Associazione Italiana di Oncologia Medica

Linee guida
TUMORI PRIMITIVI E SECONDARI DEL PERITONEO

Edizione 2019
Aggiornata a ottobre 2019

In collaborazione con

Società Italiana di Anatomia Patologica e Citologia Diagnostica - Divisione Italiana della International Academy of Pathology
SIAPEC - IAP

SICO
SOCIETÀ ITALIANA DI CHIRURGIA ONCOLOGICA
ESSO AFFILIATED

Società Italiana di Radiologia Medica e Interventistica

Coordinatore	Carmine Pinto	Oncologia Medica – Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS - Reggio Emilia
Segretari	Angela Damato	Oncologia Medica – Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS - Reggio Emilia
	Fausto Petrelli	UOC Oncologia Medica – ASST Bergamo Ovest – Treviglio

Estensori	Marcello Deraco		Tumori Peritoneali - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Michele De Simone		Istituto di Candiolo – FPO - IRCCS
	Maria Di Bartolomeo		Oncologia Medica 2 – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano
	Luigi Frigerio		UOC Ostetricia e Ginecologia - ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo
	Alfredo Garofalo		Chirurgia Oncologica Apparato Digerente e Peritoneo– Istituto Nazionale Tumori Regina Elena - Roma
	Gian Franco Zannoni	SIAPEC	Anatomia Patologica – Università Cattolica del S. Cuore - Roma
Revisori	Massimo Aglietta	AIOM	Oncologia Medica – IRCC-FPO - Candiolo (TO)
	Carlo Barone	AIOM	Oncologia Medica – Università Cattolica del S. Cuore - Roma
	Carlo Tondini	AIOM	UOC Oncologia Medica – ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo
	Paolo Delrio	SICO	Chirurgia Colorettale - Istituto Nazionale dei Tumori Fondazione "G. Pascale" – Napoli
	Andrea Laghi	SIRM	UOC Radiologia Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant'Andrea - Roma

Si ringrazia per la collaborazione:

Cristina Sigismondi	UOC Ostetricia e Ginecologia - ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo
Chiara Malandrino	UOC Ostetricia e Ginecologia - ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo
Marco Vaira	Chirurgia Oncologica – IRCC-FPO - Candiolo (TO)
Manuela Robella	Chirurgia Oncologica – IRCC-FPO - Candiolo (TO)
Maria Antista	Oncologia Medica 2 – Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori - Milano

Come leggere le raccomandazioni *

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione
La riga d'intestazione della tabella è **arancione.** La tabella sintetizza la votazione del panel per ciascun quesito clinico sviluppato e analizzato attraverso un formale processo GRADE.

Qualità Globale delle evidenze (1)	Raccomandazione (3)	Forza della raccomandazione clinica (2)
ALTA	I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfoadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73)	**Positiva forte**

(1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE
La qualità globale delle evidenze viene guidata dall'outcome critico con valutazione di qualità più bassa e viene espressa come ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA.

(2) **LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA**
La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

Forza della raccomandazione clinica	Terminologia	Significato
Positiva Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **dovrebbe** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)
Positiva Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **può** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)
Negativa Debole	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non dovrebbe** essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy"	L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)
Negativa Forte	"Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx **non deve** essere preso inconsiderazione come opzione terapeutica di prima intenzione"	L'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici)

(3) **LA RACCOMANDAZIONE CLINICA**
Deve esprimere l'importanza clinica di un intervento/procedura. Dovrebbe essere formulata sulla base del P.I.C.O.* del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). In alcuni casi può contenere delle specifiche per i sottogruppi, indicate con il simbolo **√.**

** La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito* www.aiom.it.
GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
Le informazioni complete relative al processo GRADE e le appendici con la strategia di ricerca e il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

INDICE

Figure 5
1. Classificazione anatomo-patologica dei tumori peritoneali 12
1.1 Lesioni di derivazione mesoteliale 12
1.2 Lesioni del Sistema Mulleriano secondari 16
1.3 Tumori metastatici 18
2. Inquadramento clinico generale, percorso diagnostico e stadiazione chirurgica 25
3. Concetti generali di peritonectomia e HIPEC 26
4. Gestione multidisciplinare e centri ad alto volume 36
5. Carcinoma sieroso papillare primitivo peritoneale (SPPC) 39
6. Pseudomixoma peritonei 41
7. Mesotelioma peritoneale 54
8. Carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso ovarico 64
9. Carcinosi peritoneale nel carcinoma del colon-retto 77
10. Carcinosi peritoneale nel carcinoma gastrico 81
11. Cure palliative 84

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile e Evidence to decision framework

Appendice 2: Flow degli studi

Figure

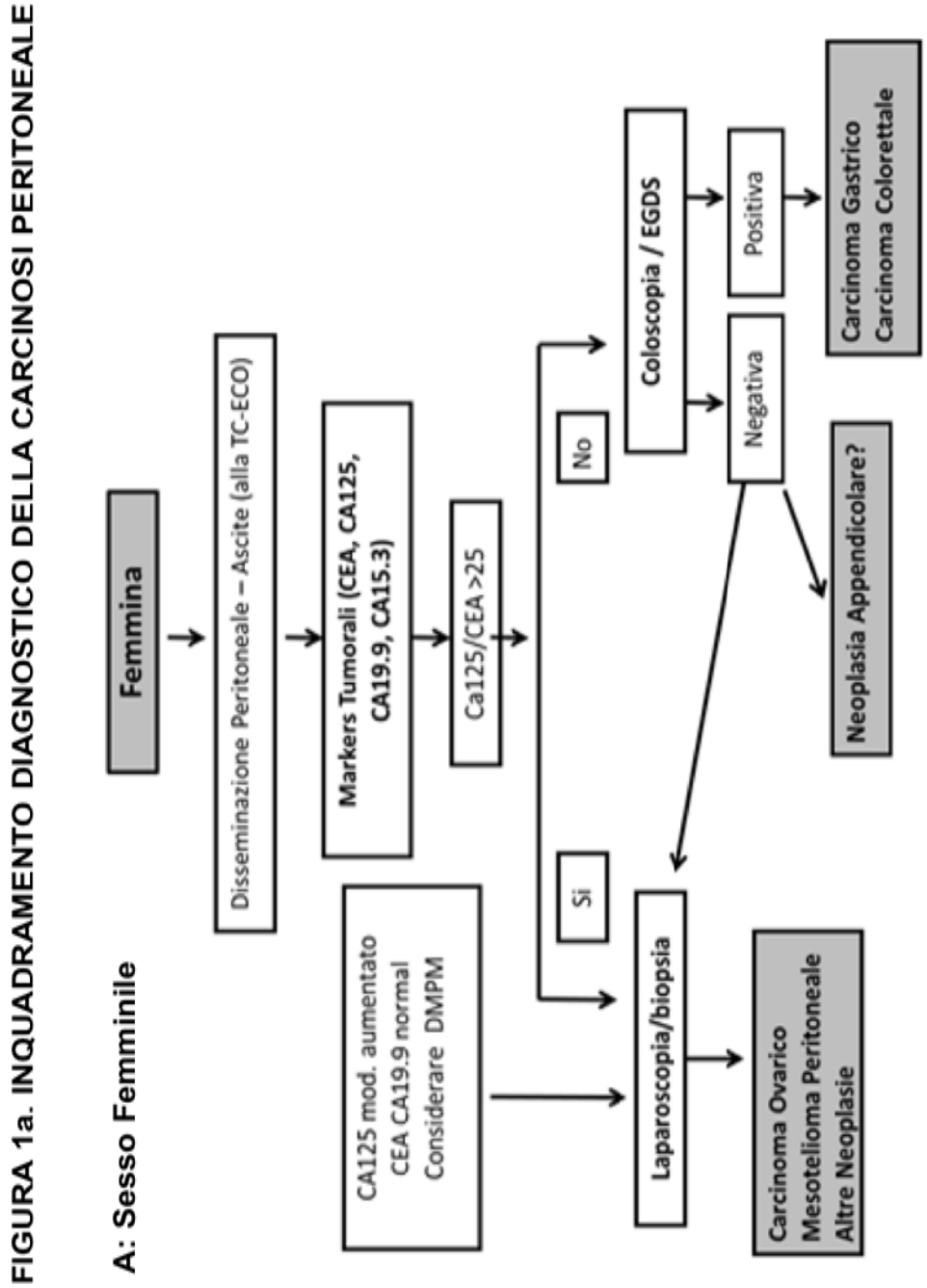


FIGURA 1a. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLA CARCINOSI PERITONEALE
A: Sesso Femminile
Femmina
Disseminazione Peritoneale – Ascite (alla TC-ECO)
Markers Tumorali (CEA, CA125, CA19.9, CA15.3)
Ca125/CEA >25
CA125 mod. aumentato
CEA CA19.9 normal
Considerare DMPM
Si
No
Laparoscopia/biopsia
Coloscopia / EGDS
Negativa
Positiva
Carcinoma Ovarico
Mesotelioma Peritoneale
Altre Neoplasie
Neoplasia Appendicolare?
Carcinoma Gastrico
Carcinoma Colorettale

FIGURA 1b. INQUADRAMENTO DIAGNOSTICO DELLA CARCINOSI PERITONEALE

A: Sesso Femminile

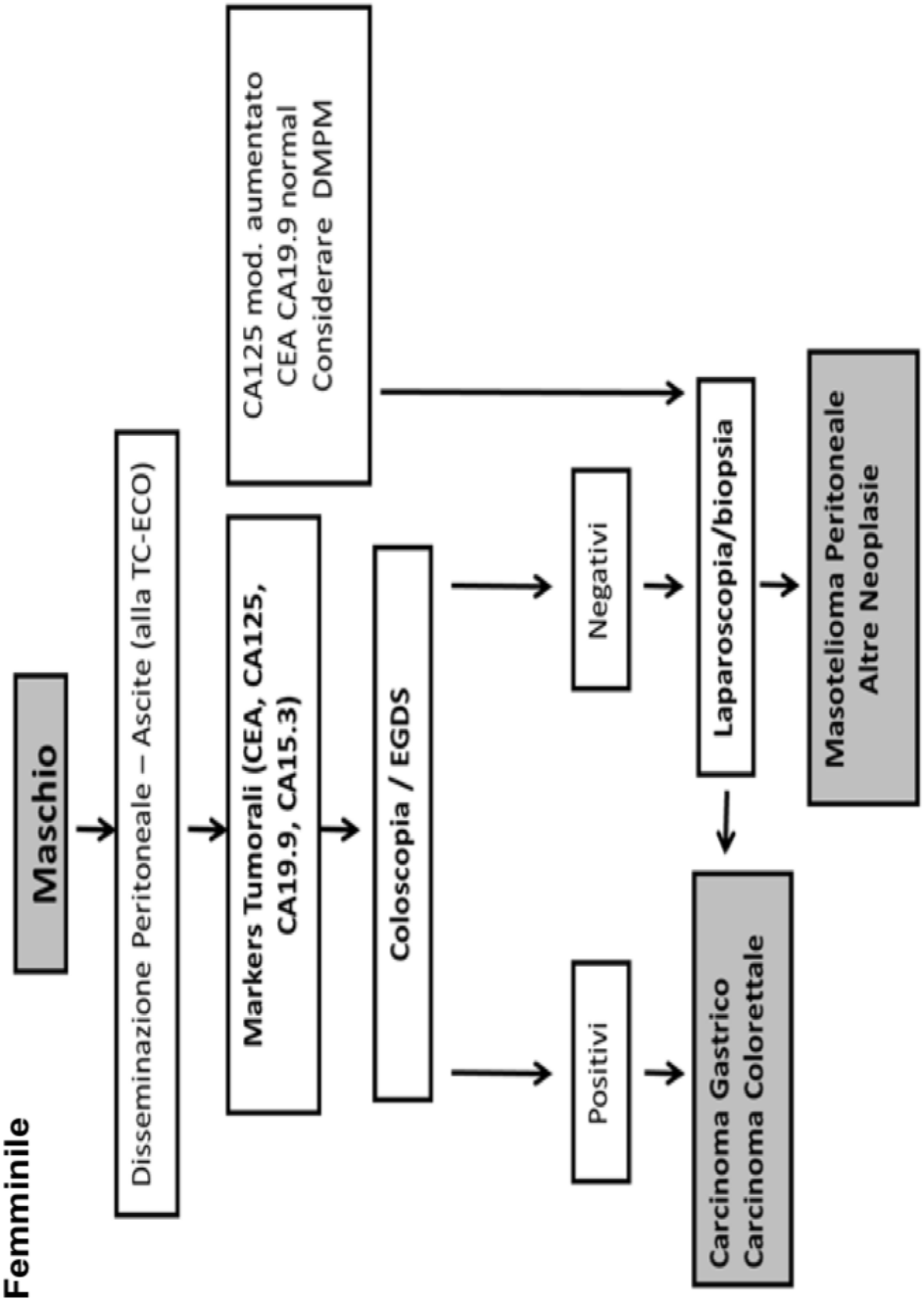
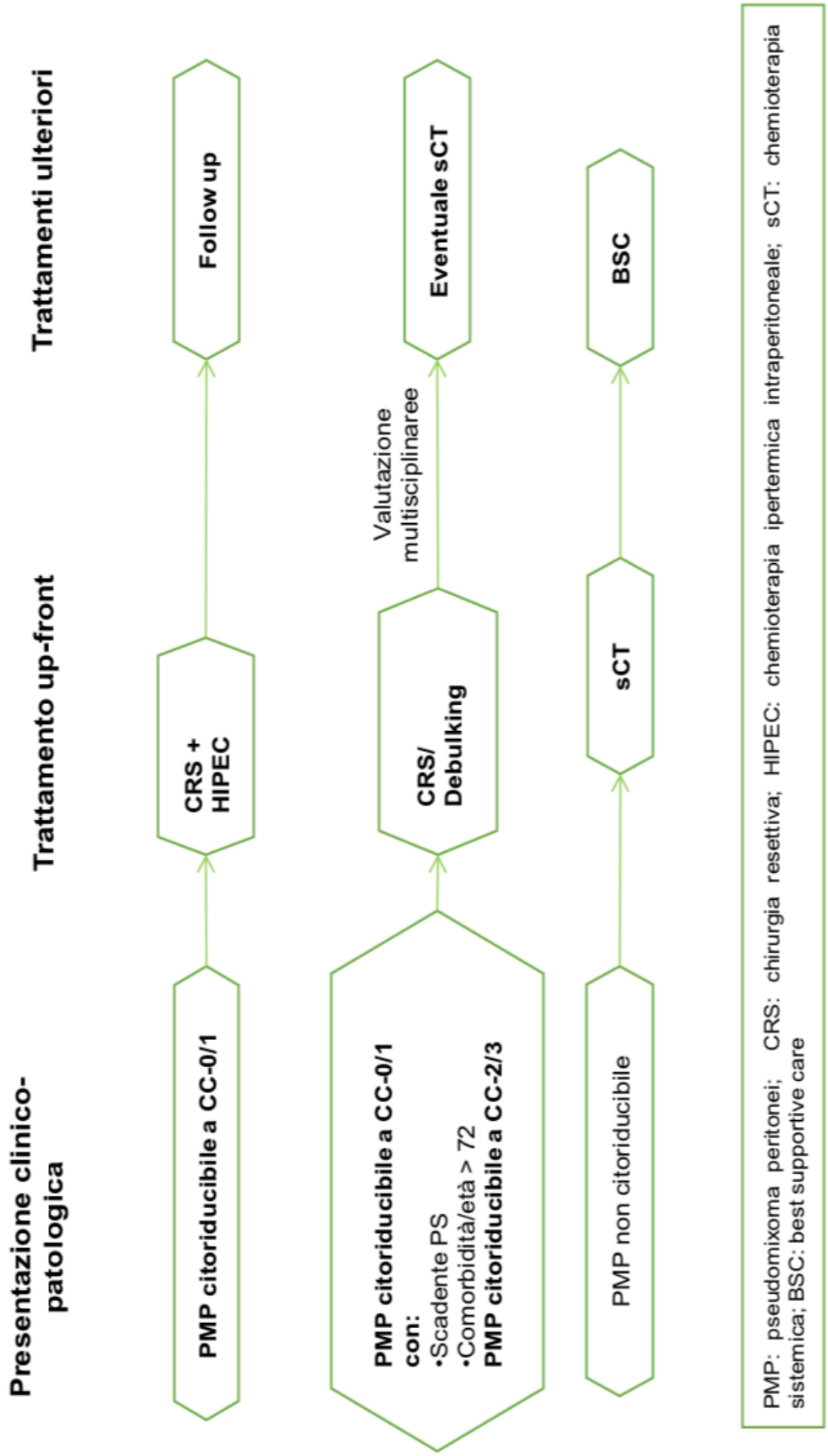


FIGURA 2. PSEUDOMIXOMA PERITONEI: TRATTAMENTO



PMP: pseudomixoma peritonei; CRS: chirurgia resettiva; HIPEC: chemioterapia ipertermica intraperitoneale; sCT: chemioterapia sistemica; BSC: best supportive care

