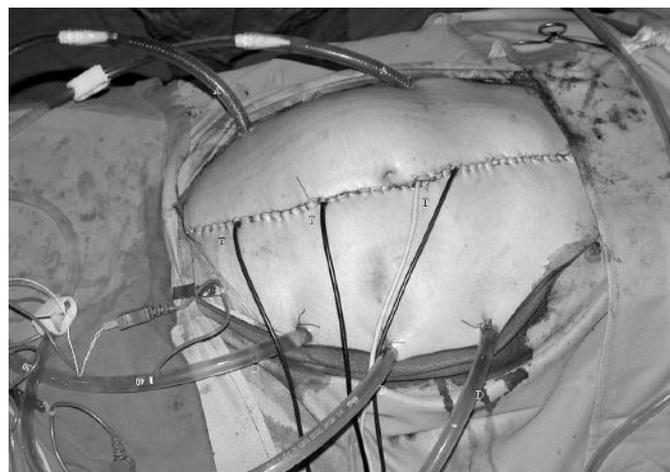


Fig. 2. Campo operatorio in corso di CIPIP - A: cannule di afflusso; D: cannule di deflusso; T: sonde termometriche

sione (Fig. 2). Al termine del trattamento chemo-ipertermico, dopo riapertura della breccia laparotomia, si procede al confezionamento della/e anastomosi dei monconi intestinali e la parete addominale viene suturata a strati previo posizionamento di drenaggi. La durata complessiva della CIPIP è di circa 90 minuti.

Risultati attesi

In pazienti con carcinoma del colon-retto in cui la complicanza occlusiva indica la sua risoluzione mediante colostomia decompressiva in urgenza immediata o in urgenza differita o nei casi in cui è possibile eseguire di principio un intervento di exeresi con intento curativo, lo staging chirurgico dopo laparotomia assume un ruolo determinante nella indicazione ad una strategia terapeutica integrata. In queste evenienze la CIPIP in combinazione con l'exeresi chirurgica si pone l'obiettivo di ridurre la frequenza di ripresa di malattia da recidiva colica e/o peritoneale per presenza di foci metastatici residui e conseguentemente migliorare la sopravvivenza libera da malattia.

Nei tumori occludenti con presenza di carcinosi peritoneale macroscopica clinicamente conclamata, se alla laparotomia in urgenza l'esplorazione endoperitoneale evidenzia la possibilità di poter eseguire in seconda istanza una citoriduzione chirurgica adeguata per l'indicazione ad eseguire in concomitanza la CIPIP, il trattamento integrato giustifica e rende indispensabile la risoluzione della complicanza occlusiva mediante una derivazione esterna in urgenza come primo atto terapeutico. In questa evenienza la possibilità di poter attuare la CIPIP adiuvante "terapeutica" costituisce sotto il profilo oncologico, l'unico trattamento in grado di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita residua.

Considerazioni conclusive

Nei tumori colo-rettali in cui la complicanza occlusiva sotto il profilo oncologico rappresenta una condizione aggravante la prognosi¹⁵⁻²² un approccio terapeutico integrato sarebbe auspicabile allo scopo di ridurre l'incidenza di ripresa di malattia e migliorare la sopravvivenza. Risulta evidente che, seppur presente una situazione d'urgenza, la strategia terapeutica da adottare deve tener conto delle problematiche oncologiche. Per tali motivi anche se tuttora un atteggiamento chirurgico in urgenza giustifica un intervento limitato ad una semplice derivazione decompressiva di necessità o a scopo prudenziale (per i numerosi fattori di rischio operatorio che possono gravitare sulla complicanza stenotica), a maggior ragione l'exeresi con intento radicale dovrà essere rinviato ad un intervento in elezione in previsione di un trattamento aggiuntivo adiuvante intraoperatorio. Dopo terapia intensiva di ripristino delle condizioni generali e loca-

li e adeguata preparazione intestinale ottenibile dopo risoluzione della complicanza occlusiva, si potrà garantire un minor rischio di fronte ad un trattamento più aggressivo che associa alla chirurgia resettiva la CIPIP. A ciò si aggiunga che la laparotomia eseguita in urgenza per la confezione di una derivazione esterna consente di eseguire lo staging chirurgico che rappresenta l'unico approccio diagnostico che possa evidenziare una disseminazione neoplastica peritoneale micro o macroscopica a piccoli noduli (cosiddetta carcinosi "miliarica").

