

## Tesi di Laurea SPERIMENTALE: LA CARCINOSI PERITONEALE: TRATTAMENTO INTEGRATO

## ABSTRACT

**INTRODUZIONE E OBIETTIVI:** La carcinosi peritoneale è la presenza di cellule neoplastiche, sia di origine primitiva che secondaria, a livello dello stesso peritoneo; infatti, i tumori gastrici, appendicolari, colo-rettali, ovarici (soprattutto l'istotipo sieroso e mucinoso) sono maggiormente connessi alla metastasi peritoneale. Dal punto di vista epidemiologico, si stima che il 56% delle donne con tumore ovarico, concludano la storia naturale della loro malattia con un decesso connesso alla carcinosi e che, ogni anno in Italia, vengano diagnosticati circa 5.700 casi di tumori colo-rettali, di cui il 15% presentano già al momento della diagnosi la metastasi peritoneale; nel tumore gastrico invece, il 30% dei pazienti muore a causa della carcinosi, sono rare invece le diagnosi dei tumori primitivi. La clinica della carcinosi è molto sfumata, passando da un quadro di totale assenza di sintomatologia, a quadri molto gravi, tra cui forme di ascite che vanno oltre i 10 lt, refrattarie a qualsiasi tipo di terapia. Dal punto di vista diagnostico, la patologia viene inquadrata con la TC o con la PET, ma il reference standard diagnostico resta la laparoscopia esplorativa, che permette di avere una visione in toto di tutta la cavità addominale. Purtroppo per molti decenni, il paziente con la carcinosi peritoneale veniva considerato un "condannato a morte" in quanto non vi erano approcci terapeutici adeguati che potessero rispondere al caso di tale evento neoplastico. Si è cercato, pertanto, di capire quali potessero essere i vari approcci terapeutici del caso e di permettere un allungamento della sopravvivenza libera da malattia, aumentando l'aspettativa di vita.

Sugarbaker, un illustre chirurgo che si è occupato per quasi tutta la sua carriera di carcinosi, ha definito dei parametri utili per valutare i pazienti affetti da tale neoplasia tra cui il PCI, ovvero l'indice di carcinosi a livello del peritoneo, che viene valutato in base alla presenza di vari noduli nelle diverse regioni addominali e ha definito le varie tecniche di peritonectomia che i chirurghi possono scegliere di adottare per cercare di ottenere il massimo della reseccabilità chirurgica, criterio fondamentale nella sopravvivenza media dei pazienti. Nella valutazione degli approcci terapeutici della carcinosi abbiamo analizzato varie metodiche; tra queste figura l'HIPEC (chemio ipertermia intraperitoneale intraoperatoria), che segue spesso ad una chirurgia citoreducente; essa sfrutta le alte temperature, favorendo l'assorbimento e l'efficacia del farmaco sui noduli peritoneali; il rationale di tale metodica risiede nel fatto che il peritoneo viene considerato un santuario immunologico, in quanto è presente una barriera emato-peritoneale. Di recente è stata inventata una variante dell'HIPEC detta PIPAC (chemioterapia intraperitoneale a flusso d'aria Pressurizzata) che, invece, sfrutta la pressurizzazione come elemento caratterizzante; in tal modo aumenta ancor di più di l'efficacia del farmaco e il suo assorbimento, riducendo anche di molto gli effetti collaterali che caratterizzano, invece, la chemioterapia sistemica. Quest'ultima è, altresì, utilizzata nei protocolli terapeutici dei pazienti con carcinosi peritoneale, ma prevalentemente se il paziente ha un PCI superiore a 16/20, ragion per cui l'intervento chirurgico insieme all'HIPEC risulterebbero essere più demolitivi che curativi, o come approccio di tipo neoadiuvante, soprattutto nella carcinosi peritoneale ovarica e, ancor, di più nella carcinosi peritoneale di origine gastrica, dove spesso al momento della diagnosi il PCI risulta essere particolarmente elevato. I chemioterapici utilizzati sono soprattutto la mitomicina, i derivati del platino, la doxorubicina e il 5 fluoruracile. Di recente, in Giappone, sono stati utilizzati cloni di linfociti T coltivati in vitro contenenti l'adenovirus oncolitico, le cellule HOZOT, che sembrerebbero dare risultati promettenti sulla soppressione neoplastica. Tutte queste metodiche si configurano, dunque, nel trattamento integrato, HIPEC più chirurgia citoreducente, ovvero una chirurgia che tramite le varie metodiche di peritonectomia sacrifica il peritoneo malato, a cui segue la resezione degli organi intaccati dalla stessa neoplasia, cercando di raggiungere l'obiettivo principale, ovvero tumore non visibile (R=0). Obiettivo della tesi, è dunque, cercare di capire, a seconda della neoplasia d'origine, quali siano gli approcci terapeutici

più efficaci nel trattamento della malattia e di dimostrare come il paziente con carcinosi non è un “condannato a morte”, ma che se opportunamente trattato, può ottenere una sopravvivenza media anche superiore ai 5 anni, come dimostrano molti studi analizzati in letteratura. Si ricordi, inoltre, che a differenza delle altre neoplasie, per la carcinosi peritoneale, le linee guida non definiscono dei criteri ben chiari, ragion per cui c'è molto lavoro da fare per potere definire criteri utilizzabili e condivisibili da tutta la comunità scientifica.