FIGURA 3. MESOTELIOMA PERITONEALE: TRATTAMENTO

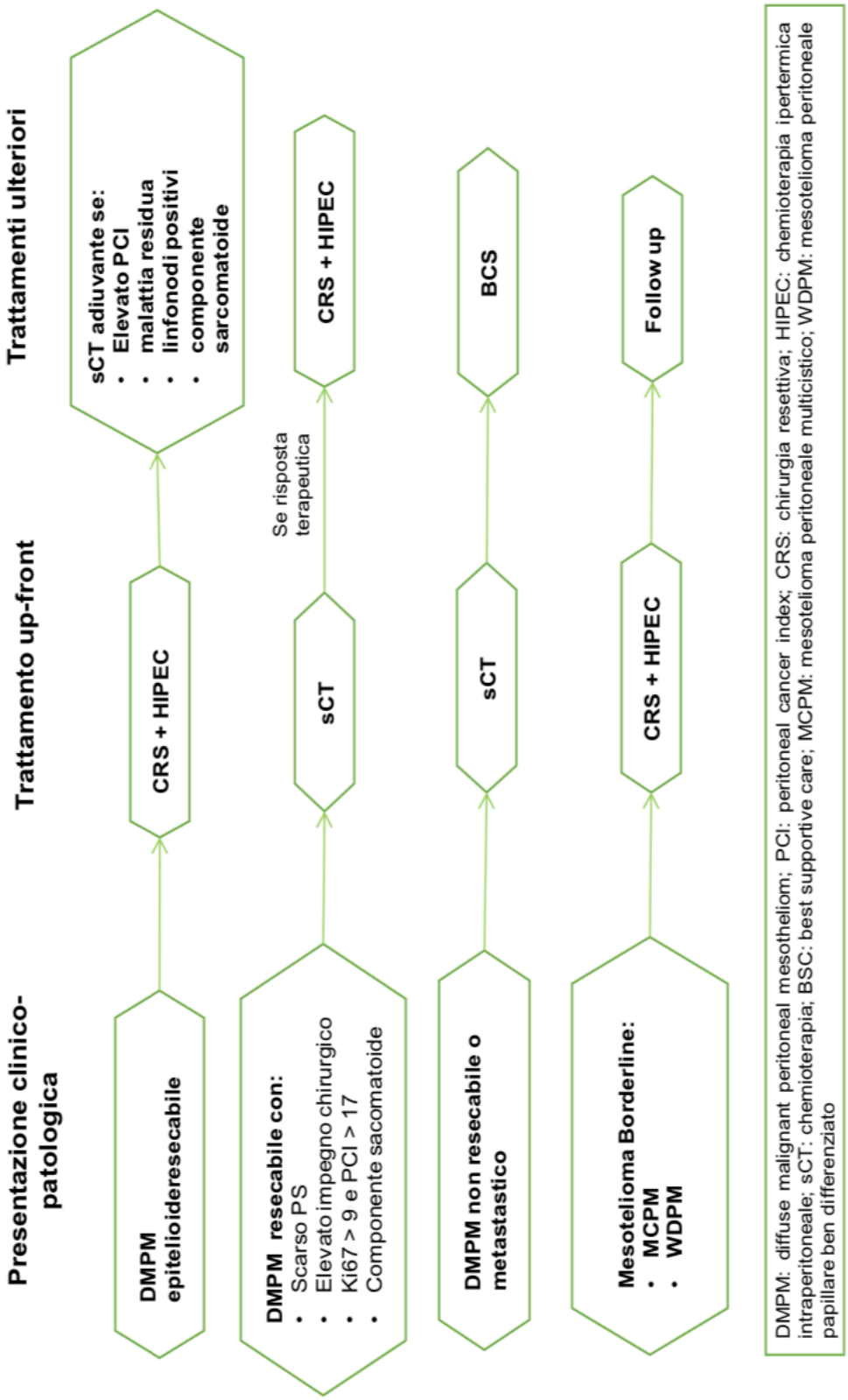
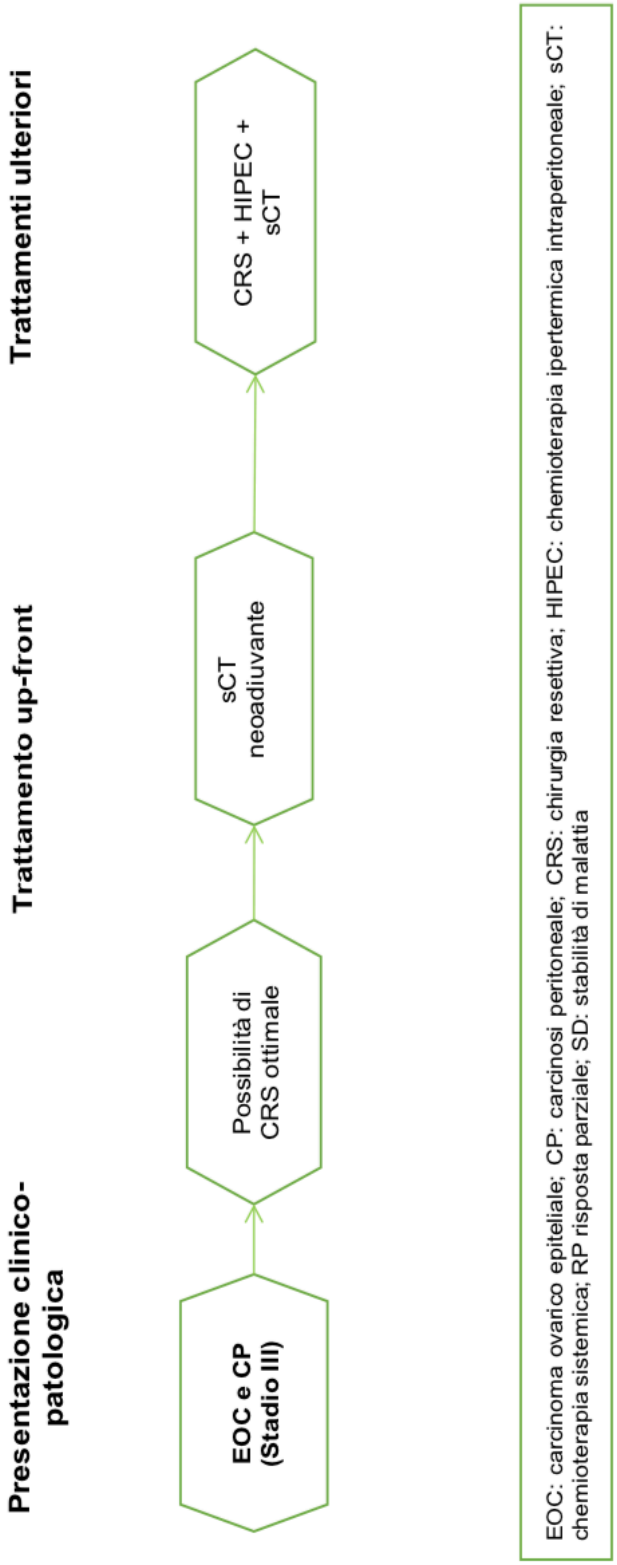
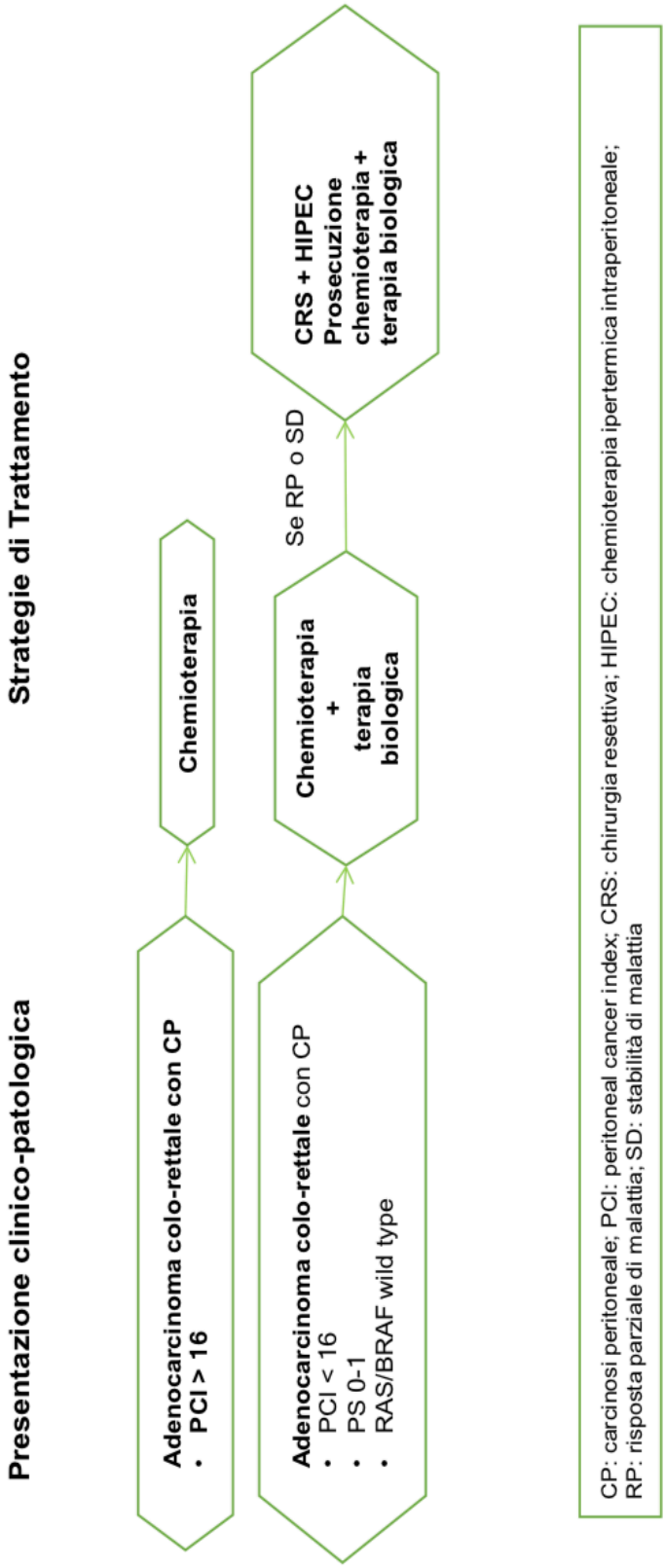


FIGURA 4. CARCINOMA SIEROSO OVARICO E CARCINOSI PERITONEALE: TRATTAMENTO



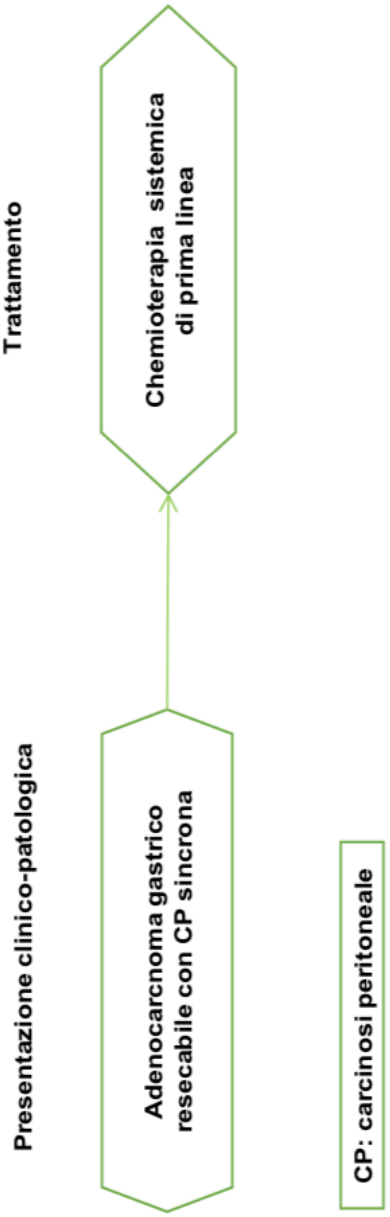
EOC: carcinoma ovarico epiteliale; CP: carcinosi peritoneale; CRS: chirurgia resettiva; HIPEC: chemioterapia ipertermica intraperitoneale; sCT: chemioterapia sistemica; RP risposta parziale; SD: stabilità di malattia

FIGURA 5. CARCINOSI PERITONEALE DA CARCINOMA COLORETTALE: TRATTAMENTO



CP: carcinosi peritoneale; PCI: peritoneal cancer index; CRS: chirurgia resettiva; HIPEC: chemioterapia ipertermica intraperitoneale; RP: risposta parziale di malattia; SD: stabilità di malattia

FIGURA 6. CARCINOSI PERITONEALE DA CARCINOMA GASTRICO: TRATTAMENTO



1. Classificazione anatomo-patologica dei tumori peritoneali

- Lesioni di derivazione mesoteliale
  - Iperplasia mesoteliale
  - Cisti da inclusione mesoteliale
  - Tumore adenomatoide
  - Mesotelioma papillare ben differenziato
  - Mesotelioma Multicistico
  - Mesotelioma Maligno
- Lesioni del Sistema Mulleriano secondario
  - Endometriosi
  - Tumori sierosi
  - Leiomiomatosi diffusa peritoneale
- Tumori metastatici
  - Pseudomixoma peritoneale
  - Metastasi peritoneali
  - Carcinosi di origine Gastrica
  - Carcinosi di origine colo-rettale
  - Carcinosi di origine pancreatico-biliare

1.1 Lesioni di derivazione mesoteliale

Iperplasia mesoteliale

Caratteri generali
L' iperplasia mesoteliale rappresenta una condizione benigna, di natura reattiva, associata a diversi stimoli irritativi acuti o cronici a livello della sierosa peritoneale[1]. Lo stimolo irritativo può infatti essere conseguente a un processo infiammatorio, infettivo o neoplastico. La malattia infiammatoria pelvica associata ad ascessi tubo-ovarici, le neoplasie ovariche e del tratto gastroenterico e le effusioni peritoneali associate ad insufficienza cardiaca, insufficienza renale o insufficienza epatica rappresentano infatti le cause più frequenti di iperplasia mesoteliale[1].

Anatomia patologica
Rappresenta spesso un riscontro occasionale durante l'esame citologico di un versamento peritoneale o ascitico e nei campioni bioptici peritoneali eseguiti durante un intervento in laparoscopia/laparotomia.
Se macroscopicamente apprezzabile, l'iperplasia mesoteliale è caratterizzata dalla presenza di piccoli noduli biancastri o placche localizzate sulla superficie del peritoneo.
Istologicamente si osservano diversi pattern architetturali tra cui il pattern solido, papillare e tubulo papillare[2,3].
Le caratteristiche citologiche delle cellule mesoteliali iperplastiche sono variabili e sono più facilmente apprezzabili nei preparati citologici. Le cellule presentano caratteristiche simili al mesotelio normale, hanno una morfologia poligonale, nuclei rotondi, piccoli nucleoli e mostrano un ampio citoplasma eosinofilo[2-4].
I bordi cellulari sono, inoltre, ben distinti e si osservano degli spazi o "finestre" tra le cellule, determinati dalla presenza di microvilli sulla superficie cellulare.
In alcune condizioni le cellule mesoteliali iperplastiche possono mostrare un incremento dell'attività mitotica, alterazioni nucleari e un incremento del rapporto nucleo-citoplasma che possono indurre al sospetto di malignità[2-4]. La principale diagnosi differenziale dell'iperplasia mesoteliale è infatti rappresentata dal mesotelioma maligno.

Il criterio principale per differenziare le due condizioni nei preparati istologici è rappresentato dalla presenza di un pattern di crescita infiltrativo con evidenza di invasione del tessuto adiposo e dello stroma circostante la neoplasia, condizione frequentemente associata al mesotelioma maligno. Inoltre, la presenza di necrosi e il riscontro di un'alta densità di cellule tumorali sembrerebbero favorire la diagnosi di malignità[3-5].
Malgrado le caratteristiche immunofenotipiche dell'iperplasia mesoteliale e del mesotelioma siano sovrapponibili, alcuni autori hanno dimostrato il possibile ruolo della p53, desmina, EMA e IMP-3 nel differenziare le lesioni benigne e maligne[5]. Purtroppo l'utilità di questi marcatori rimane comunque limitata e fortemente dibattuta nella comunità scientifica. Risultati promettenti sono invece stati ottenuti negli ultimi anni con l'immunoistochimica per BAP1, la cui perdita di espressione sembra essere riscontrata esclusivamente nei mesoteliomi e non nelle iperplasie mesoteliali.
Inoltre, il riscontro della delezione omozigote della proteina p16 attraverso FISH sembrerebbe una caratteristica esclusiva dei mesoteliomi, che se associata all' immunoistochimica per BAP1 potrebbe rappresentare un importante ausilio nella diagnostica differenziale delle lesioni mesoteliali[6].

Cisti da inclusione peritoneale

Caratteri generali
Rappresentano delle lesioni rare caratterizzate da una proliferazione di cellule mesoteliali reattive che si organizzano in strutture cistiche in seguito uno stimolo irritativo sulla sierosa peritoneale.
Queste cisti insorgono usualmente nel peritoneo della regione pelvica e occasionalmente possono riscontrarsi in corrispondenza della sierosa viscerale (rene, vescica, fegato, milza)[7].
Nel corso degli anni, sono stati utilizzati diversi sinonimi per denominare queste lesioni tra cui "mesotelioma benigno multicistico", "mesotelioma cistico", cisti infiammatorie del peritoneo", cisti peritoneali post-operatorie" "cisti multiloculari da inclusione. Questa moltitudine di definizioni ha creato nel tempo problemi di incomprensione tra clinici e patologi per cui, dato il comportamento biologico benigno di queste lesioni, il termine ad oggi più accettato rimane quello di "cisti da inclusione peritoneale"[7].

Anatomia patologica
All'esame macroscopico queste cisti possono essere uniloculari o multiloculari e le dimensioni variare da pochi millimetri fino a 20 cm.
All'esame microscopico si presentano rivestite da un singolo strato di cellule mesoteliali a morfologia cuboidale o piatta senza significative atipie citologiche.
I setti che separano le cisti sono costituiti da un tessuto connettivo fibrovascolare lasso; spesso si associa un infiltrato infiammatorio associate a depositi di fibrina, tessuto di granulazione ed emorragie recenti[7].
In alcuni casi l'epitelio di rivestimento può presentare delle atipie cito-nucleari associate a formazioni simil-ghiandolari, cribiformi e papillari. Queste caratteristiche morfologiche inusuali, di natura reattiva possono porre problemi di diagnosi differenziale con il mesotelioma primitivo peritoneale.

Tumore adenomatoide

Caratteri generali
I tumori adenomatoidi sono lesioni benigne di origine mesoteliale, quasi sempre a sede genitale maschile e femminile, più raramente a sede extra genitale. L' epididimo nel maschio, la parete uterina e le tube di Faloppio nelle donne rappresentano le sedi di insorgenza più frequenti di questa patologia[8]. In ogni caso sono riportati diversi casi di tumore adenomatoide a localizzazione peritoneale[9]. Questa patologia ha un decorso clinico indolente e spesso rappresenta un reperto incidentale durante interventi chirurgici eseguiti per altre patologie.

Anatomia patologica
Macroscopicamente queste lesioni sono spesso di piccole dimensioni (inferiori a 2 cm) presentano una consistenza teso-elastica, margini ben circoscritti ed un colorito biancastro.
Istologicamente il tumore adenomatoide è costituito da spazi cistici rivestiti da cellule cuboidali o piatte di derivazione mesoteliale caratterizzate da un nucleo rotondo, piccoli nucleoli e citoplasma eosinofilo[8]. Lo stroma

interposto tra gli spazi cistici può variare da mixoide a fibroso. Occasionalmente prevale una componente stromale muscolare liscia che può mascherare la natura mesoteliale della neoplasia.
I principali marcatori immunoistochimici del tumore adenomatoide sono le pan-citocheratine, il WT1 e la calretinina, che ricapitolano l'origine mesoteliale di questa lesione[8,9].

Mesotelioma papillare ben differenziato

Caratteri generali
Rappresenta una variante rara di mesotelioma caratterizzata da un decorso clinico indolente e da un overall survival significativamente migliore rispetto al mesotelioma peritoneale; solo rari casi hanno infatti mostrato un comportamento biologico aggressivo[10].
Nella serie più numerosa riportata sui mesoteliomi papillari ben differenziati del peritoneo è interessante notare come l'82% dei casi insorgeva nel sesso femminile[11]. L'età di insorgenza riportata in letteratura è variabile dai 20 ai 50 anni e la correlazione con l'esposizione all' asbesto rimane ancora da chiarire.

Anatomia patologica
Macroscopicamente il mesotelioma papillare ben differenziato si presenta sotto forma di multiple nodularità delle dimensioni inferiori ai 2 cm. Istologicamente si osservano strutture papillari costituite da un asse fibrovascolare centrale, rivestite da un singolo strato di cellule mesoteliali che non mostrano atipie citologiche e che ricordano le cellule osservate nell' iperplasia mesoteliale[10,11].
Le caratteristiche immunofenotipiche di questa lesione sono del tutto sovrapponibili a quelle osservate nel mesotelioma che rappresenta la principale diagnosi differenziale. La distinzione tra queste patologie risulta fondamentale in quanto la prognosi ed il trattamento differiscono considerevolmente.
La presenza di atipie nucleari, un pattern di crescita infiltrativo con associata reazione stromale desmoplastica, ed un incremento dell'indice mitotico sono tutte caratteristiche inusuali che devono fare sospettare la possibilità di un mesotelioma peritoneale[10,11].

Mesotelioma Multicistico

Caratteri generali
Il mesotelioma multicistico è una neoplasia benigna rara, di derivazione mesoteliale aspetto cistico multilobato, che può originare dal peritoneo sia pelvico che viscerale.
In letteratura, differenti terminologie, quali "cisti infiammatorie del peritoneo", "cisti peritoneali postoperatorie", "cisti da inclusione peritoneale multiloculare sono state usate e sono tutte riconducibili questa entità.
Si riscontra prevalentemente nel sesso femminile, in donne in età riproduttiva, e spesso decorre in maniera asintomatica, venendo diagnosticato incidentalmente nel corso di interventi chirurgici o durante indagini radiologiche.
In letteratura, differenti termini, tra cui, "mesotelioma benigno multicistico", "mesotelioma cistico", cisti infiammatorie del peritoneo", cisti peritoneali post-operatorie" "cisti multiloculari da inclusione, "cistosi peritoneale benigna papillare" e "tumore adenomatoide infiltrante", sono state utilizzate per definire la stessa entità. Attualmente, considerato il comportamento biologico benigno di queste lesioni, la comunità scientifica consigli di utilizzare il termine di "cisti da inclusione peritoneale" in modo da definire in maniera univoca queste lesioni, evitando cosi, problemi di incomprensione tra clinici e anatomopatologi[7.]

Anatomia patologica
Le caratteristiche morfologiche ed immunoistochimiche sono sovrapponibili a quanto osservato per le cisti da inclusione mesoteliale, eccetto l'aspetto macroscopico multicistico che caratterizza queste lesioni. Inoltre, come osservato prima, l'attuale tendenza è quella di considerare queste lesioni non-neoplastiche ma di natura reattiva. Pertanto, la comunità scientifica consiglia di utilizzare il termine di cisti da inclusione peritoneale, riservando il termine di mesotelioma esclusivamente per lesioni caratterizzate da una proliferazione mesoteliale con evidenti atipie citologiche, elevato numero di mitosi e con carattere infiltrativo[7].

Mesotelioma Peritoneale Maligno

Caratteri generali

Il mesotelioma peritoneale maligno, è considerato un'entità prognosticamente sfavorevole rispetto al mesotelioma pleurico con una sopravvivenza media che ammonta a 5,2 mesi[12].

Questa patologia mostra una predilezione per il sesso maschile con un rapporto M: F pari a 2:1; insorge prevalentemente in soggetti anziani anche se sporadici casi sono riportati nei bambini e negli adolescenti[12].

La sintomatologia del mesotelioma peritoneale è aspecifica e spesso i pazienti lamentano dolore addominale, disturbi digestivi e perdita di peso.

Sulla base studi clinici pubblicati in letteratura che spesso si basano su un numero esiguo di pazienti, emerge una scarsa efficacia terapeutica della chemioterapia sistemica che, anche con le combinazioni farmacologiche, presenta percentuali di risposte inferiori al 30%, con poche remissioni complete e modeste sopravvivenze mediane[12-14].

Anche l'approccio chirurgico dei mesoteliomi peritoneali, presenta parecchie limitazioni dato che questa patologia presenta spesso un coinvolgimento esteso delle sierose associato ad ascite neoplastica già al momento della prima osservazione, vanificando cosi la possibilità di una radicalità chirurgica[12-14].

Sebbene il mesotelioma sia strettamente correlato all'esposizione all'asbesto, diversi studi hanno evidenziato come le condizioni che determinano un'infiammazione cronica sulle superfici sierose possano determinare l'insorgenza di mesoteliomi non asbesto correlate. In particolare, uno studio recente ha evidenziato una stretta associazione tra la storia clinica di endometriosi e l'insorgenza di mesoteliomi peritoneali nel sesso femminile[15].

Anatomia patologica

All'esame macroscopico, il mesotelioma peritoneale può presentarsi sotto forma di un ispessimento diffuso della superficie peritoneale, o come noduli o placche localizzate sulla superficie dei visceri.

Le caratteristiche istologiche sono sovrapponibili a quelle riscontrate nei mesoteliomi pleurici. Si riconoscono infatti tre principali sottotipi: epitelioide, sarcomatoide e bifasico[3,5]. Tuttavia, a differenza delle forme pleuriche, gli istotipi sarcomatoidi e bifasici sono molto più rari al punto che la presenza di una significativa differenziazione sarcomatoide non è al momento riconosciuta nella attuale classificazione delle patologie del tratto gastro-intestinale dell'organizzazione mondiale della sanità (WHO)[16].

Pertanto, il mesotelioma peritoneale presenta prevalentemente una morfologia epitelioide. All'interno di questa categoria sono descritti diversi pattern di crescita. In particolare, il pattern solido sembra essere il più frequente seguito dai pattern micropapillare, papillare e tubulo-papillare. Più raramente descritti sono i pattern tubulare, trabecolare e pleomorfo[16,17].

Raramente il mesotelioma peritoneale può essere caratterizzato da aggregati di cellule poligonali con abbondante citoplasma eosinofilo e nucleoli eosinofili prominenti. Questa variante di mesotelioma viene definite "deciduoide" data la stretta somiglianza con la decidua ectopica ed è caratterizzata da un decorso rapidamente fatale[18].

Diversi studi pubblicati in letteratura hanno cercato di evidenziare i possibili parametri istopatologici predittivi di sopravvivenza e di risposta al trattamento. I principali fattori prognostici predittivi nel mesotelioma peritoneale sembrano essere il grado nucleare, l'attività mitotica, la perdita di espressione di p16, l'infiltrato infiammatorio, la reazione desmoplastica, la profondità di infiltrazione peritoneale e l'invasione linfovascolare[16,17].