Segnatamente nella carcinosi peritoneale con impianti costituiti da macroagglomerati neoplastici o placche dure (carcinosi adesiva o verrucosa) l'esplorazione endoperitoneale oltre a definire lo stadio della malattia, consente di valutare l'estensione anatomica della disseminazione (P), l'indice di carcinosi peritoneale (PCI) espressione del numero delle strutture anatomiche coinvolte e l'entità volumetrica degli agglomerati (LS), elementi questi che condizionano la fattibilità della citoriduzione e conseguentemente l'indicazione alla CIPIP.

Il razionale dell'associazione concomitante della chemioterapia alla chirurgia resettiva ha i seguenti obiettivi: a) intervenire precocemente nei meccanismi di diffusione e attecchimento delle cellule neoplastiche sulla superficie peritoneale; b) garantire una omogenea distribuzione degli agenti citotossici in tutti i recessi della cavità peritoneale prima che si instaurino i processi aderenziali conseguenti alle manovre chirurgiche²³.

Questo secondo aspetto risulta di particolare rilevanza nei casi in cui è già presente alla laparotomia una carcinosi peritoneale ed ancor più nelle recidive peritoneali in cui gli agglomerati neoplastici sono indovati nel contesto di diffuse aderenze causate da precedente intervento/i per cui si rende necessaria una estesa e meticolosa viscerolisi per poter procedere alla esecuzione della CIPIP dopo chirurgia citoriduttiva.

I criteri di indicazione alla chemioterapia perfusionale intraperitoneale si basano su alcuni aspetti farmacologici²⁴, di strategia tecnica e metodologica che costituiscono elementi peculiari della procedura chemoipertermica locoregionale, sia sui dati di particolare rilevanza concernenti i potenziali benefici terapeutici che allo stato attuale delle conoscenze, caratterizzano l'impiego della procedura perfusionale endoperitoneale.

Sotto il profilo farmacocinetico e farmacodinamico la CIPIP è un trattamento distrettuale che espone le neoplasie che rimangono confinate nel compartimento endoperitoneale a concentrazioni elevate di agenti citotossici (chemioterapici, ipertermia) che agiscono a contatto diretto con gli agglomerati neoplastici per periodi di tempo più prolungati rispetto a quanto è possibile ottenere con la somministrazione sistemica, mentre si ha una limitata concentrazione nel circolo sistemico.

Il peritoneo per le sue caratteristiche anatomico-funzionali ha una ampia superficie ed una elevata potenzialità di assorbimento. Gli studi di farmacocinetica condotti su farmaci antitumorali somministrati per via intraperito-

neale, suggeriscono l'esistenza di una barriera peritoneo-plasmatica che consente di ottenere delle concentrazioni intraperitoneali di gran lunga superiori a quelle plasmatiche. Il gradiente peritoneo-plasmatico varia da 20/1 a più di 600/1 secondo l'agente considerato²⁵, dipendente dal suo peso molecolare e dalla lipofilia. La struttura che costituisce la barriera non è l'epitelio peritoneale bensì il tessuto connettivo sottostante e la membrana basale dei capillari^{8,26,27}. In base a queste ipotesi l'ablazione chirurgica delle masse tumorali nella carcinosi, che inevitabilmente concorre ad una exeresi dello strato epiteliale del peritoneo, non influenza il gradiente di concentrazione peritoneo/plasmatico al momento della chemoipertermia intraperitoneale.

La chemioterapia sistemica è scarsamente efficace nella carcinosi in quanto il peritoneo è poco esposto ai farmaci somministrati per via venosa; così pure la chemioterapia infusione intraperitoneale post-operatoria transperitoneale. In alcune esperienze la terapia infusione ha dimostrato una certa efficacia in termine di controllo della malattia e della sopravvivenza, presentando peraltro dei limiti in quanto i farmaci infusi non si distribuiscono in modo omogeneo specie dopo più cicli giornalieri nell'immediato postoperatorio ed il loro effetto non può essere potenziato dall'azione sinergica dell'ipertermia^{28,29}.