**PROCEDURE SPERIMENTALI:** sono stati analizzati un gruppo di 8 pazienti, provenienti dall'ARNAS Civico di Palermo, trattati con trattamento combinato HIPEC + chirurgia citoreduttiva sia in forma adiuvante, sia a seguito di diagnosi di carcinosi metacrona e sincrona. Di questi una paziente era affetta da carcinosi peritoneale da tumore ovarico, deceduta dopo un periodo libero da malattia di circa 5 anni; un altro paziente che, a seguito di una diagnosi di adenocarcinoma colorettales è stato trattato con il trattamento combinato per carcinosi, ottenendo un periodo libero da malattia di 10 mesi con follow-up ancora in corso. Caso simile a questo, quello di un terzo paziente che ha subito il trattamento combinato per una recidiva a livello peritoneale da tumore gastro-intestinale, ottenendo un follow-up negativo per ripresa di patologia, al prezzo di una nefrotossicità connessa ai chemioterapici usati in corso di HIPEC. Meno fortunati i casi di altri due pazienti, di cui uno deceduto dopo soli 6 mesi dall'ultimo trattamento combinato a causa di una neoplasia colica variante ad anello a castone e dell'altro con carcinosi sincrona da tumore colorettales che è deceduto dopo un periodo di circa 2 anni dal momento della diagnosi. Gli ultimi tre casi, invece, riguardano 3 pazienti affetti da carcinosi peritoneale da tumore appendicolare; di questi, due, dopo aver subito il trattamento combinato rispettivamente nel 2017 e nel 2018, non presentano al follow-up segni di ripresa di patologia; dell'ultimo paziente, invece, in cui la carcinosi peritoneale si presentava molto avanzata con un PCI di 22, non abbiamo notizie al follow-up, ma solo di un'insufficienza respiratoria con versamento pleurico bilaterale post-intervento.

**RISULTATI:** l'analisi della nostra casistica, ci permette di valutare come il trattamento combinato sia quello maggiormente efficace in termini di responsività, la quale dipende anche dal tipo di neoplasia in esame. Infatti: nel trattamento del tumore appendicolare, 2 pazienti su 3 sono liberi da malattia e solo uno non è reperibile al follow-up, quindi si desume che sia deceduto; nella paziente con carcinosi peritoneale da tumore ovarico, la paziente è deceduta, ma aveva beneficiato di un periodo libero di malattia abbastanza lungo dopo la prima recidiva, salvo poi nella seconda recidiva, essere trattata con un approccio di tipo sistemico, per evitare maggiori effetti dannosi. La casistica ci permette, inoltre, di considerare come varianti aggressive come quella ad anello a castone, non beneficino di alcun trattamento, e che, dunque, l'istologia del tumore è un criterio fondamentale per inquadrare il paziente. Gli altri pazienti con carcinosi peritoneale da neoplasie coliche, metacrone e sincrone, hanno beneficiato del trattamento, riuscendo ad ottenere un follow-up negativo per la malattia.

**CONCLUSIONI:** i dati analizzati nella letteratura internazionale e della casistica, seppur esigua, dei nostri pazienti, ci permettono di affermare che, in generale, il trattamento combinato HIPEC + chirurgia citoreduttiva, sia il miglior approccio da utilizzare, ove possibile, nel trattamento del paziente con carcinosi peritoneale. Il trattamento non può prescindere da una corretta e attenta valutazione del paziente, che si basa sulle varie comorbidità, sulla capacità di raggiungere la reseccabilità chirurgica, sull'istotipo patologico del tumore, sul grado di expertise del chirurgo e, ovviamente sul PCI. Inoltre, l'HIPEC dovrebbe essere sostituita dalla più moderna PIPAC, in quanto gli effetti collaterali si riducono di moltissimo. Carcinosi non è sinonimo di morte, poiché il paziente, seppur con gravi ripercussioni sulla vita riesce, se opportunamente trattato, anche a superare i 5 anni dalla diagnosi di malattia.

n.3 parole chiave: carcinosi peritoneale, HIPEC, chirurgia citoriduttiva