Uno studio recente ha inoltre evidenziato una correlazione tra overall survival e pattern di crescita nei mesoteliomi peritoneali. In particolare, da questo studio emerge che il pattern di crescita solido e l'indice mitotico superiore a 5 mitosi/50 HPF sembrerebbero essere correlati a un overall survival peggiore[16].

Alcuni autori hanno inoltre sottolineato l'importante ruolo del Ki67 come fattore prognostico nel mesotelioma peritoneale. In particolare, un'elevata espressione di Ki67 sembrerebbe correlare con una prognosi sfavorevole a prescindere da tutte le altre variabili clinico-patologiche, assumendo cosi il ruolo di fattore prognostico indipendente[19].

Immunoistochimica e diagnosi differenziale

Il mesotelioma peritoneale entra in diagnosi differenziale con tutte le condizioni neoplastiche che determinano un quadro di carcinosi peritoneale, in particolare le neoplasie ovariche, del tratto gastroenterico, del pancreas e raramente della mammella possono simulare morfologicamente l'aspetto del mesotelioma[3,5]. Pertanto il pannello immunoistochimico da utilizzare risulta variabile in base al sospetto clinico e morfologico.

Per quanto riguarda la distinzione tra mesotelioma e carcinoma sieroso (ovario o primitivo peritoneale), la positività immunoistochimica per PAX8, Estrogeni, BER-EP4, MOC-31 e claudina 4 supportano fortemente l'origine ovarica o comunque mulleriana della neoplasia e solo in rari casi possono risultare positive nei mesoteliomi[3,5]. La calretinina rimane invece l'unico marcatore di derivazione mesoteliale affidabile in quanto le cheratine 5/6, il WT1 e il D2-40 risultano spesso positive anche nei carcinomi di derivazione mulleriana[3,5,20].
Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra mesotelioma e adenocarcinoma di origine dal tratto gastroenterico o bilio-pancreatico, i marcatori più affidabili per escludere la natura mesoteliale della neoplasia sono Claudina 4, MOC31, BER-EP4, CEA e CDX-2, in quanto solo raramente risultano positivi nei mesoteliomi. In questo contesto inoltre, I seguenti marcatori mesoteliali possono risultare utili in quanto risultano sempre negative negli adenocarcinomi di derivazione non mulleriana: Calretinina, WT1, D2-40 e cheratine 5/6[3,5].

1.2 Lesioni del Sistema Mulleriano secondari

Endometriosi

Caratteri generali
L' endometriosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) in sede eterotopica e cioè al di fuori dalla cavità uterina. Rappresenta una delle patologie ginecologiche più frequenti e si riscontra prevalentemente nelle donne in età riproduttiva[21].
L' endometriosi si riscontra prevalentemente negli organi pelvici dove è associata a dolore pelvico cronico non correlato al ciclo mestruale. Altri sintomi frequenti sono rappresentati d dismenorrea, dispareunia, infertilità e cicli mestruali irregolari[22]. La diagnosi si basa sull' identificazione delle lesioni endometriosiche attraverso una biopsia durante un intervento in laparoscopia o laparotomia.
Le precise cause di endometriosi sono poco chiare. Esistono, tuttavia, diverse teorie che cercano di spiegare come possa insorgere la malattia endometriosica[21,22]. Le principali sono rappresentate dalla teoria della mestruazione retrograda, teoria metaplasica, teoria della disseminazione per via linfatica ed ematica, teoria dell'impianto iatrogeno e teoria ormonale.

Anatomia patologica
Macroscopicamente l'endometriosi si presenta sotto forma di lesioni cistiche o nodulari di colore rosso-scuro, localizzate sulla superficie degli organi pelvici e peritoneali; in alcuni casi le lesioni endometriosiche assumono un colore biancastro, spesso associato alla formazione di aderenze[23].
Istologicamente, l'endometriosi è caratterizzata dalla presenza di:
1) Ghiandole endometriali ectopiche rivestite da un epitelio colonnare pseudostratificato che possono mostrare le stesse variazioni correlate al ciclo riscontrate nelle ghiandole della cavità uterina (inattive, proliferative, secretive o iperplastiche)[24].
2) Stroma endometriale. Istologicamente lo stroma ectopico ricapitola le modificazioni stromali endometriali della fase proliferativa del ciclo e presenta un diffusa positività immunoistochimica per CD10. La presenza di una rete di piccole arteriole, spesso ingorgate da eritrociti, associata a riscontro di stravasi ematici, rappresenta un importante ausilio diagnostico per la natura endometriosica di queste lesioni[24].
3) Depositi di emosiderina, spesso fagocitati dai macrofagi, ma anche ne contesto dello stroma e delle cellule ghiandolari endometriosiche[24].
Purtroppo il riscontro di questa triade diagnostica non è sempre costante dato che le ghiandole endometriali e lo stroma sono spesso oscurati dalla presenza di emorragie, istiociti e siderofagi. In questi casi la conferma istologia di endometriosi può non essere possibile e la diagnosi di endometriosi può essere solamente sospettata.
Inoltre, alcune forme di endometriosi sono caratterizzate dalla presenza esclusiva di stroma endometriale in assenza di strutture ghiandolari, questa condizione viene definita "endometriosi stromale"[24].
L' endometriosi può essere considerata superficiale se i focolai endometriosici infiltrano per una profondità inferiore a 5 mm la superficie peritoneale. Se invece, i focolai si estendono per una profondità superiore a 5 mm, si parla di endometriosi profonda[25].

Questa distinzione è clinicamente rilevante in quanto i foci di endometriosi profonda possono simulare una neoplasia, possono non essere evidenziati durante un'esplorazione chirurgica o possono essere incompletamente escissi, determinando così l'insorgenza di recidive[25].

Tumori sierosi

Caratteri generali

I tumori sierosi primitivi del peritoneo comprendono il tumore sieroso borderline e il carcinoma sieroso di alto grado. La patogenesi di queste neoplasie è ancora molto dibattuta nella comunità scientifica e l'ipotesi più accreditata è che queste lesioni originino da focolai peritoneali di endometriosi o endosalpingosi[26].
Inoltre, secondo diversi autori, una buona parte dei carcinomi sierosi ritenuti primitivi del peritoneo origina in realtà da focolai di carcinoma sieroso intraepiteliale di derivazione tubarica/fimbrica[26,27].
L' età media di insorgenza dei tumori sierosi borderline peritoneali è pari a 32 anni mentre è significativamente più alta (62 anni) per i carcinomi sierosi di alto grado. La sintomatologia clinica di queste lesioni comprende dolore, distensione addominale ed ostruzione intestinale, sintomi generalmente correlate alla presenza di voluminose masse localizzate nella regione addominale o pelvica[26-28].

Anatomia patologica

Secondo l'attuale classificazione dell'organizzazione mondiale della sanità, similarmente alle neoplasie ovariche, bisogna distinguere tra tumore sieroso borderline e carcinoma sieroso, che viene ulteriormente distinto in carcinoma di basso grado e di alto grado[29].
I tumori borderline presentano le stesse caratteristiche morfologiche dalla controparte ovarica potendo ricapitolare l'aspetto degli impianti epiteliali non invasivi o degli impianti desmoplastici osservati in associazione ai tumori borderline ovarici. La diagnosi di tumore sieroso borderline peritoneale risulta appropriata solo quando entrambe le ovaie sono libere da malattia o solo minimamente interessate[30,31].
La prognosi di queste lesioni risulta estremamente favorevole anche nel caso di un trattamento di tipo conservativo.
I carcinomi sierosi di basso grado ricapitolano morfologicamente gli impianti invasivi associati ai tumori sierosi borderline. Istologicamente si osserva una proliferazione di piccoli nidi solidi e di strutture micropapillari con un basso grado nucleare (G1-G2) che mostrano un atteggiamento infiltrativo nei confronti delle strutture circostanti e degli spazi linfatici[30-32].
I carcinomi sierosi di alto grado sono molto più frequenti rispetto alle forme di basso grado e presentano una morfologia ed un comportamento biologico sovrapponibile alla controparte ovarica. Si osserva infatti una proliferazione di strutture papillari e solide con architettura complessa, elevato pleomorfismo e atipie cito nucleari associate ad un elevato indice mitotico[29-32]. Per diagnosticare un carcinoma sieroso primitivo del peritoneo è necessario che entrambe le ovaie e le tube siano macroscopicamente e microscopicamente indenni o, in alternativa, viene accettata l'infiltrazione superficiale della superficie ovarica e la presenza di piccoli noduli intraparenchimali con un'estensione inferiore a 5mm[29-32].

Leiomiomatosi diffusa peritoneale

La leiomiomatosi peritoneale disseminata è una patologia rara, ormono-dipendente, che si manifesta in forma di numerosi noduli, per lo più di piccole dimensioni, localizzati a livello del peritoneo pelvico e addominale[33,34]. Tali noduli sono costituiti istologicamente da una proliferazione di cellule muscolari lisce senza atipie e con n basso indice mitotico[33,34]. Secondo l'ipotesi patogenetica più accreditata, questa patologia origina da una trasformazione metaplastica in senso muscolare liscio delle cellule sub-mesoteliali.
Colpisce prevalentemente le donne in età riproduttiva o peri-menopausale e si riscontra soprattutto in gravidanza e nel periodo post-parto. La fine della gravidanza o la sospensione del trattamento ormonale possono comportare la regressione delle neoformazioni[33,34]. Questa patologia è sempre benigna, anche se sono riportati eccezionali casi di trasformazione in leiomiosarcomi. La diagnosi differenziale si pone, con altri a differenziazione muscolare liscia, come i leiomiomi parassiti, la leiomiomatosi intravenosa, il leiomioma benigno metastatizzante, il GIST extragastrointestinale, e il leiomiosarcoma.

1.3 Tumori metastatici

Pseudomixoma peritoneale

Caratteri generali

Lo pseudomixoma peritonei (PMP) è una rara forma di carcinosi peritoneale caratterizzata da abbondante quantità di materiale mucinoso extracellulare e dalla presenza di impianti peritoneali. Origina nella quasi totalità dei casi da un tumore mucinoso primitivo appendicolare ed è caratterizzato da una lenta ma continua progressione neoplastica loco-regionale fino all'exitus causato dall'azione meccanica della mucina[35].

Una caratteristica peculiare del PMP è il fenomeno della "redistribuzione". Il muco e le cellule in esso contenute seguono infatti il normale flusso del liquido peritoneale e sono ridistribuite nella cavità peritoneale attraverso il sistema linfatico. Di conseguenza, il tumore, tende a risparmiare le anse mobili del piccolo intestino e si accumula in altri siti tra cui pelvi, docce parietocoliche, omento e capsula epatica. Successivamente, in seguito al riassorbimento del muco le cellule tumorali tenderanno a concentrarsi formando degli aggregati solidi[35-37].

La gran parte dei clinici utilizza il termine di Pseudomixoma per riferirsi a una molteplicità di neoplasie accomunate da un esteso accumulo di muco in addome ed in pelvi. In realtà, malgrado non esista una linea comune riguardo la terminologia da utilizzare, si tende oggi a considerare nello spettro dello Pseudomixoma peritoneale tutte le neoplasie epiteliali muco-secernenti a partenza dall'appendice[38-39]. Il termine psuedomixoma non è un termine usato dai patologi. Infatti in anatomia patologica si utilizzano le seguenti categorie diagnostiche principali:

- Mucina Acellulata: casi caratterizzati dalla presenza di mucina, in assenza di cellule epiteliali, Le principali linee guida raccomandano una diagnosi descrittiva in cui il patologo deve anche specificare se la mucina è localizzata nelle vicinanze dell'organo di origine o distante da esso (es. distante dalla fossa iliaca destra in caso di carcinoma dell'appendice)[38].
- Carcinoma Mucinoso Peritoneale di Basso Grado o Adenomucinosi Peritoneale Disseminata (DPAM): forma a bassa aggressività che origina generalmente da un adenoma di basso grado appendicolare. Il quadro microscopico è caratterizzato dalla presenza di laghi di mucina associati alla presenza di vasi iperemici e flogosi cronica. Il requisito diagnostico fondamentale per la diagnosi rimane comunque la presenza di cellule epiteliali ghiandolari neoplastiche. Queste forme sono caratterizzate da una bassa cellularità (<10%), presentano una morfologia blanda e non mostrano aspetti di infiltrazione[38-39].
- Carcinoma Mucinoso Peritoneale di Alto Grado o Carcinosi Peritoneale Mucinosa (PMCA). Istologicamente, si osservano laghi di mucina con un elevata percentuale di cellule neoplastiche caratterizzate da atipie citologiche di grado moderato/severo.
- Carcinoma Mucinoso Peritoneale di Alto Grado con cellule ad anello con castone o Carcinosi Peritoneale Mucinosa con cellule ad anello con castone (PMCA-S): rappresenta la categoria prognosticamente più sfavorevole, caratterizzata dal riscontro di cellule ad anello con castone.

In linea teorica anche il riscontro di pochissimi elementi neoplastici con queste caratteristiche morfologiche basta per fare rientrare una lesione dentro questa categoria. Tuttavia, i dati in letteratura sono discordanti. Gli studi più recenti suggeriscono di considerare tali solo le lesioni in cui le cellule ad anello con castone presentano un atteggiamento infiltrativo nei confronti dei tessuti circostanti escludendo pertanto le neoplasie in cui le cellule neoplastiche "galleggiano" all' interno di laghi di mucina [38-40].

La maggior parte degli autori ritiene che queste forme originano dalla rottura di una neoplasia mucinosa appendicolare con conseguente deposito di mucina e di epitelio neoplastico nella cavità peritoneale. Si tratta di adenocarcinomi mucinosi dell'appendice che vengono ulteriormente suddivisi in forme di alto e basso grado[38-39].

In una piccola percentuale di casi (5-7%) il Pseudomixoma Peritonei origina da una neoplasia ad origine ovarica, peritoneale o dal tratto gastroenterico (colon, pancreas, vie biliari)[40].

Metastasi peritoneali

Caratteri generali

Le lesioni metastatiche localizzate al peritoneo originano più frequentemente da neoplasie ovariche o del tratto gastroenterico (colon, pancreas, stomaco, vie biliari). Meno frequentemente le metastasi peritoneali possono derivare da patologie extra-addominali quali il melanoma e carcinomi della mammella e del polmone[41]. Nella

maggior parte dei casi la diagnosi di malattia metastatica è semplice in quanto correlata da un quadro clinico e radiologico suggestivo per la primitività. In alcuni casi risulta invece difficile distinguere una lesione metastatica da un carcinoma primitivo peritoneale o ovarico. Queste patologie presentano una prognosi infausta e la maggior parte dei trattamenti chirurgici e farmacologici hanno uno scopo puramente palliativo[41].
La disseminazione intraperitoneale delle cellule neoplastiche può avvenire avviene attraverso diversi meccanismi, i principali sono rappresentati dalla diffusione intraperitoneale per contiguità, diffusione ematogena, disseminazione linfatica e diffusione iatrogena durante interventi chirurgici o procedure bioptiche[41,42].

Anatomia patologica
All'esame macroscopico le metastasi peritoneali si presentano sotto forma di noduli neoplastici localizzati sulla superficie peritoneale. Come conseguenza della crescita progressiva del tumore, lo stroma circostante sviluppa una reazione fibrotico-desmoplastica che determina un progressivo rimaneggiamento del grasso omentale che viene sostituito da tessuto fibroso e cellule neoplastiche determinando l'aspetto macroscopico definito "omental cake"[43,44]. La diffusione trans-peritoneale delle cellule neoplastiche può inoltre interessare bilteralmente le ovaie andando a configurare il quadro definito "Tumore di Krukemberg". L'aspetto microscopico delle metastasi peritoneali è sicuramente variabile e dipende dalle caratteristiche morfologiche del tumore primitivo. In ogni caso, uno dei quadri microscopici più frequenti è caratterizzato dal riscontro di abbondante mucina associato alla presenza di cellule ad anello con castone.
I carcinomi metastatici possono inoltre presentare delle caratteristiche morfologiche sovrapponibili a quelle del mesotelioma per cui, in questi casi, l'immunoistochimica assume un ruolo fondamentale per la diagnosi differenziale.
La diagnosi delle metastasi peritoneali è finalizzata in primo luogo alla caratterizzazione morfologica della neoplasia e alla definizione della sua origine o primitività e si può basare su materiale citologico e/o istologico. I campioni citologici derivano frequentemente da liquido peritoneale di paracentesi o di lavaggio. I preparati citologici possono essere allestiti per striscio, per cito-centrifugazione, su stato sottile ("thin prep") o anche su cito-inclusi in paraffina ("cell block")[45,46]. L'esame citologico consente sicuramente di riconoscere la presenza di cellule neoplastiche e di definirne le caratteristiche cito-morfologiche che, a loro volta, possono essere suggestive di un certo istotipo, ma generalmente non è possibile definire con certezza la primitività della neoplasia. La sensibilità e la specificità diagnostica dell'esame citologico aumentano considerevolmente al momento in cui si possano effettuare indagini immunoistochimiche. Per tale motivo, qualora il materiale lo consenta, l'allestimento di citoinclusi in paraffina, attraverso la tecnica del cell-block, permette di ottenere multiple sezioni di tessuto su è possibile effettuare l'immunoistochimica[45,46].

Per quanto riguarda i campioni bioptici, effettuati in corso di interventi in laparoscopia o in laparotomia, l'esame istologico può fornire già di per sé informazioni essenziali sulle caratteristiche morfologiche della neoplasia e sul suo grado di differenziazione, ma in genere deve essere integrato con uno studio immunoistochimico al fine di definire la primitività della neoplasia.
L' approccio immunoistochimico per la caratterizzazione delle metastasi peritoneali si può basare inizialmente sulla valutazione dell'espressione della citocheratina 7 e della citocheratina 20.
Un "pattern" citocheratina 7+/citocheratina 20- è infatti indicativo di una possibile primitività polmonare, mammaria, bilio-pancreatica o uterina (endometrio). Al contrario, un "pattern" citocheratina 20+/citocheratina 7- è caratteristico delle neoplasie del colon-retto, mentre la co-espressione di citocheratina7 e citocheratina 20 si osserva nelle neoplasie del tratto bilio-pancreatico e dell'apparato urinario[47,48]. Ulteriori marcatori in grado di correlare con le diverse origini o primitività sono rappresentati dal CDX2 per le neoplasie del tratto gastro-enterico, TTF1 per le neoplasie tiroidee e l'adenocarcinoma polmonare, PSA per le neoplasie della prostata, WT1 e CA125 per le neoplasie ovariche, mammoglobina e GCDFP-15 per le neoplasie della mammella, i recettori di estrogeno e progesterone (ER e PR) per le neoplasie mammarie e dell'apparato genitale femminile, e CD56/NCAM, NSE, cromogranina e sinaptofisina per i tumori neuroendocrini[47,48].
Bisogna inoltre ricordare l'utilità della calretinina nella diagnosi del mesotelioma, del CD45 (e degli altri marcatori linfoidi) nella diagnosi delle neoplasie di interesse ematologico, della proteina S-100 e dei marcatori melanoma-associati (HMB45, MART1) nella diagnosi del melanoma metastatico.

Carcinosi di origine gastrica

Il carcinoma gastrico è caratterizzato da un'invasione linfatica precoce e da una frequente diffusione ematica che ne condizionano la prognosi. Frequente è anche la diffusione per via celomatica: essa si riscontra, in misura micro o macroscopica nel 40-60% dei pazienti stadio II e III[49]. La carcinosi peritoneale è riconosciuta come fattore prognostico indipendente nel carcinoma gastrico e si manifesta clinicamente con ascite, ostruzione intestinale, perforazione e uropatia ostruttiva[49].

Anatomia patologica

La Classificazione WHO del carcinoma gastrico comprende i seguenti istotipi: carcinoma tubulare, carcinoma papillare, carcinoma mucinoso, carcinoma scarsamente coesivo e carcinoma a cellule ad anello con castone. Oltre a questi istotipi, sono stati descritti carcinomi misti esocrino-endocrini, carcinomi a cellule parietali, carcinomi embrionali e corio-carcinomi, tutti di eccezionale rarità[50].

La Classificazione di Lauren distingue 2 tipi principali di carcinoma, di tipo "intestinale", di tipo "diffuso e "misto". Sebbene questa classificazione sia ormai datata, essa rimane comunque attuale sulla scorta di dati epidemiologici che hanno evidenziato una maggiore prevalenza delle forme "tipo intestinale" nelle regioni ad elevata incidenza di carcinoma gastrico e da una tendenza prevalente alla diffusione metastatica epatica, mentre il tipo "diffuso" diffonde preferenzialmente per via peritoneale (compreso tumore Krukenberg)[49,50].

Il profilo immunoistochimico del carcinoma gastrico, comune a tutte le varianti istopatologiche è caratterizzato da una positività per Citocheratine 7 e 20, CDX2, Villina, MUC5AC. Inoltre, una buona percentuale di carcinomi gastrici presenta una positività, spesso debole per i recettori estro-progestinici. Pertanto, in presenza di un tumore metastatico che presenta una debole espressione di estrogeni e progesterone, bisogna comunque considerare la possibilità di un'origine gastrica. Inoltre, bisogna ricordare che la valutazione immunoistochimica di Her-2 risulta oggi fondamentale, specialmente per la malattia localmente avanzata e metastatica in quanto è stato approvato l'utilizzo di Trastuzumab nel carcinoma gastrico[50,51].

Carcinosi di origine colo-rettale

Il peritoneo rappresenta dopo il fegato la sede metastatica più frequente del carcinoma del colon. Malgrado i progressi nella diagnostica precoce di questa patologia, attualmente, circa il 4-7% dei pazienti con carcinoma del colon si presenta al momento della diagnosi con disseminazione peritoneale[52]. La sintomatologia è spesso aspecifica e molto variabile, comprendendo dolore addominale, astenia, ascite e ostruzione intestinale.

In presenza di ascite, un esame citologico del liquido peritoneale può rappresentare un valido strumento diagnostico per questi pazienti.