Nel trattamento integrato con la CIPIP l'associazione concomitante di tre presidi terapeutici (chirurgia, chemioterapia e ipertermia) rappresenta una strategia innovativa in cui l'ipertermia a regimi termici elevati e costanti potenzia gli effetti citotossici dei farmaci. A ciò si aggiunga che nella tecnica perfusione ad "addome chiuso" il flusso dinamico del perfusato (1000-1200 ml/min) consente di raggiungere regimi ipertermici endoperitoneali in tempi brevi, di garantire il mantenimento costante dei gradienti termici e una ottimale distribuzione del calore e dei citostatici. Un flusso elevato del perfusato inoltre favorisce l'eliminazione dei prodotti di degradazione ematici e tissutali che possono "intrappolare" le cellule neoplastiche rendendole non aggredibili dai farmaci somministrati e riducendo così la possibilità di attecchimento di nuovi foci metastatici a livello peritoneale³⁰.

Esperienze cliniche con impiego della CIPIP in combinazione con la chirurgia citoriduttiva sono state condotte nelle carcinosi peritoneali di qualsiasi origine secondarie a neoplasie sia intra che extraperitoneali e nelle forme primitive del peritoneo (mesotelioma). In particolare nella carcinosi conclamata del cancro del colon-retto, in quest'ultimo decennio, il trattamento integrato ha rappresentato l'unica opzione terapeutica attuabile nelle neoplasie avanzate da disseminazione peritoneale, considerate sino allora incurabili, con una sopravvivenza media di 7 mesi (range 5-9 mesi)^{31,32}.

Come è noto il coinvolgimento peritoneale è presente nel 10-15% dei pazienti alla diagnosi iniziale di cancro colo-rettale³³⁻³⁴ e nel 10-50% di tutti i pazienti con

malattia ricorrente dopo chirurgia resettiva con intento radicale, la ripresa di malattia interessa soltanto la superficie peritoneale senza presenza di metastasi a distanza^{32,35}.

Le prime esperienze in cui è stata eseguita la citoriduzione chirurgica con la tecnica ideata e realizzata da Sugarbaker (peritonectomia)³⁶ nelle carcinosi da cancro del colon, associata a chemioterapia infusione nell'immediato decorso post-operatorio³⁷ e in combinazione alla chemoipertermia perfusione peroperatoria³⁸, hanno dimostrato la fattibilità della procedura e risultati molto incoraggianti dopo CIPIP nonostante l'aggressività complessiva del trattamento.

Riferendoci sempre alla carcinosi di origine colo-rettale più recentemente sono riferite in letteratura casistiche più numerose e studi in cui vengono esaminati e definiti i parametri predittivi, le indicazioni in riferimento allo stadio evolutivo e all'estensione peritoneale della disseminazione neoplastica, la morbilità e mortalità operatoria e la sopravvivenza libera da malattia^{32,39-42}. Le percentuali di sopravvivenza dei dati complessivi dei vari AA. riferiti a 2 e 5 anni sono rispettivamente 45-60% e 20-30%.

Sulla base delle esperienze cliniche acquisite vi è unanime consenso nell'affermare che i migliori benefici riguardanti la carcinosi colo-rettale si ottengono quanto più completa è la citoriduzione chirurgica che precede la CIPIP, per cui la condizione ottimale si raggiunge quando viene rimossa ogni evidenza clinica di malattia con la peritonectomia citoriduttiva. Conseguentemente la chemoipertermia perfusione avrebbe lo scopo di agire soltanto sui foci di micrometastasi residui e quindi il trattamento combinato garantirebbe la completa radicalità oncologica. Questi presupposti clinici inducono a ritenere validi gli obiettivi che si intendono perseguire con la CIPIP adiuvante profilattica del carcinoma colo-rettale che integra la chirurgia resettiva. Il protocollo terapeutico da noi elaborato ed in fase di attuazione, espressamente indicato nei carcinomi colo-rettali occludenti si propone di migliorare la prognosi riducendo la frequenza delle recidive peritoneali che incidono negativamente sulla sopravvivenza.

Riassunto

La complicanza occlusiva è una evenienza frequente nel cancro colo-rettale (20-30% dei casi). La mortalità operatoria e la sopravvivenza a 5 anni del ca. non occludente vs ca. occludente sono rispettivamente del 11% vs 23% e del 45% vs 25%. Nei ca. occludenti il livello di infiltrazione parietale incide notevolmente sulla ripresa di malattia locale e peritoneale. Il 50% di tutti i pazienti sottoposti a reintervento chirurgico per ca. colo-rettale hanno impianti neoplastici sul peritoneo.