Anatomia patologica

La maggior parte delle neoplasie maligne epiteliali del colon retto è rappresentata da adenocarcinomi moderatamente differenziati costituiti da ghiandole di dimensioni variabili con associata reazione desmoplastica dello stroma. Il lume ghiandolare contiene solitamente materiale mucoide addensato con associati detriti nucleari e cellulari (necrosi sporca), elemento caratteristico che si riscontra anche nelle forme metastatiche[53]. Oltre alle forme moderatamente e scarsamente differenziate, le principali varianti istologiche di adenocarcinoma del colon associate a carcinosi peritoneale sono rappresentate da:

- carcinoma mucinoso: caratterizzato da una quota di mucine extracellulari superiore al 50% dell'intera neoplasia. Questa variante si presenta spesso in stadio avanzato, predilige il colon destro e i soggetti giovani e si associa spesso ad instabilità dei microsatelliti.
- Carcinoma a cellule ad anello con castone: costituito da più del 50% di cellule ad anello con castone dove il muco intracellulare comprime il nucleo alla periferia della cellula. Questo carcinoma presenta una crescita di tipo infiltrativo e si manifesta in stadio avanzato.
- Carcinoma neuroendocrino a piccole cellule: istologicamente simile all'analoga neoplasia polmonare, è costituito da cellule di piccola taglia, con scarso citoplasma, e mostra una differenziazione neuroendocrina.

Per quanto riguarda il profilo immunoistochimico, la maggioranza dei carcinomi del colon-retto presenta una diffusa positività per citocheratina 20 e risulta negativo per citocheratina 7. Altri marcatori positivi in queste neoplasie sono rappresentati da CDX2, CEA, CA19-9 e CA-125 (53).

Carcinosi di origine dalle vie pancreatico-biliari

Le forme di carcinosi peritoneale ad origine dal sistema bilio-pancreatico sono principalmente attribuibili ai carcinomi delle vie biliari ed in particolare dal colangiocarcinoma e ai tumori del pancreas esocrino.
Per quanto riguarda il pancreas esocrino, l'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 2% di tutti i nuovi casi di neoplasie e la quarta causa di morte per cancro. Il rischio è più elevato negli uomini e il picco di incidenza si dimostra tra la settima e l'ottava decade di vita. La sede di insorgenza più comune è rappresentata dalla testa del pancreas dove si localizzano il 60-70% di tutte le neoplasie pancreatiche, seguite dal corpo della ghiandola (15%) e infine dai tumori della coda per circa il 10% dei casi[54].
I colangiocarcinomi sono tumori rari che rappresentano meno del 10% delle neoplasie del distretto epatobiliare e circa il 2% di tutti i tumori. L'incidenza stimata è di circa 1 caso /100.000 abitanti con una leggera prevalenza per il sesso maschile e un picco di incidenza nei pazienti ultrasessantacinquenni. I colangiocarcinomi possono insorgere in qualunque sede del sistema biliare, quelli più frequenti si trovano in sede perilare (50-65%), e nel caso in cui coinvolgono la biforcazione del dotto epatico sono chiamati tumori di Klatskin, a questi si associano i tumori distali (20-30%) e quelli intraepatici (10%)[55].

Anatomia patologica
Il 90% dei carcinomi del pancreas esocrino è rappresentato dall'adenocarcinoma duttale, sebbene il sistema duttale costituisca solo una piccola parte del parenchima pancreatico, mentre, solo il 10%, è costituito dagli adenocarcinomi acinari. Le caratteristiche istopatologiche principali degli adenocarcinomi pancreatici sono rappresentate da: presenza di strutture simil-duttali infiltranti, estesa reazione stromale desmoplastica, presenza di invasione perineurale[54].
Istologicamente più del 95% dei colangiocarcinomi è rappresentato da adenocarcinomi, per la maggior parte scarsamente differenziati; nel caso di tumori a partenza dalle vie biliari extraepatiche, le forme indifferenziate costituiscono circa l'80%, mentre le forme papillari (10%) sono le più frequenti tra le forme differenziate, seguite dalla varietà mucinosa e da quella squamosa[55]. Il colangiocarcinoma intraepatico è spesso diagnosticato in fase tardiva e i tumori che interessano la confluenza hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli più distali e alla diagnosi già il 15-30% dei soggetti presenta lesioni ripetitive peritoneali e intraepatiche. I colangiocarcinomi delle vie biliari extraepatiche sono caratterizzati da una lenta evoluzione e la progressione avviene per invasione locale e diffusione per continuità e contiguità alle strutture vascolari e parenchimali vicine[55].
Per quanto riguarda il profilo immunfenotipico, l'adenocarcinoma pancreatico è caratterizzato da una positività diffusa per citocheratina 7, mentre la citocheratina 20 è solitamente negativa o solo debolmente espressa[54,56].
Questo pattern di espressione risulta utile ai fini della diagnostica differenziale in quanto, le forme acinari e neuroendocrine ad origine pancreatica non esprimono la citocheratina 7 e, inoltre, gli adenocarcinomi del colon presentano una forte espressione di citocheratina 7 ma sono negativi per citocheratina 20[54,56].
Inoltre, un importante ausilio diagnostico per i carcinomi pancreatici, soprattutto in fase metastatica, è rappresentato dalla perdita di colorazione immunoistochimica per SMAD4 che risulta fortemente suggestiva per l'origine pancreatica di un carcinoma.
I carcinomi ad origine dalle vie biliari presentano caratteristiche immunofenotipiche oltre che morfologiche, sovrapponibili ai carcinomi del pancreas. Infatti spesso queste neoplasie vengono classificate come ad origine "pancreatico-biliare". Queste neoplasie sono solitamente positive per citocheratina 7 e citocheratina 20[55,56]. In ogni caso, i carcinomi delle vie biliari intraepatiche sono usualmente negativi per citochertina 20. Altri marcatori positivi dei tumori delle vie biliari sono rappresentati da MUC1, CEA, MUC5AC, CA 19-9, e EGFR[54,56].

Bibliografia

1 Churg A, Cagle PT, Roggli VL. Tumors of the Serosal Membranes. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2006. Atlas of Tumor Pathology; 4th series, fascicle 10.
2 Geyer SJ. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. Cancer Cytopathol. 2010 Aug 25;118(4):225; author reply 225.
3 Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, Attanoos R, Beasley MB, Borczuk AC, Butnor K, Cagle PT, Chirieac LR, Churg A, Dacic S, Fraire A, Galateau-Salle F, Gibbs A, Gown A, Hammar S, Litzky L, Marchevsky AM, Nicholson AG, Roggli V, Travis WD, Wick M; International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2013;137:647-67.
4 Selvaggi SM, Migdal S. Cytologic features of atypical mesothelial cells in peritoneal dialysis fluid. Diagn Cytopathol. 1990;6:22-6.
5 Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, Allen TC, Attanoos RL, Beasley MB, Butnor KJ, Chirieac LR, Churg AM, Dacic S, Galateau-Sallé F, Gibbs A, Gown AM, Krausz T, Litzky LA, Marchevsky A, Nicholson AG, Roggli VL, Sharma AK, Travis WD, Walts AE, Wick MR. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2018 Jan;142:89-108.
6 Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, Sato A, Tsujimura T, Kawahara K, Iwasaki A, Okamoto T, Oda Y, Honda H, Nabeshima K. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. Pathol Int. 2016;66:563-570.
7 Rapisarda AMC, Cianci A, Caruso S, Vitale SG, Valenti G, Piombino E, Cianci S. Benign multicystic mesothelioma and peritoneal inclusion cysts: are they the same clinical and histopathological entities? A systematic review to find an evidence-based management. Arch Gynecol Obstet. 2018 Jun;297:1353-1375.
8 Sangoi AR, McKenney JK, Schwartz EJ, Rouse RV, Longacre TA. Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: a clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases. Mod Pathol. 2009 Sep;22:1228-35.
9 Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. Am J Surg Pathol. 1995 Oct;19:1124-37.
10 Saha A, Mandal PK, Manna A, Khan K, Pal S. Well differentiated papillary mesothelioma of abdomen- a rare case with diagnostic dilemma. J Lab Physicians. 2018;10:248-250.
11 Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, Silva EG. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: a clinicopathologic study of 26 cases. Am J Surg Pathol. 2012;36:117-27.
12 García-Fadrique A, Mehta A, Mohamed F, Dayal S, Cecil T, Moran BJ. Clinical presentation, diagnosis, classification and management of peritoneal mesothelioma: a review. J Gastrointest Oncol. 2017;8:915-924.
13 Verma V, Sleightholm RL, Rusthoven CG, Koshy M, Sher DJ, Grover S, Simone CB 2nd. Malignant Peritoneal Mesothelioma: National Practice Patterns, Outcomes, and Predictors of Survival. Ann Surg Oncol. 2018 Jul;25:2018-2026.
14 Naffouje SA, Tulla KA, Salti GI. The impact of chemotherapy and its timing on survival in malignant peritoneal mesothelioma treated with complete debulking. Med Oncol. 2018 Apr 12;35:69.
15 Butnor KJ, Rueckert J, Pavlisko EN, Sporn TA, Roggli VL. Malignant peritoneal mesothelioma in patients with endometriosis. J Clin Pathol. 2018 23. pii: jclinpath-2018-205099.
16 Hartman DJ, Borczuk A, Dacic S, Krasinskas A. Reproducibility for histologic parameters in peritoneal mesothelioma. Hum Pathol. 2017;67:54-59.
17 Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, Chabot JA, Taub RN, Mogal A, Pingpank J, Bartlett D, Dacic S. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. Histopathology. 2016;68:729-37.
18 Dominiak N, Graybill W, Gunning W 3rd, Richardson MS, Spruill LS. Peritoneal Deciduoid Mesothelioma: An Unusual Presentation Complicating an Already Challenging Diagnosis. Int J Surg Pathol. 2017;25(4):352-356.
19 Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, Baratti D, Deraco M. The Role of Ki-67 and Pre-cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Ann Surg Oncol. 2016;23:1468-73.
20 Portugal R, Oliva E. Calretinin: diagnostic utility in the female genital tract. Adv Anat Pathol. 2009;16(2):118–124.
21 Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis - morphology, clinical presentations and molecular pathology. J Lab Physicians. 2010;2:1-9.
22 Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, Fedele L. Endometriosis: pathogenesis and treatment. Nat Rev Endocrinol. 2014;10:261-75.

23 Foti PV, Farina R, Palmucci S, Vizzini IAA, Libertini N, Coronella M, Spadola S, Caltabiano R, Iraci M, Basile A, Milone P, Cianci A, Ettorre GC. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. Insights Imaging. 2018;9:149-172.
24 Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. Adv Anat Pathol. 2007 Jul;14(4):241-60.
25 Tang X, Ling R, Gong J, Mei D, Luo Y, Li M, Xu J, Ma L. Deep infiltrating endometriosis MR imaging with surgical correlation. Quant Imaging Med Surg. 2018 ;8:187-195.
26 Bell DA, Scully RE. Serous borderline tumors of the peritoneum. Am J Surg Pathol. 1990;14:230-9.
27 Minig L, Cabrera S, Oliver R, Couso A, Rubio MJ, Iacoponi S, Martin-Salamanca MB, Carballo-Rastrilla S, Cádenas-Rebollo JM, García-Garcia A, Gil-Ibáñez B, Juan-Fita MJ, Patrono MG. Pathology findings and clinical outcomes after riskreduction salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: a multicenter Spanish study. Clin Transl Oncol. 2018 Apr 5. [Epub ahead of print].
28 Komiyama S, Nishijima Y, Kondo H, Nomura H, Yamaguchi S, Futagami M, Arai H, Yokoyama Y, Suzuki N, Mikami M, Kubushiro K, Aoki D, Udagawa Y, Nishimura R. Multicenter Clinicopathological Study of High-Grade Serous Carcinoma Presenting as Primary Peritoneal Carcinoma. Int J Gynecol Cancer. 2018;28:657-665.
29 Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, Kurzeder C, Mustea A, Wimberger P, Hauptmann S, Sehouli J. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. Arch Gynecol Obstet. 2016;293:695-700.
30 Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, Austin MB. Serous surface papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III-IV ovarian serous carcinoma. Am J Surg Pathol. 1988;12:827–834.
31 Mulhollan TJ, Silva EG, Tornos C, Guerrieri C, Fromm GL, Gershenson D. Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma. Int J Gynecol Pathol. 1994;13:120–126.
32 Kim JW, Lee HS, Shin KS, Gam YH, Baik KD. Primary peritoneal serous papillary carcinoma presenting as a large mesenteric mass mistaken for ovarian cancer: a case of primary peritoneal carcinoma. Obstet Gynecol Sci. 2015;58:246-50.
33 Gaichies L, Fabre-Monplaisir L, Fauvet R, Alves A, Mulliri A. Leiomyomatosis peritonealisis disseminata: Two unusual cases with literature review. J Gynecol Obstet Hum Reprod. 2018;47:89-94.
34 Toriyama A, Ishida M, Amano T, Nakagawa T, Kaku S, Iwai M, Yoshida K, Kagotani A, Takahashi K, Murakami T, Okabe H. Leiomyomatosis peritonealis disseminata coexisting with endometriosis within the same lesions: a case report with review of the literature. Int J Clin Exp Pathol. 2013 Nov 15;6:2949-54.
35 Carr NJ. Current concepts in pseudomyxoma peritonei. Ann Pathol. 2014;34:9-13.
36 Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. Int J Hyperthermia. 2017;33:511-519.
37 Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. Ann Surg. 1994;219:109-11.
38 Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, Sobin LH, Sugarbaker PH, González-Moreno S, Taflampas P, Chapman S, Moran BJ; Peritoneal Surface Oncology Group International. A Consensus for Classification and Pathologic Reporting of Pseudomyxoma Peritonei and Associated Appendiceal Neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. Am J Surg Pathol. 2016;40:14-26.
39 Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol. 1995;19:1390-408.
40 Carr NJ, Finch J, Ilesley IC, Chandrakumaran K, Mohamed F, Mirnezami A, Cecil T, Moran B. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. J Clin Pathol. 2012;65:919-23.
41 Coccolini F, Gheza F, Lotti M, Virzì S, Iusco D, Ghermandi C, Melotti R, Baiocchi G, Giulini SM, Ansaloni L, Catena F. Peritoneal carcinomatosis. World J Gastroenterol. 2013;19:6979-94.
42 Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, Villa R, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. World J Gastrointest Oncol. 2010;2:12–18.
43 Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, Książek K. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. Cell Mol Life Sci. 2018 Feb;75(3):509-525.
44 Juan YH, Cheung YC, Ng KK, Ng SH, Huang JS, Chang LC, Lin YC. Case Report of Multimodality Imaging in Omental Cake: Plain Radiograph, Computed Tomography, and Ultrasonography: A Care-Compliant Article. Medicine (Baltimore). 2015;94:e2021-0.
45 Rossi E, Bizzarro T, Martini M, Longatto-Filho A, Schmitt F, Fagotti A, Scambia G, Zannoni GF. The Role of Liquid Based Cytology and Ancillary Techniques in the Peritoneal Washing Analysis: Our Institutional Experience. PLoS One. 2017 Jan 18;12(1):e0168625.
46 Jain D, Mathur SR, Iyer VK. Cell blocks in cytopathology: a review of preparative methods, utility in diagnosis and role in ancillary studies. Cytopathology. 2014;25:356-71.

47 Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W, Carlson HR, Raber MN, Hainsworth JD, Greco FA. Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. Int J Clin Oncol. 2014;19:479-84.
48 Stelow EB, Yaziji H. Immunohistochemistry, carcinomas of unknown primary, and incidence rates. Semin Diagn Pathol. 2018;35:143-152.
49 Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, Luyer MD, Bosscha K, Nienhuijs SW, Lemmens VE, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. Int J Cancer. 2014;134:622-8.
50 Hu B, El Hajj N, Sittler S, Lammert N, Barnes R, Meloni-Ehrig A. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. J Gastrointest Oncol. 2012;3:251-61.
51 Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, Ålgars A, Lintunen M, Ristamäki R, Sundström J, Carpén O. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. Virchows Arch. 2018;472:369-382.
52 Nassour I, Polanco PM. Current Management of Peritoneal Carcinomatosis From Colorectal Cancer: The Role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Peritoneal Chemoperfusion. Curr Colorectal Cancer Rep. 2017;13:144-153.
53 Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, Wang HL. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. Journal of Gastrointestinal Oncology. 2012;3:153-173.
54 Brosens LAA, Hackeng WM, Offerhaus GJ, Hruban RH, Wood LD. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing “landscape.” Journal of Gastrointestinal Oncology. 2015;6:358-374.
55 Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. Hepatobiliary Surgery and Nutrition. 2017;6:22-34.
56 Lin F, Chen ZE, Wang HL. Utility of immunohistochemistry in the pancreatobiliary tract. Arch Pathol Lab Med. 2015;139:24-38.

2. Inquadramento clinico generale, percorso diagnostico e stadiazione chirurgica

QUESITO: Nel paziente con neoplasia peritoneale è indicato un iter diagnostico completo e la diagnosi istologica precedente alla scelta terapeutica?

La diffusione neoplastica peritoneale può essere diagnosticata incidentalmente durante esami di routine (screening ginecologico / urologico / colo rettale), durante interventi chirurgici non correlati (riparazione di ernia, colecistectomia, appendicectomia), oppure in conseguenza di segni e sintomi (dolore e / o aumento di volume addominale). Esistono infine presentazioni acute con quadri di occlusione o perforazione intestinale.
L'inquadramento diagnostico delle neoplasie peritoneali è notevolmente condizionato dalla storia clinica del paziente. In particolare vanno distinti i casi in cui una patologia neoplastica peritoneale evidenziata nel corso del follow-up di una neoplasia primitiva nota da quelli in cui l'anamnesi del paziente risulta negativa.
Nel primo caso il percorso diagnostico è orientato prioritariamente a verificare la correlazione tra l'evento metastatico e neoplasia in anamnesi. Nel secondo caso invece il percorso diagnostico deve essere pianificato e graduale sia per quanto riguarda l'invasività delle procedure sia per quanto concerne l'utilizzo delle risorse.
Va inoltre considerato che il paziente con patologia peritoneale, per la sua complessità, già in fase diagnostica, può presentare sintomi e segni clinici che necessitano di una contemporanea risoluzione. La tempistica risulta pertanto essere una cruciale esigenza in tale fase.
Il percorso diagnostico deve innanzitutto prendere in considerazione le patologie prevalenti in funzione del sesso e dell'età del paziente. Al dato epidemiologico vanno integrati gli altri elementi diagnostici che emergono dagli esami ematochimici e strumentali (marcatori tumorali, TC, PET-TC, RMN, endoscopie) come evidenziato nelle **Figure 1A e 1B**. L'indicazione alla procedura diagnostica chirurgica di Videolaparoscopia (VLS) o Laparotomia Esplorativa (LE) deve essere posto con estrema accuratezza e solo nei casi in cui le altre procedure diagnostiche non abbiano potuto condurre alla diagnosi di certezza. Tali procedure invasive consentono sia la biopsia di materiale neoplastico che un'accurata stima dell'estensione di malattia peritoneale mediante il Peritoneal Cancer Index (PCI).
E'tuttavia sconsigliato procedere con manovre chirurgiche aggressive e debulking prima del completo e corretto inquadramento diagnostico. Gli eventi avversi conseguenti a una manipolazione chirurgica scorretta addomino-pelvica sono molteplici e contemplano la disseminazione di cellule neoplastiche nelle aree cruentate che, rimanendo intrappolate nell'ambito di fibrosi e fibrina, sono scarsamente aggredibili dai trattamenti chemioterapici sistemici e loco regionali, andando inevitabilmente incontro a proliferazione cellulare e crescita neoplastica. E'necessario ricordare che il peritoneo, anche nei casi in cui sia interessato da un processo neoplastico, rappresenta la struttura più importante per il contenimento della malattia. In assenza del suo rispetto chirurgico, la naturale conseguenza è l'impianto iatrogeno delle cellule neoplastiche.
Il ruolo del patologo nell'ambito delle neoplasie peritoneali, in pazienti con anamnesi oncologica negativa, è complesso a causa dell'elevato numero di tipi e varianti istologiche. La valutazione morfologica, anche se può orientare sulla diagnosi, raramente è sufficiente a definire finemente la neoplasia che sostiene la diffusione peritoneale. L'analisi immunoistochimica risulta infatti fondamentale oltre che per l'orientamento tra neoplasia primitiva peritoneale e metastatica anche per la puntuale diagnosi della variante istologica.

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
*	l'iter diagnostico completo nel paziente con neoplasia peritoneale è prioritario e la diagnosi istologica precedente alla scelta terapeutica dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza.	**Positiva Forte**

*Opinione del panel

3. Concetti generali di peritonectomia e HIPEC

I tumori peritoneali più frequenti sono rappresentati dalle cosiddette "Carcinosi Peritoneali". E' ben noto che tutte le neoplasie che originano dagli organi della cavità peritoneale possono, nel corso della loro storia naturale, metastatizzare al peritoneo, quale conseguenza dello stretto rapporto anatomico. Le caratteristiche anatomiche come la ricchezza di vascolarizzazione anche linfatica e la continua attività di filtrazione fondamentale per l'omeostasi del liquido peritoneale esercitata dal peritoneo, favoriscono inoltre l'insorgere di metastasi di neoplasie extra addominali.
Infine, seppur rare, il peritoneo è anche sede di neoplasie primitive.
Come ogni disciplina nuova, per una omogenea gestione dell'attività clinica e scientifica delle neoplasie peritoneali, sono state proposte terminologie e classificazioni plurime. Molte di queste hanno successivamente trovato un denominatore comune nel 2006, nel corso della Consensus Conference delle Neoplasie Peritoneali operata con metodologia Delphi[1].

PCI (Peritoneal Cancer Index)[2]: esprime l'estensione di malattia peritoneale. Fondamentale per le neoplasie primitive, rappresenta un valido strumento prognostico anche per le metastasi peritoneali la cui presenza configura lo stadio IV della neoplasia primitiva ma l'estensione della sola malattia peritoneale condiziona la prognosi dei pazienti. Il PCI è dato un valore complessivo determinato sia dalla dimensione degli impianti peritoneali, sia dalla distribuzione dei noduli sulla superficie peritoneale. Per la valutazione dello score finale viene innanzitutto valutata la dimensione dei noduli peritoneali (LS):
LS0: assenza di malattia;
LS1: presenza di noduli inferiori a 0.5cm;
LS2: noduli tumorali compresi tra 0.5 e 5.0 cm;
LS3: presenza di noduli tumorali superiore a 5.0 cm o più noduli confluenti.
Al fine di valutare la distribuzione della malattia peritoneale, l'addome viene diviso in nove regioni dell'anatomia tradizionale a cui si aggiungono 4 segmenti del piccolo intestino (digiuno superiore ed inferiore; ileo superiore ed inferiore) per un totale di 13 regioni. La somma del punteggio LS in ciascuna delle regioni ci dà come risultato il PCI del paziente, con un punteggio massimo di 39.

CRS (Chirurgia Citoriduttiva): La CRS per tumori peritoneali è un concetto sviluppato da Sugarbaker[3] che ha descritto le 5 procedure di peritonectomia per rimuovere chirurgicamente tutto il rivestimento peritoneale parietale della cavità addomino-pelvica. Sono comprese nelle manovre di peritonectomia la resezione del grande e del piccolo omento. Quando la malattia interessa il peritoneo viscerale, si rende frequentemente necessaria la resezione degli organi contigui. Un limite potenziale alla CRS è rappresentato dal coinvolgimento della superficie peritoneale del mesentere In tali casi, può necessitare la peritonectomia parziale o completa di entrambi i lati del mesentere[4]. La CRS implica il concetto di radicalità chirurgica con la completa rimozione della malattia macroscopicamente apprezzabile od eventuale residuo minimo millimetrico. Tale concetto si differenzia dal Debulking che sottende invece alla rimozione palliative di parte della malattia neoplastica con grossolano residuo neoplastico.

CCR (Completezza della Citoriduzione): è codificata alla fine della fase chirurgica secondo i criteri di Sugarbaker validati dalla Consensus Conference del 2006[5,6]. Rappresenta il fattore prognostico più importante delle neoplasie peritoneali ed è espresso dal cosiddetto cc-score e declinato in cc-0 (assenza di residuo macroscopico), cc-1 (residuo inferiore e 2,5mm), cc-2 (residuo superiore a 2,5mm e inferiore a 5 cm), cc-3 (residuo superiore a 5 m e con noduli confluenti).

HIPEC (Chemio Ipertermia IntraPeritoneale): consiste nella perfusione della cavità addominale con una quantità variabile (3-6 litri) di liquido (Perfusato) in cui vengono somministrate alte dosi di chemioterapici in condizioni di ipertermia. Il sinergismo d'azione tra il chemioterapico il calore si traduce in un effetto sinergico superiore a quello additivo. Per l'esecuzione della metodica è necessaria una macchina che consente di: perfondere la cavità addominale attraverso un sistema di pompe, riscaldare il perfusato attraverso uno

scambiatore di calore, mantenere un flusso costante e infine monitorare molteplici parametri di sicurezza durante lo svolgimento della metodica.
La HIPEC si esegue immediatamente dopo aver terminato la CRS mediante il posizionamento di un sistema di cannule attraverso la parete addominale (generalmente =4) connesse ad un circuito da circolazione extracorporea. Si fa pertanto circolare il perfusato con i chemioterapici in condizioni di ipertermia ad **Addome Chiuso** oppure **Addome Aperto**. Durata della perfusione, tipo di chemioterapici e temperature sono funzione del tipo istologico che si vuole trattare[7,8.]

Razionale della chemioipertermia
La chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC), effettuata al termine del tempo demolitivo, rappresenta un presidio terapeutico loco-regionale, integrativo all'intervento chirurgico; la sua azione si estrinseca nel momento di massima citoriduzione della neoplasia, in assenza di aderenze, e soprattutto prima che le cellule liberatesi in addome si impiantino sulle superfici cruentate o vengano protette dalla fisiologica deposizione di fibrina e stimolate alla proliferazione dai mediatori chimici dell'infiammazione. Si tratta di un particolare tipo di chemioterapia che sfrutta l'effetto combinato del calore più quello dei farmaci, che vanno ad agire localmente sulla zona interessata [9].
Il suo utilizzo nella pratica clinica pone le proprie fondamenta su alcuni presupposti:

1) l'efficacia di molti farmaci antineoplastici, come cisplatino, è dose-dipendente, per cui la modalità intraperitoneale consente di somministrare elevate concentrazioni di farmaco a fronte di una bassa tossicità sistemica.
2) le cellule neoplastiche residue in addome risultano poco accessibili al farmaco infuso per via endovenosa.
3) le alte temperature, oltre ad esercitare un'azione tumoricida "per se", sono in grado di potenziare l'assorbimento e l'azione dei farmaci.

La chemioipertermia intraperitoneale si è dimostrata particolarmente efficace perché riesce superare quella "barriera" che impedisce ai farmaci chemioterapici di agire nella maniera migliore.
Questa tecnica coniuga la possibilità di sfruttare da un lato l'effetto del calore che, oltre possedere di per sé proprietà tumoricide, favorisce l'ingresso nelle cellule di alcuni farmaci e la loro attività antitumorale*;* dall'altro, consente di esporre il tumore ai farmaci antitumorali a dosi notevolmente superiori a quelle ottenibili quando le stesse sostanze sono somministrate per endovena, riducendo al minimo gli effetti indesiderati generali[10]. Il razionale dell'HIPEC è basato sulla tossicità diretta dei farmaci impiegati, sull'effetto dell'ipertermia verso le cellule neoplastiche maligne e sui vantaggi di farmacocinetica/dinamica dei chemioterapici utilizzati attraverso questa via[11].

L'associazione in questa strategia combinata tra ipertermia e chemioterapia intraperitoneale offre notevoli benefici:

- ha un'azione tumoricida;
- consente una maggiore diffusione intracellulare del CHT, alterando la integrità della membrana cellulare delle cellule neoplastiche;
- potenzia l'efficacia di alcuni chemioterapici
- permette un contatto prolungato tra cellule tumorali e farmaco;
- diminuisce o distrugge i sistemi di chemioresistenza dei tumori;
- consente di utilizzare maggiori concentrazioni nel peritoneo riducendo gli effetti sistemici collaterali[12,13].

La logica di tale approccio si basa sull'effetto citotossico dell'ipertermia, determinato dalla rottura delle membrane cellulari per denaturazione proteica, dall'incrementata permeabilità dei neovasi e dall'alterata funzionalità dei complessi recettoriali. E'stato provato quindi che l'ipertermia è di per sé tossica: danneggia le membrane cellulari delle cellule tumorali, promuove l'apoptosi aumentando la concentrazione di calcio intracellulare e la frammentazione del DNA[13]. Pertanto la sensibilità cellulare al calore è da attribuire alla creazione di un microambiente con basso pH, bassa tensione di ossigeno, bassi livelli di glucosio in risposta alle alte temperature[14]. L'inattivazione delle cellule tumorali è tempo e temperatura dipendente, ed inizia a 40-41°C. Il potenziamento termico dell'attività dei farmaci antiblastici si basa su modificazioni indotte dal calore nella farmacodinamica e farmacocinetica del composto, rilevanti per il suo effetto antitumorale.

L'ipertermia agisce sia aumentando la sensibilità delle cellule neoplastiche all'effetto tumoricida diretto del chemioterapico (incremento della concentrazione del farmaco) che incrementandone la penetrazione del preparato (vasodilatazione mediata dall'aumento della temperatura) con potenziamento della propria capacità citotossica intrinseca[16,17]. Nelle neoplasie dell'ovaio, dove regimi terapeutici comprendenti somministrazione intraperitoneale di antiblastici si sono dimostrati superiori a regimi che utilizzino gli stessi farmaci somministrati per via endovenosa. Combinando la maggiore esposizione locale al farmaco con la minore esposizione sistemica si può stimare il vantaggio terapeutico complessivo della metodica[18]. Farmaci somministrati per via sistemica raggiungono la neoplasia attraverso il flusso capillare, mentre, **i farmaci somministrati per via locale raggiungono la neoplasia per diffusione diretta**: il farmaco ideale deve quindi possedere buone capacità di diffusione ed è altrettanto importante che la diffusione del farmaco sia omogenea in tutta la cavità peritoneale[19]. **La penetrazione diretta dei farmaci nella neoplasia è limitata a pochi millimetri** e spesso solo gli strati cellulari più periferici del nodulo neoplastico vengono permeati dal farmaco. La ridotta profondità di penetrazione dei farmaci all'interno del tumore è il fattore che maggiormente condiziona l'efficacia del trattamento loco regionale: farmaci efficaci per via sistemica, quando utilizzati per via intraperitoneale si dimostrano clinicamente attivi in relazione alle rispettive profondità di penetrazione. **Premessa per poter mantenere i vantaggi della chemioterapia IP (intraperitoneale) è l'ottenimento di una citoriduzione ottimale**. Se si vuole sottoporre la paziente a procedura HIPEC è necessario però considerare come citoriduzione completa ottimale un residuo di malattia non superiore ai 2,5 mm[19]. Infatti al di sopra di queste dimensioni, la concentrazione di farmaco nella neoplasia residua decresce sensibilmente, non garantendo l'attività terapeutica. Studi di farmacodinamica confermano che la temperatura intra addominale che varia tra i 41.5-42.5 gradi Celsius permetta di ottenere il massimo sinergismo tra le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei chemioterapici infusi ed un grado di tossicità accettabile per la paziente[20-22]. **L'associazione fra chemioterapia intraperitoneale e ipertermia aumenta la capacità di diffusione intratumorale del farmaco fino a 5 mm, invece, in assenza di ipertermia il chemioterapico non penetra oltre i 2 mm**. Questo rappresenta un notevole vantaggio per quanto riguarda l'efficacia del trattamento chirurgico. I farmaci chemioterapici vengono scelti in base all'istotipo neoplastico del tumore primitivo ed il loro dosaggio è calcolato in base alla superficie corporea della paziente. I chemioterapici utilizzati per l'HIPEC variano in relazione alle specifiche caratteristiche dei farmaci stessi: cisplatino, carboplatino, mitoxantrone, paclitaxel, cisplatino+doxorubicina, docetaxel, carboplatino+interferon, mitomicina C, oxaliplatino, gemcitabina sono fra i farmaci maggiormente utilizzati con dosaggi variabili a seconda dei protocolli[20]. I criteri di scelta dei chemioterapici sono basati sul profilo farmacocinetico, sulla chemiosensibilità del tumore, sui rischi di tossicità. Idealmente il farmaco deve risultare:

- idrosolubile;
- di alto peso molecolare al fine di garantire un basso livello di clearance peritoneale;
- di alta clearance sistemica;
- di alto grado di diffusione intratumorale;
- suscettibile di aumentata tossicità tumorale in sinergismo con l'ipertermia;
- "non cell cycle specific" così da risultare citotossico anche dopo un breve tempo di contatto con le cellule neoplastiche.

Numerosi studi infatti hanno dimostrato che **la chemioterapia intraperitoneale permette di raggiungere picchi di concentrazione farmacologica sulla superficie peritoneale significativamente più alti rispetto alla concentrazione plasmatica del farmaco stesso**. Questo è stato dimostrato per chemioterapici come il cisplatino, il paclitaxel, il carboplatino ed il docetaxel[23]. Molti dei farmaci utilizzati come paclitaxel e il platino, hanno dimostrato in studi di fase I e II una buona attitudine alla somministrazione intraperitoneale, spesso anche in regime ipertermico[24-29]. Per il trattamento del tumore ovarico il gruppo di Bergamo ha eseguito uno studio riguardante l'infusione contemporanea intraperitoneale ad alte temperature di cisplatino e paclitaxel (alle dosi rispettivamente di 175 mg/m2 e 100 mg/m2, per 90 minuti), dimostrando un profilo farmacocinetico favorevole con alte concentrazioni di farmaco al livello locale ma con esposizione sistemica bassa. Tale vantaggio farmacologico a livello peritoneale è stato dimostrato mediante l'utilizzo della cromatografia liquida e della spettrometria di massa[30]. Le dosi massime somministrabili sono condizionate dagli effetti tossici locoregionali

(dolori addominali, peritoniti chimiche, sindrome aderenziale) e da quelli sistemici (depressione midollare neurotossicità, mucositi)[13]. Il cisplatino ha dimostrato buone capacità di penetrazione nei noduli neoplastici con concentrazioni al centro pari a circa la metà di quelle dosabili alla periferia. Tali dati sono stati confermati nell'uomo: le concentrazioni di farmaco nei primi 3 millimetri di noduli peritoneali sono risultate superiori a quelle ottenibili con la somministrazione endovenosa. L'AUC peritoneale ottenibile è 20-30 volte superiore all'AUC plasmatica[31]. Negli studi clinici condotti le dosi somministrate variano da 60 a 100 mg/m2: a queste dosi la tossicità locale consiste essenzialmente in dolori addominali (grado 2, nel 20% dei casi), raramente è richiesto un trattamento antalgico con oppiacei. Gli effetti tossici sistemici sono analoghi a quelli che si verificano con la somministrazione sistemica, ma meno frequenti. In uno studio randomizzato in cui pazienti affette da neoplasia dell'ovaio sono state trattate con cisplatino alla dose di 100 mg/m2 per via intraperitoneale o per via endovenosa, la neutropenia di grado 3-4 si è verificata nel 56% vs il 69% (p=0.002), la tossicità neuromuscolare nel 15% vs il 25% (p=0.02), il tinnito nel 7% vs il 14% (p= 0.01). Il carboplatino somministrato per via sistemica ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella del cisplatino con minori effetti collaterali. La capacità di diffusione del carboplatino all'interno della neoplasia sembra notevolmente inferiore a quella del cisplatino[32]. In uno studio retrospettivo su 65 pazienti sottoposte a terapia intraperitoneale con cisplatino o carboplatino per neoplasia ovarica è stato notato un numero di risposte paragonabili in pazienti con malattia microscopica (cisplatino 46% vs carboplatino 38%, $p < 0.25$). Nelle pazienti con malattia macroscopica, il cisplatino ha dimostrato un'attività superiore sia in termini di risposte globali (71% vs 32 %, $p < 0.05$) che di risposte complete (41% vs 11%, $p < 0.1$).

Procedura e Tecnica HIPEC

Conclusa l'asportazione chirurgica delle lesioni tumorali e del peritoneo interessato da malattia segue il lavaggio chemioterapico intraddominale ad elevate temperature in corso di anestesia; propedeutico è il posizionamento attraverso la parete addominale dei drenaggi con i quali si effettuerà la perfusione peritoneale. Solitamente **vengono messi a dimora fino a 5 cateteri polifenestrati -29 French- posizionati nei quadranti superiore e inferiori che consentono di introdurre e contemporaneamente estrarre dalla cavità addominale la soluzione di chemioterapico**. I drenaggi sono tutti introdotti attraverso piccole aperture della parete addominale e in genere sono fissati alla parete addominale e introdotti all'interno dell'addome secondo una modalità prestabilita: al disotto dell'arcata costale dx sotto il diaframma e al di sopra del margine superiore del fegato (n.1), in ipocondrio dx a livello della radice mesenteriale e in epigastrio (n2), a livello della fossa iliaca dx e pelvi (n3), al di sotto dell'arcata costale sinistra in regione sottodiaframmatica sinistra (n.4) e in fossa iliaca sinistra pelvi inferiore (n5). Il catetere n 2 e il n. 3 (in flow) sono collegati alla pompa della macchina per chemioipertermia e fungeranno da ingresso della infusione; i rimanenti (out flow) saranno drenaggi di recupero del perfusato. I cateteri utilizzati per l'HIPEC sono lasciati in situ e serviranno come drenaggi per il decorso post-operatorio. Quando si adotta la tecnica ad addome chiuso, in genere le anastomosi e le stomie sono effettuate prima della chiusura della laparotomia; pertanto la sutura della parete e il confezionamento della stomia devono essere a perfetta tenuta al fine di evitare fuoriuscita di soluzione chemioterapica durante l'HIPEC[8]. Concluso l'allestimento del campo operatorio si effettua la procedura HIPEC, che consiste nella introduzione nella cavità peritoneale di circa 3-5 litri di perfusato contenente il chemioterapico più idoneo. I farmaci chemioterapici vengono istillati nell'addome attraverso cateteri in entrata e vengono mescolati al perfusato riscaldato fino ad una temperatura di 43-45 gradi. Il calore nella cavità endoperitoneale va mantenuto il più omogeneo possibile[33]. Il **volume del perfusato necessario a questa operazione viene calcolato in base alla superficie corporea, con un intervallo che oscilla dai 3 ai 5 litri**. Il circuito chiuso di perfusione è stabilito usando o una soluzione di glucosata al 5% di di 2 litri/mq o soluzione fisiologica o, come da protocollo di Sugarbaker, soluzione da dialisi peritoneale di destrosio 1,5%; la scelta delle soluzioni non modifica il risultato finale ma dipende esclusivamente dai protocolli adottati, contenente il chemioterapico alla dose prestabilità[7]. **La durata della procedura si diversifica secondo i protocolli utilizzati con un timing che varia tra i 30 ed i 90 minuti**. L'HIPEC utilizza un'attrezzatura elettromedicale specifica, macchina per HIPEC, che consente di introdurre la soluzione di chemioterapici a flussi elevati e temperatura costante. Questo apparecchio consta di un doppio filtro a circolazione extracorporea, due pompe alternate, un termostato ed uno scambiatore di calore per il mantenimento della temperatura costante, sistemi elettronici di controllo delle temperature dei circuiti di perfusione, hardware e software in grado di gestire il sistema e fornire report finali sulla conduzione della procedura.

I cateteri di silicone vengono posizionati in cavità addominale, collegati a sonde di calore e raccordati al circuito sterile della macchina. La circuitazione della soluzione, che viene infusa ad una velocità variabile, consente di

esporre tutta la cavità addominale e pelvica all'azione dei chemioterapici e della alta temperatura, con la possibilità di aggredire e distruggere i siti microscopici di malattia o i residui neoplastici di minime dimensioni. I tassi di flusso vengono aggiustati per mantenere temperature stabili con temperature di influsso non superiori a 42,5°C e di efflusso non eccedenti i 41°C. La temperatura intraperitoneale è mantenuta a 41.5°C e monitorizzata attraverso termometri inseriti nello spazio subfrenico e nella cavità pelvica. È discrezionale l'uso del catetere di Swan-Ganz durante l'HIPEC per monitorizzare la funzione cardiovascolare. **La stabilità della temperatura è direttamente proporzionale al flusso del perfusato che dovrà essere mantenuto tra gli 800 e 1200 mml/min**.
Al termine della perfusione, di durata variabile a seconda dei farmaci e dei protocolli utilizzati, viene aspirato completamente il liquido in addome e l'interno della cavità peritoneale viene lavato con 2-3 litri di soluzione Ringer Lattato allo scopo di rimuovere fibrina, cellule in apoptosi post-trattamento e residui ematici. Lo scopo di questi lavaggi è di evitare che cellule neoplastiche non in apoptosi, quindi vitali, vengano imbrigliate dalla fibrina e possano dare esito a quelle che vengono chiamate da Sugarbaker "i santuari del cancro", che potrebbero nel tempo dare esito a recidiva di malattia.
Due sono le tecniche maggiormente utilizzate per effettuare la perfusione: una con addome chiuso ed una con addome aperto[8,34]. Allo stato attuale non è dimostrata la superiorità di una tecnica rispetto all'altra, potendo ciascuna delle due vantare vantaggi dal punto di vista teorico.

1. ***Modalità addome chiuso (closed-abdomen HIPEC)***

Dopo aver effettuato la citoriduzione, aver posizionato i drenaggi e confezionato le anastomosi, la parete addominale viene suturata ed iniziata la perfusione del chemioterapico.
Questa modalità prevede che l'HIPEC sia effettuata dopo che la cavità addominale è stata richiusa, una volta conclusa la fase di exeresi chirurgica. Prima della chiusura della cavità addominale, vengono mantenuti 4 o 5 cateteri polifenestrati, lunghi circa 25-30 cm, posizionati in fase di allestimento che consentono di introdurre e contemporaneamente estrarre dalla cavità stessa la soluzione di chemioterapico. I cateteri sono tutti introdotti attraverso contro-aperture della parete addominale. I sostenitori di questa tecnica asseriscono che la possibilità di poter manipolare l'intestino e ridistribuire i fluidi in cavità diano migliori risultati nella procedura[35].

2. ***Modalità addome aperto (open-abdomen HIPEC o "coliseum technique")***

Questa modalità prevede che l'HIPEC sia effettuata prima che la cavità addominale sia richiusa. I lembi della parete addominale sono solidarizzati sui bracci di un divaricatore autostatico addominale opportunamente posizionato, in modo da creare una vasca aperta (coliseum technique).
L'allestimento del campo prevede la diretta sospensione della parete addominale al divaricatore di Thompson mediante punti apposti sulla cute; la breccia addominale viene chiusa con un telo di copertura in modo da creare una spazio chiuso artificiale che consente esclusivamente la penetrazione del braccio del chirurgo opportunamente protetto da un guanto lungo oltre il gomito; attraverso tale dispositivo l'operatore inserisce una mano e rimescola il perfusato con l'intento di far venire a contatto di esso tutti gli organi addominali ed in modo precipuo le anse del tenue ed i mesi.
Iniziata la fase di infusione del chemioterapico il chirurgo muove costantemente i visceri in modo da consentire un ottimale diffusione della soluzione. I sostenitori di quest'ultima tecnica asseriscono che la possibilità di manipolare l'intestino e ridistribuire i fluidi in cavità diano migliori risultati[35]. Con questa modalità ad addome aperto può verificarsi una fuoriuscita di soluzione di chemioterapico e possono verificarsi emanazioni di vapori o formazioni di aerosol. Nonostante le precauzioni esiste un rischio di esposizione del personale della sala operatoria e di contaminazione da parte del chemioterapico attraverso la cute, l'apparato respiratorio, digestivo od oculare.
Si impone pertanto l'adozione di una cauta modalità esecutiva al fine di diminuire i rischi di contaminazione e l'utilizzo di presidi idonei a tutelare adeguatamente il personale[36].