La risoluzione della complicanza in urgenza immediata o differita mediante derivazione decompressiva, consente

di eseguire in elezione un trattamento integrato che può garantire la radicalità oncologica.

La **chemo-ipertermia perfusionale intraperitoneale peroperatoria (CIPIP)** associata alla chirurgia radicale o citoriduttiva esplica la sua azione con effetti sinergici tra farmaci a dosaggi e concentrazione elevati e ipertermia che agiscono a diretto contatto con i residui neoplastici micro e/o macroscopici.

Nella chirurgia radicale con intento curativo, l'associazione con la CIPIP (adiuvante "preventiva") si pone come obiettivo la distruzione di foci metastatici microscopici locali e peritoneali. Nei ca occludenti con carcinosi peritoneale sincrona o tardiva l'esecuzione della citoriduzione chirurgica in combinazione con la CIPIP (adiuvante "terapeutica") costituisce l'unico trattamento in grado di migliorare la sopravvivenza e la qualità della vita residua. I risultati riferiti in Letteratura sulla terapia chirurgica integrata con la CIPIP nella carcinosi peritoneale da ca. colo-rettale – sopravvivenza a 2 e 5 anni rispettivamente del 45-60% e 20-30% – induce a ritenere che anche nei ca. colo-rettali occludenti si possa ottenere una eradicazione ottimale della disseminazione peritoneale micro e/o macroscopica.

Bibliografia

- 1) Garcia-Valdecasas JC, Llovera JM, De Laici AM, Reverter JC, Grande L, Fuster J, Cugat, E, Visa J, Pera C: *Obstructing colorectal carcinoma. Prospective study*. Dis Colon Rectum, 1991; 34:759-62.
- 2) Guivarc'h M, Boche O, Oullet-Audy JC, Mosnier H: *Soixante et une occlusion aigues du colon par cancer. Indications chirurgicales en urgence*. Ann Chir, 1992; 46:239-43.
- 3) De Vita VT, Helleman S, Rosenberg SA: *Cancer, principles of oncology*. (4th Ed), Philadelphia: Lippincott, 1993.
- 4) Andreoni B: *Neoplasie del colon e del retto*. In Veronesi U: *Oncologia Chirurgica*. Milano: Masson Press, 1999; 26:447-509.
- 5) Phillips RKS, Hittinger R, Fry JS, Fielding LP: *Malignant large bowel obstruction*. Br J Surg, 1985; 72:296-302.
- 6) Fischer B, Fischer ER: *Experimental evidence in support of the document tumor cell*. Science, 1959; 130:918-21.
- 7) Meyers MA: *Distribution of intraabdominal malignant seeding: dependency on dynamics of flow of ascitic fluid*. Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med, 1973; 119:198-206.
- 8) Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P, Gianola F: *Rationale for perioperative intraperitoneal chemotherapy as a surgical adjuvant for gastrointestinal malignancy*. Reg Cancer Treat, 1988; 1:66-79.
- 9) Sugarbaker PH, Cunliffe WJ, Belliveau J, de Bruijn EA, Graves T, Mullins RE, Schlag P: *Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer*. Semin Oncol, 1989; 16:83-97.
- 10) Weiss L: In *Principles of Metastases*. Orlando: Accademic Press Ed, 1985; 134-38.
- 11) Roberts AB, Sporn MB: *Principles of Molecular cell biology of cancer: growth factors related to trasformation*. In De Vita S, Hellman SA, Rosenberg SA (eds): *Cancer Principles and practise Oncology*. Philadelphia: Lippincott JB, 1989; 234-40.
- 12) Jacquet P, Sugarbaker PH: *Influence of wound healing on gastrointestinal cancer recurrence*. Wounds, 1995; 7:1-8.
- 13) Speyer JL: *The rationale behind intraperitoneal chemotherapy in gastrointestinal malignancies*. Semin Oncol, 1985; 12:23-28.
- 14) Markman M, Cleary S, Pfeifle C, Howell SB: *Cisplatin administered by the intracavitary route as treatment for malignant mesothelioma*. Cancer, 1986; 58:18-21.
- 15) Kusama S: *Clinical pathology and natural history of metastases to the peritoneum*. Gastroenterol Surg, 1978; 6:1167-173.
- 16) Polk HC, Spratt JS: *Recurrent cancer of the colon*. Surg Clin N Am, 1983; 63:151-60.
- 17) Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y: *Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug*. Cancer Res, 1984; 44:1840-842.
- 18) Phillips RKS, Hittinger R, Blesowsky L, Fry JS, Fielding LP: *Local recurrence following "curative" surgery for large bowel cancer: The overall pictures*. Br J Surg, 1984; 71:12-16.
- 19) Russell AH, Jong D, Dawson LE, Wisbeck W: *Adenocarcinoma of the proximal colon-sites of initial dissemination and patterns of recurrent following alone*. Cancer, 1984; 53:360-67.
- 20) Schiessel R, Wunderlich M, Herbst F: *Local recurrence of colorectal cancer: Effect of early detection and aggressive surgery*. Br J Surg, 1986; 73:342-44.
- 21) Umpleby HC, Williamson RC: *Anastomotic recurrence in large bowel cancer*. Br J Surg, 1987; 74:873-78.
- 22) Sugarbaker PH: *Observation concerning cancer spread with the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology*. In Freireich EJ (ed): *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*. Boston: Kluwer Academic Publ, 1996; 79-82.
- 23) Sugarbaker PH, Jablonski KA: *Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy*. Ann Surg, 1995; 221:124-32.
- 24) Balthasar JP, Fung HL: *Pharmacokinetic and pharmacodynamic optimization of intraperitoneal chemotherapy*. Life Sci, 1996; 58:535-43.
- 25) Markman M: *Intraperitoneal Chemotherapy*. Semin Oncol, 1991; 18:248-54.
- 26) Sugarbaker PH, Graves T, de Bruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P: *Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: Pharmacological studies*. Cancer Res, 1990; 50:5790-794.
- 27) Sugarbaker PH: *Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of perineal carcinomatosis and sarcomatosis*. Semin Surg Oncol, 1998; 14:254-61.
- 28) Teicher BA, Kowal CD, Kennedy KA, Sartorelli AC: *Enhancement by hyperthermia of the in vitro cytotoxicity of mitomycin C toward hypoxic tumor cells*. Cancer Res, 1981; 41:1096-99.
- 29) Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T, Isawa E, Sumida M, Ohkubo H: *Improved mortality rate of gastric carcinoma patients with peritoneal carcinomatosis treated with*

- intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion combined with surgery.* Cancer, 1997; 79:884-91.
- 30) Pace M, Brugnola D, Galli A, Bellacci A, Macera Mascitelli E: *Il razionale dell'impiego della chemioipertermia perfusionale intraperitoneale nelle neoplasie addominali avanzate.* In *Atti XXIV Congresso Nazionale di Oncologia.* Torino: Minerva Medica, 1998; 5-8.
- 31) Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, Francois Y, Vignal J, Gilly FN: *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVO-CAPE 1 multicentric prospective study.* Cancer, 2000; 88:358-63.
- 32) Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F: *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.* Br J Surg, 2002; 89:1545-550.
- 33) Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM: *Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone.* J Surg Oncol, 1983; 22:95-99.
- 34) Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC: *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors.* Cancer, 1989; 63:364-67.
- 35) Brodsky JT, Cohen AM: *Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy.* Dis Colon Rectum, 1991; 34:723-27.
- 36) Sugarbaker PH: *Peritonectomy procedures.* Ann Surg, 1995; 221:29-42.
- 37) Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, Koslowe P, von Meyerfeldt M: *Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon.* World J Surg, 1996; 20:585-91.
- 38) Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, Steves MA, Sugarbaker PH: *Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy.* Cancer, 1996; 77:2622-629.
- 39) Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, Tedesco M, Principi F, Laurenzi L, Cavaliere R: *Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure.* J Surg Oncol, 2000; 74:41-44.
- 40) Elias D, Blot F, El Otmany 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.
- 41) Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA: *Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* Eur J Cancer, 2001; 37:979-84.
- 42) Elias DM, Ouellet JF: *Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results.* Surg Oncol Clin N Am, 2001; 10:915-33.