3. ***Variante tecnica dell'Open HIPEC ("closed HIPEC with open abdomen")***

Per contenere ulteriormente i rischi di contaminazione, tale modalità di infusione ha come scopo quello di ridurre sostanzialmente i rischi di contaminazione ambientale mantenendo la possibilità di manipolare il contenuto intestinale durante l'HIPEC. Per ottenere questo risultato si utilizza uno speciale "latex" che viene fissato ai margini della incisione cutanea della laparotomia mediana opportunamente sagomata alle estremità. Il latex viene quindi fissato ermeticamente ad un supporto trasparente rigido munito di una porta di ingresso circolare, ermetica, che consente l'introduzione del braccio come precedentemente descritto. Una volta terminato

l'allestimento e introdotto il braccio si dà inizio all' HIPEC, che procede come descritto per la tecnica "Coliseum".
In termini di confronto la tecnica chiusa permette sicuramente una minor perdita di calore del perfusato, con maggiore stabilità termica, evitando temperature elevate in entrata per mantenere una temperatura intraddominale media di 42°. La tecnica aperta permette invece una più omogenea distribuzione del chemioterapico tra le anse intestinali e consente di effettuare le anastomosi dopo la chemioterapia, diminuendo notevolmente l'incidenza di deiscenze anastomotiche per effetto lesivo del chemioterapico sui margini d'affondamento[37,38].

4. ***HIPEC laparoscopica (Laparoscopy-Enhanced technique)***

Recenti studi del gruppo i Bergamo hanno evidenziato la possibilità di svolgere la procedura secondo la tecnica "Laparoscopy-Enhanced technique" che consiste nell'utilizzare degli accessi laparoscopici per infondere la soluzione intra-addominale: questa tecnica sembra essere più efficace per la corretta ridistribuzione del liquido in tutti i compartimenti addomino-pelvici e per l'uniforme mantenimento della temperatura; inoltre è possibile in questo modo evidenziare ed eliminare subito le aderenze che si formano già durante la fase di infusione[39,40].
Al termine della perfusione, l'eccesso di liquidi endoperitoneali viene drenato dalla cavità che verrà poi irrigata con una soluzione per dialisi peritoneale. Le anastomosi intestinali, rese necessarie dalle exeresi intestinali eventualmente effettuate, vengono solitamente confezionate al termine della procedura HIPEC in Open Technique per facilitare l'omogenea distribuzione dei farmaci e ridurre il possibile danno da farmaci ed ipertermia sull'anastomosi stessa[41]. Si procede poi alla chiusura della parete addominale. La durata della intera procedura è considerevole e mediamente è di circa 8-9 ore; la fase più lunga è quella chirurgica, della durata di circa 6-7 ore. Dopo il trattamento la paziente, ancora intubata, viene trasferita in Unità Terapia Intensiva (UTI). Durante la degenza in UTI si procede gradualmente al risveglio e se i parametri di controllo sono nella norma, entro 48 ore in media, la paziente torna nel reparto di degenza. La durata della degenza postoperatoria è in media di circa 15 giorni. A seconda dei protocolli, i pazienti dopo la dimissione vengono avviati ad ulteriori cicli di chemioterapia sistemica adiuvante.

5. ***Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)***

Recentemente è stata introdotta una nuova tecnica di chemioterapia intraperitoneale denominata PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) che sfrutta l'effetto dell'aumento della pressione intraddominale e della nebulizzazione di soluzioni di chemioterapici allo scopo di aumentare l'efficacia della chemioterapia intraperitoneale garantendo una maggiore diffusione dei farmaci nel tessuto neoplastico. I risultati disponibili derivanti da studi controllati (fase I e fase II) e studi di coorte retrospettivi con tumore ovarico e carcinosi peritoneale dimostrano inequivocabilmente che il PIPAC è una metodica fattibile, sicuro ed efficace nei casi di recidiva di malattia non operabile oltre la terza linea di chemioterapia sistemica e può essere raccomandato con questa indicazione[42]. Essa garantisce un tasso di risposta del 69% e una durata media della sopravvivenza di 13,7 mesi con un miglioramento della qualità di vita. Non è stata descritta alcuna tossicità epatica, renale o ematologica significativa [43].
Prima che i risultati di questi studi vengano pubblicati, questa tecnica non può essere raccomandata nella pratica quotidiana e rimane ancora una procedura di tipo sperimentale.

Complicanze legate alla procedura integrata

I dati riguardanti le complicanze legate alla procedura integrata, riportate dai diversi centri di riferimento, hanno grosse differenze nella tecnica HIPEC (temperatura del perfusato, chemioterapici impiegati, approccio ad addome aperto o chiuso) e nei criteri di definizione: dalla suddivisione tradizionale in 4 livelli di complicanze (grado I: no complicanze; grado II: complicanze minori quali infezione della ferita, infezione vie urinarie, pancreatiti, ileo paralitico, trombosi venosa profonda; grado III: complicanze maggiori, quali riaperture o cure intensive; grado IV: morte)[163] si passa ad altre classificazioni delle complicanze, come quella di Clavien–Dindo, descritte in altri studi[42,-46]. Altri autori hanno preso in considerazione i Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute nel definire anche la tossicità dovuta alla somministrazione dei chemioterapici[47]. Comunque nessuna di queste classificazioni è stata formulata per definire correttamente la tossicità relativa all'uso della chemioterapia intraperitoneale dopo una citoriduzione massiva. L'incidenza delle complicanze è ovviamente superiore a quella correlata a interventi di chirurgia standard, trattandosi di una procedura complessa e

fortemente aggressiva. La durata media della procedura si attesta intorno alle 8 ore con effettuazione in media di 6 procedure di exeresi maggiori (colectomia, resezione del tenue, isteroannessiectomia, omentectomia, splenectomia, colecistectomia, peritonectomia)[48]. Le perdite ematiche risultano in media di 1500 ml. Per quanto riguarda l'analisi delle complicanze, vanno distinte fra complicanze di tipo generale, connesse prevalentemente allo stato funzionale pre-operatorio del paziente e complicanze strettamente chirurgiche, connesse cioè alla procedura in se stessa[49]. Le principali complicanze chirurgiche riportate nei maggiori studi sono rappresentate dal cedimento dell'anastomosi (0 e 9%), fistole (0 e 23%), perforazioni intestinali (0 e 10%), sepsi intraperitoneale (0 e 14%), ascessi (0 e 37%), ileo (0 e 86%)[44,49]. **Emorragia e fistolizzazione sono in assoluto le complicanze più frequenti** che risultano strettamente correlate all'entità e alla tipologia di exeresi. Per quanto riguarda le fistolizzazioni va sottolineato che sono frequenti non soltanto quelle da anastomosi, ma anche quelle dovute ad indebolimento della parete intestinale a seguito dei trattamenti locali attuati durante la procedura[50]. Un fattore che contribuisce al prolungamento della degenza post-operatoria è rappresentato dal prolungato ileo postoperatorio, che spesso si protrae anche per due settimane[51]. Al fine di preservare l'integrità e ridurre il rischio di complicanze ureterali è stato proposto il **posizionamento profilattico di stents ureterali bilateralmente** prima dell'intervento chirurgico[52]. Le principali cause di mortalità perioperatoria sono la sepsi e l'insufficienza multiorgano (morbilità complessiva 15-45%, mortalità fino al 10%)[53,54]. Il tasso di reintervento nel periodo peri-operatorio varia dallo 0% al 23%. La causa maggiore di queste complicanze sembrerebbe correlata alla citoriduzione chirurgica, anche se non è possibile escludere un aumento delle stesse a seguito della procedura HIPEC che agirebbe in sinergismo con la chirurgia stessa. In relazione alla chemioipertermia può verificarsi tossicità renale o epatica in funzione della tipologia di chemioterapico utilizzato[55,56]. Tuttavia si tratta di fenomeni tossici di breve durata e facilmente controllabili[57]. D'altro canto la somministrazione locale dei farmaci chemioterapici può ridurre il rischio degli effetti avversi sistemici, anche se gli effetti tossici ematologici legati all'HIPEC variano dallo 0 al 31%. La temporanea soppressione midollare e l'insufficienza renale variano dallo 0 al 7% soprattutto nei casi in cui è impiegato il cisplatino[29]. I tassi di morbilità segnalati vanno da 0 a 31,3% (morbidità di grado 3 e 4 secondo la classificazione di Clavien-Dindo) e tassi di mortalità da 0 a 4,2%. Alcuni autori sostengono che questi numeri sono simili a quelli osservati in pazienti sottoposti a sola chirurgia citoriduttiva[58]. Dall'analisi monoistituzionale proposta da Di Giorgio et al. nel 2008 si è ottenuto un tasso di complicanze maggiori nel 21.3% dei pazienti con una mortalità del 4.2%[59]. Questi dati non possono fare altro che confermare la necessità di effettuare queste procedure in centri dedicati dove il volume maggiore di casi possa ridurre per quanto possibile queste gravi complicanze. Recenti lavori scientifici hanno riportato che il performance status della paziente, la dose di chemioterapico, la durata e l'estensione dell'intervento chirurgico, le resezioni viscerali multiple ed il numero di anastomosi digestive sono correlate ad un più alto tasso di complicanze come fattori prognosticamente indipendenti. L'estensione della carcinosi e la citoriduzione non ottimale sono riconosciuti ormai universalmente come fattori predittivi di complicanze; in particolare, pazienti con quadri di carcinosi massiva vanno incontro con maggior frequenza a complicanze rispetto a pazienti con minore estensione endoaddominale di malattia.

Da un'analisi multivariata, è emerso che **età avanzata** e **valore elevato di PCI sono correlati a maggiore mortalità**; mentre **ascite massiva**, **HIPEC chiusa** e **tempo operatorio prolungato sono**, in associazione all'età avanzata, **predittivi di morbilità superiore**[60].

In una valutazione complessiva va anche evidenziato l'accettabile tasso di complicanze e mortalità, che non risultano eccessivi se ragionevolmente relazionati all'impatto della procedura[61]. La possibilità di **centralizzare le pazienti in centri di terzo livello**, nei quali la curva di apprendimento è stata ampiamente superata e le procedure più che collaudate, **è un fattore decisivo per ridurre le complicanze ed aumentare le chance di cura delle pazienti** stesse. Negli studi riportati in letteratura le pazienti che vengono escluse a priori sono quelle che non possono sopportare una chirurgia citoriduttiva seguita da chemio-ipertermia. Tra i criteri di esclusione va considerata anche l'età e la comorbilità del paziente; per pazienti di età >75 anni il trattamento combinato CRS ed HIPEC è gravato da un aumento della morbilità postoperatoria[62].

Tra i **criteri di esclusione al trattamento integrato** vanno considerate le seguenti condizioni:

- **Età** avanzata;
- **Anamnesi clinica sfavorevole** (patologie cardio-respiratorie, neurologiche o renali);
- **Peritonite** in atto;
- **Sepsi;**
- **Malnutrizione;**

- **Metastasi extra-addominali** concomitanti;
- **Metastasi epatiche non resecabili;**
- **Massivo coinvolgimento neoplastico del retroperitoneo;**
- **Impossibilità a raggiungere una citoriduzione ottimale**.

È comunque importante una valutazione più dettagliata dei singoli parametri nel definire l'esclusione di pazienti da candidare a questo tipo di trattamento, in quanto è necessario tener conto degli enormi avanzamenti anestesiologici e dei nuovi strumenti chirurgici che possono superare i limiti prefissati. Il limite dell'età infatti è ormai da molti considerato superato a fronte di una valutazione del performance status, indice più realistico della salute del paziente, confermando sempre più l'idea che l'età biologica non coincida sempre con quella anagrafica.
La presenza di malattia diffusa retroperitoneale rimane tutt'ora un fattore a prognosi non definita che meriterebbe uno studio mirato. L'impiego della chemioterapia neoadiuvante aumenta le possibilità di utilizzo dell'HIPEC anche nei casi di malattia extra-addominale responsiva al trattamento.

Chemioterapia Intra Peritoneale: la somministrazione di agenti antiblastici normotermici viene avviata utilizzando un catetere peritoneale Tenckhoff o una porta sottocutanea. Farmaco utilizzato, durata e frequenza variano in funzione del tipo istologico. Tale trattamento può essere anche avviato immediatamente dopo l'intervento chirurgico e protratto per i 5 giorni successivi (**EPIC**). Infine una metodica che prevede l'associazione del trattamento IPCT e della chemioterapia sistemica, definito **Bidirezionale,** è stato sviluppato presso il Washington Cancer Institute[63].

Bibliografia

1. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. The Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Milan, Italy, December 4-6, 2006): methodology of disease-specific consensus. J Surg Oncol. 2008 Sep 15;98(4):258-62
2. Gomez Portilla A., Kusamura S, Baratti D, Deraco M. The Intraoperative Staging Systems in the Management of Peritoneal Surface Malignancy Journal of Surgical Oncology 2008 Sep 15;98(4):228–231
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995;221:29-42
4. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. J Surg Oncol. 2009;100:321-8.
5. Jaquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. J Exp Clin Cancer Res 1996;15:49-58.
6. González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. J Surg Oncol. 2008 Sep 15;98(4):237-41. Review. PubMed PMID: 18726884.
7. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Surg Oncol. 2008 Sep 15;98(4):247-52. Review
8. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, Deraco M, Baratti D, Passot G, Beaujard AC, Noel GF. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. J Surg Oncol. 2008 Sep 15;98(4):242-6
9. Witkamp AJ, De Bree E, Van Goethem AR, Zoetmulder FAN. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Cancer Treat Rev. 2001, 27:365–374.
10. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. Cancer Chemother Pharmacol 2003; 52: 108-112.
11. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer. 2008 Nov;44(17):2546-54.
12. Hatakeyama H, Sood A. et al. Role of CTGF in Sensitivity to Hyperthermia in Ovarian and Uterine Cancers. Cell Rep. 2016 Nov 1;17(6):1621-1631 2016.
13. Van de Vaart PJM, van der Vange N, Zoetmulder FAN, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. Eur J Cancer. 1998;34:148-54.
14. Sticca RP et al. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. Surg Oncol Clin North Am 2003;12:689-701.
15. Dahl O et al. Status of clinical hyperthermia. Acta Oncol 1999;38:863-73.
16. Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? Int J Hyperthermia 2005;21:681-7.

17. Kusumoto T et al. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatments and synergy in vitro and in vivo. Int J Hyperthermia 1995;11:575-86.
18. Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M, Markman M. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer. 2007;17:1-20.
19. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 108:276.
20. Kothari R, Nagel C, Koopmeiners JS, et al. The effect of age on the tolerability of intraperitoneal chemotherapy, complication rate, and survival in patients with ovarian cancer. Gynecol Oncol 2010; 119:491.
21. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, Margottini M, Mondovi B, Moricca G, Rossi-Fanelli A. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. Cancer 1967; 20: 1351-1381.
22. Mohamed F et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. Ann Surg Oncol 2003;10:463-8.
23. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. Expert Rev Anticancer Ther 2001;1:142.
24. Speyer JL, Sorich J. Intraperitoneal carboplatin: rationale and experience. Semin Oncol. 1992;19:107-13.
25. Gould N, Sill MW, Mannel RS, et al. A phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intravenous paclitaxel, intraperitoneal carboplatin and intraperitoneal paclitaxel in patients with untreated ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2012;125:54-8.
26. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal Taxol: a Gynecoloic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10:1485-91.
27. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot study. J Clin Oncol. 1995;13:2961-7.
28. Markman M, Brady MF, Spirtos NM, et al. Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube, and peritoneum: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1998;16:2620-4.
29. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. J Clin Oncol. 2003;21:1313-9.
30. Ansaloni L. Coccolini F, Busci LM., Frigerio L. Pharmacokinetics of concomitant CDDP and PTX administration by HIPEC to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2015, Jan 20; 112 (2):306-12.
31. Los G, van Vugt MJ, den Engelse L, Pinedo HM. Effects of temperature on the interaction of cisplatin and carboplatin with cellular DNA. Biochem Pharmacol. 1993;46:1229-37.
32. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. Cancer Chemother Pharmacol. 1991;28(3):159-65.
33. De Bree E, Tsiftsis DD. Principles of perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. Recent Results Cancer Res 2007; 169: 39-51.
34. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. World J Gastrointest Oncol. 2010 Feb 15;2(2):68-75.
35. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. In: Sugarbaker PH, editor. Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management. Boston: Kluwer Academic; 1996:359–374.
36. Simon L, at al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational exposure for operating room personnel. Bullettin du cancer, (October 2009); Volume 96. Number 10, 971-7.
37. Glehen O et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. J Surg Oncol. 2008;98:242-6.
38. De Simone M, Barone R, Vaira M, et al. Semi-closed hyperthermic-antiblastic peritoneal perfusion (HAPP) in the treatment of peritoneal carcinosis. J Surg Oncol. 2003;82(2):138-140
39. M. Lotti, M.G. Capponi, D. Piazzalunga, E. Poiasina, M. Pisano, R. Manfredi, L. Ansaloni. Laparoscopic HIPEC: a bridge between open and closed-techniques. Journal of Minimal Access Surgery 2016, Volume 12.
40. M. Lotti, M.G.Capponi, L. Campanati, E. Poiasina, L. Ansaloni, L. Frigerio. The onset of Intra-adbominal adhesions during closed-abdomen hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Journal of Laparoscopic 2016, Volume 26, Number 21.
41. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. Ann Surg Oncol 2002; 9: 186-191.
42. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. World J Surg Oncol. 2016;14:128.

43. Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, Dogan A, Rezniczek GA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. Arch Gynecol Obstet. 2018 Aug;298(2):243-257.
44. 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;98:253e7.
45. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. Ann Surg. 2004;240:205–213.
46. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, Vauthey JN, Dindo D, Schulick RD, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. Ann Surg. 2009;250:187–196.
47. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0) https://cabig-kc.nci.nih.gov/Vocab/uploaded_files/4/40/Ctcaev4.pdf
48. Di Giorgio A, Cardi M, Sammartino P. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian peritoneal carcinomatosis: an argued role. Gynecol Oncol. 2010 Apr;117(1):146-7.
49. Landrum LM, Gold MA, Moore KN, et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: a review of complications and completion rates. Gynecol Oncol 2008; 108:342.
50. Seewaldt VL, Cain JM, Goff BA, et al. A retrospective review of paclitaxel-associated gastrointestinal necrosis in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol 1997; 67:137.
51. Kehoe SM, Williams NL, Yakubu R, et al. Incidence of intestinal obstruction following intraperitoneal chemotherapy for ovarian tubal and peritoneal malignancies. Gynecol Oncol 2009; 113:228.
52. Coccolini F, Lotti M, Manfredi R, Catena F, Vallicelli C, De Iaco PA, Da Pozzo L, Frigerio L, Ansaloni L. Ureteral stenting in cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a routine procedure: evidence and necessity. Urol Int. 2012;89(3):307-10.
53. 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;249:900e7.
54. Chua TC, Robertson G., Liauw W., Farrell R., Yan T.D., Morris D.L..Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. J Cancer Res Clin Oncol, 135 (2009), pp. 1637–1645].
55. Sakuragi N, Nakajima A, Nomura E, et al. Complications relating to intraperitoneal administration of cisplatin or carboplatin for ovarian carcinoma. Gynecol Oncol 2000; 79:420.
56. Fujiwara K. Can carboplatin replace cisplatin for intraperitoneal use? Int J Gynecol Cancer 2008; 18 Suppl 1:29.
57. Rettenmaier MA, Mendivil AA, Abaid LN, Brown JV 3rd, Micha JP, Wilcox AM, Goldstein BH. The feasibility of administering varying high-dose consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin in the treatment of ovarian carcinoma. Arch Gynecol Obstet. 2014 Dec 17.
58. Bhatt A, Glehen O. The role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer: A Review. Indian J Surg Oncol. 2016 Jun; 7(2):188-97.
59. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Cancer 2008; 113:315.
60. Macrì A, Arcoraci V, Belgrano V, Caldana M, Cioppa T, Costantini B, Cucinotta E, De Cian F, De Iaco P, De Manzoni G, Di Giorgio A, Fleres F, Muffatti F, Orsenigo E, Pinna AD, Roviello F, Sammartino P, Scambia G, Saladino E. Short-term outcome of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: preliminary analysis of a multicentre study. Anticancer Res. 2014 Oct;34(10):5689-93.
61. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, et al. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? Gynecol Oncol 2002; 84:36.
62. Cascales-Campos P, Gil J, Gil E, Feliciangeli E, López V, Gil Gonzalez A, Ruiz-Pardo J, Nieto A, Parrilla P. Cytoreduction and HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC–IV ovarian cancer. Critical analysis in elderly patient. EJOG, August 2014Volume 179, Pages 88–93.
63. Bijelic L, Stuart OA, Sugarbaker PH. Adjuvant bidirectional chemotherapy with intraperitoneal pemetrexed combined with intravenous cisplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Gastroenterol Res Pract Volume 2012;2012: Article ID 890450

4. Gestione multidisciplinare e centri ad alto volume

Negli ultimi 20 anni, il trattamento delle neoplasie peritoneali ha subito una profonda e costante evoluzione mediante lo sviluppo di una tecnica multimodale di trattamento che associa la Chirurgia Citoriduttiva (CRS) con manovre di peritonectomia e Chemioterapia Intraperitoneale (IPCT). che se associata al calore assume la definizione di Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (HIPEC) mentre se viene eseguita nei giorni successivi alla CRS viene definita Chemioterapia Intraperitoneale Precoce Postoperatoria (EPIC).
La disponibilità di nuove metodiche di trattamento ha determinato un crescente interesse che ha certamente contribuito ad ottimizzare le conoscenze cliniche e scientifiche delle neoplasie peritoneali che in passato sono state considerate entità non suscettibili di un trattamento curativo.
Tali nuove metodiche sono di elevata complessità e pertanto per la loro realizzazione necessitano di strutture che presentino tra i loro requisiti: organizzazione, tecnologia e professionalità oltre ad una spiccata vocazione per la ricerca clinico-biologica. **I Centri di Riferimento** per il trattamento delle neoplasie peritoneali, devono pertanto essere dotati di sale operatorie attrezzate con risorse professionali idonee alla gestione di interventi complessi e di lunga durata (12 ore circa), provviste di unità di terapia intensiva, radiologia ed endoscopia interventistica e di macchina per la HIPEC. La gestione clinica delle neoplasie peritoneali, a causa della specificità e dell'eterogeneità degli scenari clinici e patologici, necessita di un team che comprenda varie figure professionali: chirurghi esperti nel trattamento di CRS, anestesisti, oncologi medici, patologi, radiologi, nutrizionisti, fisioterapisti e psicologi. La discussione multidisciplinare è fondamentale nel processo diagnostico-terapeutico. Necessaria la vocazione alla gestione di studi clinico-biologici.

La gestione chirurgica dei pazienti con neoplasia peritoneale è particolarmente complessa. L'intervento di CRS prevede molteplici manovre chirurgiche che interessano l'intero ambito addomino-pelvico e pertanto necessitano di una ampia competenza di tecnica chirurgica e di un lungo periodo di apprendimento (Learning Curve). Vari studi, concordano che per il superamento della soglia, che consente di ottenere elevate percentuali di radicalità chirurgica pur mantenendo accettabili tassi di morbilità, necessitino circa 150 procedure di CRS (Tabella 1).

E'infine noto che il volume di attività di un Centro è una misura strettamente correlata con i risultati clinici. L'associazione tra il volume della struttura ed i risultati emerge con maggiore evidenza nelle procedure chirurgiche a maggiore complessità (5).

Con l'obiettivo di ottimizzare e razionalizzare la gestione dei pazienti che presentano neoplasie peritoneali, alcune organizzazioni internazionali come: RENAPE (Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine), PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International), ESPSO (European School of Peritoneal Surface Oncology) hanno definito criteri per identificare i Centri di Riferimento per il trattamento delle neoplasie peritoneali e per l'insegnamento delle metodiche di trattamento delle neoplasie peritoneali.
Tali criteri comprendono volumi di patologia, risorse tecniche e strutturali e vocazione scientifica

Centro di Primo Livello o di Riferimento:

64. Expertise
65. Esperienza >10 anni
66. >150 procedure di CRS HIPEC
67. >25 procedure di CRS HIPEC annue negli ultimi 5 anni
68. Chirurgo esperto >150 procedure CRS HIPEC
69. Percorso Diagnostico Terapeutico Multidisciplinare
70. Oncologi Medici dedicati per patologia
71. Patologi dedicati per patologia
72. Radiologia convenzionale (TAC, RMN, PET-TC)
73. Radiologia Interventistica
74. Endoscopia Interventistica
75. Nutrizionista, Fisioterapista, Psicologo, Terapista del Dolore
76. Logistica
77. Unità di Terapia Intensiva
78. Disponibilità macchina per HIPEC
79. Produzione scientifica correlata con >2 lavori scientifici pubblicati/anno negli ultimi 5 anni

Centro di Secondo Livello:

80. Expertise
81. Esperienza >10 anni
82. >150 procedure di CRS HIPEC
83. >25 procedure di CRS HIPEC annue negli ultimi 5 anni
84. Chirurgo esperto >150 procedure CRS HIPEC
85. Percorso Diagnostico Terapeutico Multidisciplinare
86. Oncologo Medico
87. Radiologia convenzionale (TAC)
88. Radiologia ed Endoscopia Interventistica disponibile in convenzione in prossimità
89. Nutrizionista, Fisioterapista, Psicologo, Terapista del Dolore
90. Logistica
91. Unità di Terapia Intensiva
92. Disponibilità macchina per HIPEC

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
*	I pazienti che presentano una Neoplasia Peritoneale dovrebbero essere orientati ad un Centro di Riferimento per i Tumori Peritoneali per la presa in carico oppure per una second opinion. Tale procedura garantisce risposte certe riguardo la correttezza dell'iter diagnostico e le scelte terapeutiche chirurgiche o mediche.	**Positiva Forte**

*: opinione del panel

Tabella 1: Curva di Apprendimento per procedura di CRS HIPEC; dati della letteratura di analisi condotte con Risk Adjusted Sequential Probability Ratio Test.

AUTORE	ANNO	N° PAZIENTI NELLO STUDIO	PATOLOGIE	RISULTATI DI INTERESSE	PUNTO SOGLIA DELLA CURVA DI APPRENDIMENTO	REFERENZA
Kusamura S et al.	2012	420	Tumori Peritoneali primitivi e secondari	Morbilità grave	137	1
				Completezza Citoriduzione	149	
Kusamura S et al.	2013	641	Tumori Peritoneali primitivi e secondari	Morbilità grave	134-158	2
				Completezza Citoriduzione	126-141	
				Mortalità	60-144	
Polanco P et al.	2015	370	Tumori Peritoneali primitivi e secondari PM-GC	Morbilità grave	180	3
				Completezza Citoriduzione	180	
				Sopravvivenza Globale e Sopravvivenza libera da progressione	90	
Voron T et al.	2015	290	Tumori Peritoneali primitivi e secondari PM-GC	Morbilità grave	141	4

Bibliografia

1) Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. Ann Surg. 2012 Feb;255(2):348-56
2) Kusamura S, Baratti D, Virzì S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, Hutanu I, Deraco M. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. J Surg Oncol. 2013 Mar;107(4):312-9.
3) Polanco PM, Ding Y, Knox JM, Ramalingam L, Jones H, Hogg ME, Zureikat AH, Holtzman MP, Pingpank J, Ahrendt S, Zeh HJ, Bartlett DL, Choudry HA. Institutional learning curve of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal malignancies. Ann Surg Oncol. 2015 May;22(5):1673-9.
4) Voron T, Eveno C, Jouvin I, Beaugerie A, Lo Dico R, Dagois S, Soyer P, Pocard M. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases. Eur J Surg Oncol. 2015 Dec;41(12):1671-7.
5) Rajeev R, Klooster B, Turaga KK. Impact of surgical volume of centers on post-operative outcomes from cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemoperfusion. J Gastrointest Oncol. 2016 Feb;7(1):122-8. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.099. Review. PubMed PMID: 26941990; PubMed Central PMCID: PMC4754306.

5. Carcinoma sieroso papillare primitivo peritoneale (SPPC)

Introduzione
Il carcinoma sieroso papillare primitivo peritoneale (SPPC) è stato descritto per la prima volta da Swerdlow nel 1959[1]. Il SPPC è istologicamente simile a carcinoma ovarico (EOC), e clinicamente si differenzia da questo per una diffusione predominante peritoneale, con scarso o nessun coinvolgimento ovarico. Storicamente, SPPC è stato variamente definito come (a) carcinoma ovarico extraovarico, (b) neoplasia peritoneale originata all'epitelio celomatico distinto dal carcinoma ovarico, e (c) un carcinoma di origine sconosciuta. Tuttavia, le differenze epidemiologiche, cliniche e molecolari tra SPPC ed EOC sono state evidenziate e descritte in una review[2]. Rispetto all' EOC, solitamente il SPPC si presenta in donne di età più avanzata ed è stato segnalato eccezionalmente nel maschio. E' più comunemente multifocale e tende a mostrare una maggiore diffusione micro nodulare a livello dell'omento e del peritoneo parietale. Tra SPPC ed EOC è stata osservata una sovrapponibile incidenza di metastasi linfonodali (20%-70%) e diffusione viscerale extraperitoneale (<15%). Il CA125 serico è elevato nel 70%-90% dei pazienti SPPC con valori mediamente superiori al EOC. Per la distinzione anatomo-patologica tra SPPC e EOC, sono stati sviluppati dei criteri standard[3].
Il SPPC viene anche comunemente definito di origine Mulleriana anche se di fatto ciò attiene ad una similitudine patologica e non di vera e propria origine embriologica. Infatti, lo strato epiteliale dell'ovaio e del peritoneo hanno comune origine embrionale dall'epitelio celomatico. Viceversa, l'epitelio delle tube di Falloppio, l'endometrio e endocervice condividono una comune origine embrionale dai dotti Mulleriani. Dal punto di vista morfologico il SPPC è notevolmente simile all'epitelio Mulleriano ed è esclusivamente su questa base che gli si attribuisce impropriamente l'origine Mulleriana.

Epidemiologia
L'esatta incidenza del SPPC non è chiara in quanto tradizionalmente trattato omogeneamente al EOC e raramente distinto da questo. Si stima che circa il 10-20% dei carcinomi sieroso papillari attribuiti a primitività ovarica siano effettivamente SPPC.

QUESITO: Nei pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso papillare e assenza di tumefazioni ovariche è raccomandabile la diagnosi di Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo?
QUESITO: In pazienti con Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale un trattamento di sCT neoadiuvante (6 cicli Carboplatino-Taxolo) seguito da CRS HIPEC è raccomandabile rispetto al trattamento di sCT seguito da chirurgica di intervallo (interval debulking)?

A causa delle somiglianze con l'EOC, il SPPC è stato spesso trattato mediante chirurgia e chemioterapia sistemica (sCT) contenente platino e taxani. La maggior parte delle informazioni disponibili provengono da coorte retrospettiva di piccole e medie dimensioni o caso-controllo, confrontando i pazienti con SPPC ed EOC. In studi comparativi, tuttavia, la sopravvivenza mediana dei pazienti con SPPC è più breve di quella di pazienti EOC[4,5]. Dai dati della letteratura emerge che i pazienti con SPPC presentano una sopravvivenza mediana di 21-42 mesi con una sopravvivenza libera da progressione di 11-17 mesi[6].

L'esperienza maturata su altre neoplasie peritoneali mediante il trattamento con CRS HIPEC, ha motivato vari gruppi ad estendere le indicazioni anche sul SPPC quale neoplasia primitiva peritoneale. Il razionale di tale approccio si basa sulla modalità di diffusione del SPPC, la sua multifocalità, la policlonalità e l'alta frequenza di diffuse metastasi peritoneali. Un'analisi di 36 pazienti con SPPC trattati con CRS con HIPEC è stata condotta in Francia ed Italia[7]. Tra loro c'era un paziente di sesso maschile. Tutti i pazienti tranne uno hanno ricevuto un trattamento adiuvante sistemico a base di platino. La sopravvivenza globale a cinque anni è stata del 57,4% con DFS del 24% (mediana 16,7 mesi).
L'analisi di una casistica monocentrica di 22 pazienti con SPPC omogeneamente trattati con chemioterapia neoadiuvante con 6 cicli di sCT (Carboplatino+Taxolo) seguita da CRS HIPEC, ha evidenziato, dopo un follow up mediano di 12 mesi, una sopravvivenza globale a 5 anni del 64,9% (mediana non raggiunta). La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 32,9 mesi e la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è stata del 33,2%[8,9].

La CRS è stata condotta con manovre di peritonectomia parietale totale con asportazione anche del peritoneo apparentemente sano o con segni di risposta terapeutica. La HIPEC utilizzando l'associazione chemioterapica di Cisplatino+ Doxorubicina alla temperatura di 43 C° per 90 minuti.

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Bassa	In pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso papillare e assenza di tumefazioni ovariche, la diagnosi di Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale dovrebbe essere considerata in prima istanza	**Positiva Forte**

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Bassa	In pazienti con Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale un trattamento di sCT neoadiuvante (6 cicli Carboplatino-Taxolo) seguito da CRS HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica rispetto al trattamento di sCT seguito da chirurgica di intervallo (interval debulking) e da ulteriore chemioterapia[8,9]	**Positiva Debole**

Bibliografia

1. Swerdlow M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary. American Journal of Obstetrics and Gynecology. 1959;77:197–200.
2. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: Unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. Critical Reviews in Oncology/Hematology. 2010;75:27–42.
3. Bloss JD, Shu-Yuan L, Buller RE, Manetta A, Berman ML, McMeekin S et al. Extraovarin peritoneal serous papillary carcinoma: A case–control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. Gynecologic Oncology. 1993;50:347–351.
4. Kuan-Chong Chao, Yi-Jen Chen, Chi-Mou Juang, Hei-Yu Lau, Kuo-Chang Wen, Pi-Lin Sung, Feng-Ying Fang, Nae-Fang Twu, Ming-Shyen Yen. Prognosis for advanced-stage primary peritoneal serous papillary carcinoma and serous ovarian cancer in Taiwan. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology 52 (2013) 81e84.
5. Chel Hun Choi, Tae-Joong Kim, Woo Young Kim, Geung Hwan Ahn, Jeong-Won Lee, Byoung-Gie Kim, Je-Ho Lee, Duk-Soo Bae. Papillary serous carcinoma in ovaries of normal size: A clinicopathologic study of 20 cases and comparison with extraovarian peritoneal papillary serous carcinoma. Gynecologic Oncology 105 (2007) 762–768.
6. Yuan J, He L, Han B, Li Y. Long-term survival of high-grade primary peritoneal papillary serous. adenocarcinoma: a case report and literature review. World J Surg Oncol. 2017 Apr 11;15(1):76. doi: 10.1186/s12957-017-1134-3.
7. Bakrin N, Gilly FN, Baratti D, Bereder JM, Quenet F, Lorimier G et al. Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients. European Journal of Surgical Oncology. 2013;39:742–747.
8. Sinukumar S, Kusamura S, Baratti D, Salcedo-Hernández RA, Vinayakumar R, Guaglio M, Nizri E, Deraco M. Improved survival with cytoreductive surgery, total parietal peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for serous papillary peritoneal carcinoma largest single institute experience. Poster Presentation at the 11th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy Paris September 9-11, 2018
9. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Gil Gomez E. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for serous peritoneal papillary carcinoma (SPPC). Paper presented at the 8th International Symposium on Regional Cancer Therapies, Palm Springs, CA, February 16–18, 2013.

6. Pseudomixoma peritonei

Introduzione

Il termine Pseudomixoma Peritonei (PMP) viene comunemente utilizzato per descrivere la presenza di ascite mucinosa o depositi di mucina all'interno della cavità peritoneale contenenti quantità variabili di cellule epiteliali neoplastiche. La prima descrizione di tale patologia risale al 1842 quando Rokitansky fece diagnosi di un mucocele benigno dell'appendice[1]. R. Werth descrisse per la prima volta nel 1884 lo Pseudomixoma Peritonei come una rara ed insolita reazione del peritoneo a una sostanza gelatinosa, simile ad un mixoma, in relazione ad una neoplasia ovarica[2].
Il PMP origina nella maggior parte dei casi dalla rottura di una neoplasia mucinosa appendicolare. È caratterizzato dal lento e progressivo accumulo all'interno della cavità peritoneale di mucina e cellule epiteliali mucosecernenti; nel corso del tempo, questa sindrome determina una progressiva distensione addominale ed una conseguente ostruzione gastrointestinale meccanica e/o funzionale.

Epidemiologia

Se si considera il PMP propriamente detto, a partenza da adenoma dell'appendice (il cosiddetto PMP di basso grado della classificazione WHO), l'incidenza stimata è di circa 1 caso per milione di abitanti; se si considerano anche le forme di alto grado originanti da adenocarcinoma dell'appendice, l'incidenza complessiva sale a circa 6 casi per milione di abitanti nel mondo occidentale[3]. Un recente lavoro olandese riporta, su riscontro autoptico, un'incidenza complessiva che si attesta su 2 pazienti per milione di abitanti[4].

Caratteristiche Cliniche

Il PMP si manifesta solitamente con la caratteristica "jelly belly" ovvero "pancia di gelatina" tipica dello stadio avanzato della malattia, quando l'addome risulta completamente invaso da materiale mucinoso. Infatti, le cellule tumorali e la mucina vanno ad occupare l'intera cavità peritoneale, contrariamente a quanto succede nel cancro colorettale non mucinoso, in cui le prime metastasi si trovano più spesso vicino al tumore primitivo[5]. Questo tipo di presentazione è dovuta al cosiddetto fenomeno della ridistribuzione consistente in un modello di disseminazione cellulare legato alla circolazione del fluido peritoneale ed alla gravità. La mobilità dell'intestino tenue spiega perché verosimilmente le cellule tumorali e mucinose aderiscono significativamente meno in questi siti, in contrasto con le parti più fisse come l'antrum, la regione ileo-cecale ed il sigma-retto che sono generalmente circondate massicciamente dal muco.
Il PMP è molto spesso un reperto occasionale ed inaspettato in corso di interventi per sospetta appendicite o massa ovarica. Tuttavia, la presentazione clinica del PMP non è mai stata definita in modo accurato a causa di pochi studi eseguiti su ampie popolazioni di pazienti.
In generale, le presentazioni più frequenti sono sospetta appendicite acuta, aumento della distensione addominale, la comparsa di un'ernia della parte addominale, nella maggior parte dei casi inguinale od ombelicale[6,7]. Solitamente i pazienti in questo stadio di malattia presentano alterazioni dell'alvo, inappetenza, dolore correlato all'ostruzione a causa dell'eccessiva quantità di materiale mucoso, difficoltà respiratorie dovute all'ipomobilità dei diaframmi. Nelle pazienti di sesso femminile i sintomi iniziali possono essere la pressione pelvica con conseguente pollachiuria e la presenza di masse ovariche palpabili.
In alcuni casi, gli aggregati mucinosi vengono scoperti incidentalmente in campioni chirurgici, come i sacchi erniari, rendendo così necessaria la ricerca della neoplasia primitiva[8]. La disseminazione ematogena o linfatica delle cellule tumorali del PMP è rara[9].
Una presentazione più rara di questa infrequente patologia è rappresentata dall'estensione intratoracica di materiale mucinoso al momento della presentazione[10,11]; possibili cause di tale fenomeno sono rappresentate dalla presenza di comunicazioni pleuroperitoneali congenite o acquisite, dall'invasione degli spazi linfovascolari e, più raramente, dall'invasione diretta del diaframma[12].

Diagnosi

CEA, CA19-9 e CA125 sono glicoproteine della membrana cellulare utilizzate come marcatori sierici per monitorare la progressione o la remissione della neoplasia; inoltre, i livelli sierici preoperatori aiutano nella stima della prognosi.

La maggior parte dei pazienti affetti da PMP presenta un incremento sia del CA19-9 che del CEA, utili sia per la diagnosi che soprattutto per la valutazione dell'efficacia del trattamento e della gestione dell'eventuale recidiva dopo terapia[13]. Molti studi hanno riportato l'utilità dei livelli preoperatori di CEA e CA19-9 nel predire l'estensione della malattia (Peritoneal Cancer Index - PCI) ed il successo chirurgico nonché la sopravvivenza globale e libera da malattia nei pazienti trattati con chirurgia citoriduttiva e HIPEC[14-18].

Il CA125 risulta meno utilizzato data la scarsa specificità (può essere elevato anche in neoplasie ginecologiche ed in processi infiammatori generici). La sua sensibilità diagnostica si avvicina al 60%[19]; sebbene alcuni studi abbiano riportato un valore predittivo della completezza della citoriduzione e della sopravvivenza libera da malattia di tale marcatore[16,20], una recente analisi riporta come il CA125 sia raramente espresso dalle cellule tumorali del PMP, ma più spesso dalle cellule mesoteliali adiacenti[21]. Alla luce di tale studio, i livelli elevati di CA125 nei pazienti con PMP possono provenire principalmente dal mesotelio non neoplastico adiacente, irritato dall'avanzamento delle cellule tumorali. Il CA125 sierico, può quindi riflettere l'estensione della disseminazione del tumore del PMP, ma non può essere considerato un marcatore specifico per le cellule tumorali del PMP.

La Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto è attualmente lo strumento diagnostico d'elezione; in letteratura viene anche riportata la capacità di tale metodica di prevedere la possibilità di ottenere una citoriduzione completa[22,23].

Il PMP presenta una tipica diffusione peritoneale con accumuli in sede periepatica, perisplenica, retro cavità degli epiploon, pelvica ed omentale (omental-cake). Frequentemente è evidente il cosiddetto fenomeno di compartimentalizzazione del piccolo intestino che a causa dei volumi di ascite mucinosa densa viene spostato e compattato in un'area senza interessare le anse intestinali ed il relativo mesentere

La risonanza magnetica (MRI) è una tecnica promettente che ha dimostrato una grande sensibilità nella valutazione degli impianti peritoneali in pazienti con PMP[22], con una maggior precisione in mani esperte dell'interessamento di zone rilevanti per le decisioni terapeutiche quali il piccolo intestino ed il legamento epatoduodenale.

L'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (18FDG-PET) nel PMP rimane controverso in considerazione della scarsa cellularità e dell'attività metabolica di tale patologia; in letteratura è riportato un possibile ruolo dell'individuazione di PMP di alto grado[24] ed il valore predittivo di recidiva[25].

Pertanto, il quadro clinico del PMP è generalmente caratterizzato dall'incremento del volume addominale che risulta soffice alla palpazione, dalle condizioni del paziente relativamente buone, dall'incremento dei marcatori tumorali e dalla tipica distribuzione di malattia alla TAC. Tale quadro è in genere sufficiente per la diagnosi clinica e per l'orientamento terapeutico. In rari casi, la laparoscopia diagnostica può risultare un utile strumento per valutare l'eventuale coinvolgimento del piccolo intestino e conseguentemente la fattibilità di una citoriduzione completa.

Classificazioni Anatomopatologiche

Il comportamento biologico unico dello pseudomyxoma peritonei rende complicata sia la classificazione del tumore primitivo che della diffusione peritoneale dello stesso; infatti, sono stati numerosi i dibattiti in letteratura sulla terminologia più corretta da utilizzare. Conseguentemente, il risultato finale è stato una varietà di differenti classificazioni proposte nel corso degli anni (Tabella 1a - 1b)

Tabella 1a. Classificazioni delle neoplasie mucinose appendicolari			
Caratteristiche	Carr &Sobin[26], 1995	Misdraji et al[27], 2003	Pai and Longacre[28], 2009
Confinata all'appendice, (muscularis mucosae intatta), basso grado citologico	Adenoma	Neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN)	Adenoma
Confinata all'appendice, (muscularis mucosae intatta), alto grado citologico	Adenoma	Cistoadenocarcinoma mucinoso non invasivo	Adenoma
Margini chirurgici positivi	Adenoma	Neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN)	Neoplasia ad incerto potenziale di malignità
Cellule neoplastiche all'interno della parete appendicolare	Neoplasia ad incerto potenziale di malignità	Neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN)	Neoplasia ad incerto potenziale di malignità
Invasione della parete appendicolare	Adenocarcinoma	Adenocarcinoma invasivo	Adenocarcinoma invasivo

Tabella 1b. Classificazioni della neoplasia mucinosa peritoneale			
Caratteristiche	Ronnett et al[30], 1995	Misdraji et al[27], 2003	Bradley et al[31], 2006
Abbondante mucina contenente epitelio mucinoso con blanda complessità architettonica e citologia di basso grado	Adenomucinosi peritoneale diffusa (DPAM)	Coinvolgimento peritoneale da LAMN	Carcinoma mucinoso di basso grado del peritoneo
Abbondante mucina contenente epitelio mucinoso con blanda complessità architettonica e citologia di alto grado	Adenomucinosi peritoneale diffusa (DPAM)	Adenocarcinoma mucinoso ben differenziato	Carcinoma mucinoso di basso grado del peritoneo
Proliferazioni cellulari con caratteristiche architettoniche complesse e citologia di alto grado, con ghiandole cribriformi, ghiandole infiltranti e con o senza singole cellule	Carcinomatosi mucinosa peritoneale (PMCA)	Adenocarcinoma mucinoso moderatamente o scarsamente differenziato	Carcinoma mucinoso di alto grado del peritoneo

La classificazione di Ronnett[30] è stata per molto tempo la più utilizzata, proposta inizialmente come tripartita (adenomucinosi peritoneale disseminata – DPAM; carcinomatosi mucinosa peritoneale – PMCA; gruppo intermedio – PMCA-I) e poi ridotta dagli autori stessi a dicotomica (DPAM e PMCA)[32]. Con l'obiettivo di omogeneizzare e razionalizzare i concetti scientifici inerenti le neoplasie appendicolari e lo pseudomyxoma peritonei, gli esperti internazionali dello PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International), prevalentemente patologi e chirurghi di tutti i centri ad alto volume di trattamento del PMP, hanno dato luogo ad una Consensus Conference tenutasi, con metodologia DELPHI, a Basingstok nel 2013. Ne è risultata una nuova classificazione PSOGI delle neoplasie epiteliali dell'appendice e del PMP, largamente accettata da tutta la comunità scientifica (Tabella 2a – 2b).

Tabella 2b. Classificazione PSOGI delle neoplasie epiteliali dell'appendice, esclusi i tumori a cellule caliciformi	
Terminologia	**Caratteristiche istologiche**
Adenoma tubulare, tubulovilloso o villoso, displasia di basso grado o di alto grado	Adenoma che ricorda il tipo tradizionale del colon-retto, confinato alla mucosa, muscolaris mucosae intatta
Polipo serrato con o senza displasia (basso grado o alto grado)	Neoplasia serrata, confinata alla mucosa, muscularis mucosae intatta
Neoplasia mucinosa appendicolare di basso grado (LAMN) se l'atipia è di basso grado Neoplasia mucinosa appendicolare di alto grado (HAMN) se l'atipia è di alto grado	Neoplasia mucinosa senza invasione infiltrativa, ma con una delle seguenti caratteristiche: • perdita di integrità della muscularis mucosae • fibrosi a livello della sottomucosa • crescita espansiva o simile a un diverticolo • presenza di mucina acellulare nella compagine della parete • crescita epiteliale ondulata o appiattita • rottura di appendice • mucina e/o cellule all'esterno dell'appendice
Adenocarcinoma mucinoso — bene, moderatamente, scarsamente differenziato	Neoplasia mucinosa con margine di invasione infiltrativo
Adenocarcinoma (mucinoso) scarsamente differenziato con cellule ad anello con castone	Neoplasia con cellule ad anello con castone (≤50% delle cellule)
Carcinoma (mucinoso) con cellule ad anello con castone	Neoplasia con cellule ad anello con castone (>50% delle cellule)
Adenocarcinoma — bene, moderatamente o scarsamente differenziato	Adenocarcinoma non mucinoso simile al tradizionale cancro colo-rettale

Tabella 2b. Classificazione PSOGI dello Pseudomyxoma Peritonei (componente peritoneale)	
Terminologia	**Caratteristiche istologiche**
Mucina acellulare	Mucina all'interno della cavità peritoneale senza cellule neoplastiche
Carcinoma mucinoso di basso grado o DPAM (Adenomucinosi Peritoneale Disseminata)	• Componente epiteliale scarsa • Cellule incolonnate, raccolte in strutture ghiandolari o piccoli gruppi • Minima atipia citologica. • Mitosi sporadiche • L'invasione negli organi è generalmente di tipo "espansivo"
Carcinoma mucinoso di alto grado o PMCA (Carcinomatosi Peritoneale Mucinosa)	• Relativamente più cellulato • Crescita cribriforme • Atipia citologica di alto grado • Numerose mitosi • L'invasione degli organi è di tipo "infiltrativo"
Carcinoma mucinoso di alto grado con cellule ad anello con castone o PMCA-S (Carcinomatosi Peritoneale Mucinosa con cellule ad anello con castone)	• Qualsiasi lesione con una componente di cellule ad anello con castone (cellule rotonde con mucina intracitoplasmatica che spinge il nucleo contro la membrana cellulare) • (Le cellule degeneranti all'interno dei pool di mucina che mimano le cellule ad anello con castone non devono essere considerate)

E' stata concordata la seguente definizione di PMP (96%): "Lo pseudomixoma peritonei rappresenta l'accumulo intraperitoneale di muco derivante da una neoplasia mucinosa e caratterizzato dal fenomeno della ridistribuzione. Può includere ascite mucinosa, impianti peritoneali, "omental-cake" e coinvolgimento ovarico. Nella maggior parte dei casi deriva da una neoplasia appendicolare."
È stato concordato, inoltre, dal 98% dei partecipanti che il PMP deve essere considerato una patologia maligna.
Per quanto riguarda la stadiazione, l'edizione 8 della classificazione TNM fornisce una dettagliata differenziazione del tumore appendicolare inserendo per la prima volta il LAMN[33] (Tabella 3).

Tabella 3. Classificazione TNM8 dell'adenocarcinoma dell'appendice, della neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN) e del carcinoide a "cellule goblet"	
Neoplasia primitiva	LAMN confinata all'appendice (mucina acellulare o epitelio muciparo esteso sino alla muscularis propria)
	Neoplasia invadente la sottomucosa (non applicabile a LAMN)
	Neoplasia invadente la muscularis propria (non applicabile a LAMN)
	Neoplasia invadente la sottosierosa o il mesenteriolo appendicolare (non applicabile a LAMN)
	Neoplasia perforante il peritoneo viscerale con noduli mucinosi peritoneali o mucina acellulare sulla sierosa appendicolare o sul relativo mesenteriolo (incluso LAMN)
Linfonodi locoregionali	No metastasi linfonodali locoregionali
	Metastasi in 1 linfonodo locoregionale
	Metastasi in 2-3 linfonodi locoregionali
	Depositi satellite in assenza di metastasi linfonodali locoregionali
	Metastasi in 4 or più linfonodi locoregionali
Metastasi a distanza	No metastasi a distanza
	Mucina acellulare intraperitoneale
	Metastasi peritoneali, compreso epitelio mucosecernente
	Metastasi extraperitoneali
I depositi satelliti sono noduli all'interno del tessuto adiposo nell'area di drenaggio linfatico di un carcinoma primario che non mostra alcuna evidenza di linfonodo o strutture vascolari o neurali identificabili.	

Profili Molecolari
Il PMP di origine appendicolare solitamente presenta mutazioni di KRAS e GNAS, ma non di BRAF66-69. La mutazione di TP53 e/o dei geni correlati alla via di PI3K-AKT sembra essere associata a malattia di alto grado[34-36]. Il pathway di PKA (che contiene anche GNAS) è uno dei principali attori della sovrapproduzione di mucina, che è la caratteristica principale del PMP; un recente studio ha, inoltre, identificato mutazioni in sei geni che appartengono alla via del fattore di crescita TGF-β, regolatore chiave della proliferazione cellulare[37].

Trattamento
In passato lo pseudomyxoma peritonei veniva trattato mediante iterati debulking con risultati insoddisfacenti; la maggior parte dei pazienti recidivava con la successiva necessità di eseguire interventi sempre impegnativi in considerazione delle aderenze e della distorsione dell'anatomia originale. Pazienti affetti PMP sottoposti a debulking hanno riportato tassi di sopravvivenza a 5 anni del 6% circa associati ad un tasso di mortalità perioperatoria del 2.7%[38,39].
Come risultato del lavoro pionieristico di Sugarbaker, l'approccio combinato di citoriduzione chirurgica associata ad HIPEC è diventato il gold standard nel trattamento del PMP[40-42].
La citoriduzione chirurgica, come codificato da Sugarbaker[43], ha lo scopo di rimuovere tutti gli impianti tumorali peritoneali macroscopici. Tale tecnica consta di: exeresi del tumore primitivo, resezione degli organi interessati

dagli impianti secondari, rimozione del peritoneo invaso da malattia. L'obiettivo è rimuovere tutto il tumore macroscopico o, se ciò non fosse possibile, lasciare noduli di dimensioni inferiori a 2,5 mm[41]. Tale necessità deriva dal limitato potere di penetrazione dei farmaci chemioterapici attualmente in uso all'interno della neoplasia, dell'ordine di pochi millimetri.
L'infiltrazione tumorale dell'emidiaframma talvolta presente nei quadranti di malattia avanzata può richiedere la resezione parziale dell'emidiaframma. In questi casi, la somministrazione di chemioterapia intrapleurica deve essere preceduta dalla bonifica (asportazione) della pleura viscerale e parietale coinvolte. L'obiettivo della è rimuovere tutte le localizzazioni visibili della malattia. Il ruolo della chemioterapia ipertermica toraco-addominale o chemioterapica intraoracica (HITAC o HITOC) consiste nell'eliminare la malattia microscopica residua che non può essere rimossa chirurgicamente.
Gli agenti chemioterapici utilizzati, il dosaggio, la temperatura o la durata della chemioterapia intraperitoneale non sono stati sottoposti a studi randomizzati, ma sono stati scelti in base alle sempre più approfondite conoscenze della farmacocinetica intraperitoneale degli agenti. I farmaci comunemente utilizzati sono la mitomicina C, il cisplatino, il 5-fluorouracile o una combinazione di questi, solitamente somministrati per 30-120 minuti[44].

QUESITO 2: Nei pazienti affetti da Pseudomyxoma Peritonei resecabile, è indicata la citoriduzione associata a HIPEC piuttosto che il debulking chirurgico e la chemioterapia sistemica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con pseudomyxoma peritonei, la citoriduzione chirurgica associata ad HIPEC può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
Lo studio di McBride del 2013[45] è una review/metanalisi di 15 studi osservazionali inerenti il trattamento dello pseudomyxoma peritonei mediante citoriduzione associata a chemioterapia intraperitoneale in diverse forme (EPIC, HIPEC, HIPEC + EPIC). La sopravvivenza mediana a 3,5,10 anni è risultata di 77.85%, 79.5% e 55.9% rispettivamente. Il tasso di complicanze mediano (calcolato su 14 studi) è stato del 40%. Il panel ritiene che,sebbene il tasso di complicanze non sia trascurabile, il beneficio dato dalla citoriduzione associata ad HIPEC risulta comunque superiore a quello dato da debulking reiterati.
Sulla base di tali valutazioni e dell'esperienza sul campo, il Panel all'unanimità ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione di citoriduzione ed HIPEC nello pseudomyxoma peritonei resecabile.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**9**	**0**	**0**	**9**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future: ulteriori studi prospettici randomizzati di confronto su casistiche ampie ed omogenee si rendono necessari per confermare l'utilizzo di HIPEC in associazione a CRS in questo setting di pazienti.

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:
- Il RR viene calcolato sulla base della sopravvivenza globale riportata dagli autori (39% nel gruppo debulking, 69% nel gruppo HIPEC)
- Limite di generalizzabilità dei risultati data l'assenza di un braccio di confronto. Tutti i pazienti inclusi nella revisione sistematica di McBride sono stati trattati con CRS e HIPEC.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

QUESITO: Nei pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei sottoposti ad intervento chirurgico di citoriduzione associata a HIPEC è raccomandabile raggiungere un residuo di malattia nullo o minimo (< 2.5 mm)?

La completezza della citoriduzione è uno dei fattori prognostici più rilevanti; questa dipende anche dalla portata degli interventi precedenti dal momento che il "tumour entrapment" e la colonizzazione delle cicatrici chirurgiche riducono la possibilità di ottenere una citoriduzione completa[47].
L'importanza di ottenere una citoriduzione completa emerge dallo studio multicentrico pubblicato da Chua[42]: l'analisi eseguita su 2298 pazienti ha dimostrato come la completezza della chirurgia sia all'analisi multivariata un fattore predittivo indipendente sia della sopravvivenza libera da malattia che della sopravvivenza globale. Tale dato viene evidenziato anche dallo studio monocentrico osservazionale di Andreasson[38]. Sono stati identificati quali ulteriori fattori predittivi di cattiva prognosi il pregresso trattamento chemioterapico, l'istotipo ad alto grado (PMCA), l'elevato PCI ed il riscontro di complicanze maggiori postoperatorie[42].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei sottoposti ad intervento chirurgico di citoriduzione associata a HIPEC il raggiungimento di un residuo di malattia nullo o minimo (<2.5 mm) dovrebbe essere preso in considerazione in prima istanza.	**Positiva forte**

In caso di cistoadenoma mucinoso, adenoma serrato e/o polipo iperplastico dell'appendice, l'appendicectomia con asportazione completa della lesione risulta risolutiva[48,49].
Vi è poca letteratura basata sull'evidenza per quanto riguarda l'appropriata gestione e sorveglianza dei pazienti con neoplasie confinate nell'appendice. La colonscopia va sempre eseguita al fine di escludere eventuali neoplasie colorettali sincrone.

In caso di riscontro di LAMN non perforata, l'appendicectomia con rimozione della malattia peritoneale riporta tassi di sviluppo di PMP dello 0%-52% a mediane di follow-up di 40-50 mesi[50-54]. Normali livelli basali di CEA, Ca125 e Ca19.9 hanno dimostrato un maggiore intervallo libero da malattia associato ad un significativo incremento della sopravvivenza globale e possono giustificare un atteggiamento attendista[54].

La politica di sorveglianza conduce, quindi, a posticipare il trattamento definitivo di una LAMN perforata mediante citoriduzione associata ad HIPEC, sebbene non vi siano evidenze di outcome differenti in caso di trattamento immediato o ritardato della patologia. Il coinvolgimento linfonodale è molto raro, riscontrato in un numero minimo di pazienti sottoposti ad emicolectomia destra[53].

Ai pazienti affetti da LAMN dovrebbe essere normalmente offerto un follow-up per escludere lo sviluppo del PMP successivo, che può presentarsi anche 10 anni o più dopo l'appendicectomia iniziale[53]. Il rischio di PMP è basso se non vi è evidenza di diffusione oltre l'appendice, ma è maggiore se la mucina acellulare si trova oltre la sierosa appendicolare e ancora più elevato se vi sono cellule epiteliali neoplastiche nella mucina extraappendicolare[55].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Moderata	Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia con successiva diagnosi di LAMN non perforata la citoriduzione associata ad HIPEC non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.	**Negativa debole**
Bassa	Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia, con successiva diagnosi di LAMN perforata o in presenza di mucina extra-appendicolare la citoriduzione associata ad HIPEC possono essere prese in considerazione come opzione terapeutica.	**Positiva debole**

In caso di HAMN, il trattamento risulta ugualmente dibattuto: questo tipo di neoplasia ha una forte tendenza alla diffusione peritoneale[49,56]; in letteratura viene, inoltre, riportato un coinvolgimento linfonodale in più del 20% dei casi. Il coinvolgimento linfonodale risulta dipendere dalla differenziazione tumorale: adenopatie positive risultano presenti in quasi il 30% di pazienti con PMCA scarsamente differenziato a differenza del 5-6% presente in caso di tumori ben/moderatamente differenziati[57].

QUESITO 4: Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenteriolo con successiva diagnosi di HAMN è indicata la citoriduzione associata ad HIPEC?

Le evidenze suggeriscono, la necessità di eseguire l'emicolectomia destra associata a citoriduzione chirurgica ed HIPEC nei pazienti con PMCA scarsamente differenziato anche in assenza di diffusione peritoneale. D'altro canto, l'emicolectomia destra è risultata avere un impatto negativo in termini di OS se non associata alla chemioterapia intraperitoneale, probabilmente per il fenomeno del "cellular entrapment" o intrappolamento cellulare se confrontata con pazienti trattati mediante la sola appendicectomia o l'emicolectomia destra associata a chemioterapia intraperitoneale[58]
Le neoplasie mucinose appendicolari di alto grado (HAMN) risultano ad oggi scarsamente caratterizzate in letteratura e non ci sono dati riguardanti il follow-up appropriato. Fino a quando non saranno disponibili dati più solidi sembrerebbe appropriato trattarle come adenocarcinomi, specialmente in presenza di cellule neoplastiche al di fuori dell'appendice.

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenteriolo con successiva diagnosi di HAMN non perforata la citoriduzione associata ad HIPEC non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.	**Negativa debole**
Molto bassa	Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia con riscontro di HAMN perforata o presenza di mucina extra-appendicolare, un'adeguata linfadenectomia del mesenteriolo, la citoriduzione e l'HIPEC possono essere prese in considerazione come prima opzione terapeutica.	**Positiva debole**

QUESITO: Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenteriolo con successiva diagnosi di adenocarcinoma è indicata la citoriduzione associata ad HIPEC?

Una diagnosi di adenocarcinoma appendicolare necessita l'esecuzione dell'emicolectomia destra completa nel caso in cui non sia già stata eseguita. Il razionale di ciò risiede nella necessità di dover eseguire un'adeguata linfadenectomia locoregionale. Nel caso in cui vi siano evidenze di impianti peritoneali o PMP, può essere indicato un intervento di citoriduzione con HIPEC[42].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenteriolo con successiva diagnosi di adenocarcinoma non perforato la citoriduzione associata ad HIPEC non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica.	**Negativa debole**
Bassa	Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia con riscontro di adenocarcinoma perforato o presenza di mucina extra-appendicolare, un'adeguata linfadenectomia del mesenteriolo, la citoriduzione e l'HIPEC possono essere prese in considerazione come prima opzione terapeutica.	**Positiva debole**

Trattamento Sistemico

Il trattamento di scelta del PMP è ormai riconosciuto essere la citoriduzione chirurgica associata a HIPEC. La CT sistemica (CTs) viene riservata, con scarsi risultati, a casi non operabili alla prima presentazione o non ri-operabili alla recidiva.

QUESITO: In pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei non candidabili a citoriduzione +/- HIPEC per condizioni generali e/o estensione della malattia, la chemioterapia sistemica può essere indicata?

Nel PMP di basso grado non è stato descritto nessun vantaggio né in termini di OS che di DFS[62], mentre in alcuni lavori, anche review su ampie casistiche, la CTs preoperatoria è risultata avere un impatto prognostico negativo nei pazienti successivamente sottoposti a CRS associata a HIPEC[42,46,66,67]. Le spiegazioni potrebbero essere molteplici: verosimilmente si tratta di un subset di pazienti a prognosi peggiore di per se, la prestazione clinica di tali pazienti può diminuire a causa della chemioterapia stessa, il tempo trascorso dalla diagnosi di PMP a HIPEC aumenta nei pazienti che ricevono un trattamento neoadiuvante, probabilmente aumentando il carico tumorale, oppure la chemioterapia stessa può avere un ruolo nella selezione di cloni resistenti.
Anche per quanto riguarda lo PMP di alto grado, non sono stati rilevati miglioramenti in termini di OS e PFS[62,64,65,68-71]; inoltre, alcuni studi hanno riportato anche OS e PFS inferiori nei pazienti chemiotrattati[42,72,73]. Un recente articolo riporta un impatto prognostico positivo della chemioterapia neoadiuvante esclusivamente in subset di pazienti con varianti istopatologiche chiaramente aggressive come quella con cellule ad anello con castone[64].
Le evidenze disponibili riguardanti l'uso della chemioterapia neoadiuvante nel trattamento della PMP sono di qualità da bassa a moderata; tutti gli studi disponibili sulla terapia sistemica nel PMP sono retrospettivi e generalmente limitati alla malattia non citoriducibile con intento radicale. Alcuni di questi studi non hanno analizzato solo il trattamento neoadiuvante, ma anche il trattamento perioperatorio[62-65]. Non vi sono studi prospettici o retrospettivi che giustifichino l'utilizzo della CTs in adiuvante dopo trattamento del PMP con CRS + HIPEC, fatta eccezione per uno studio che non riporta alcun beneficio nei PMP di basso grado[74] e qualche sporadico case-report su pazienti con PMP di alto grado[62,73].

Nei pazienti con malattia di alto grado (PMCA) non passibili di citoriduzione chirurgica associata a HIPEC può esservi un minimo vantaggio rispetto alla migliore terapia di supporto, pur se con livelli di evidenza decisamente bassi. Per contro, la CTs non è raccomandata nei pazienti affetti da DPAM (adenomucinosi peritoneale disseminata), anche se in funzione di palliazione, in quanto non è stato dimostrato da nessuno studio un vantaggio significativo in termini di outcome rispetto alla migliore terapia di supporto.

La chemioterapia sistemica nei pazienti non operabili o recidivi ha portato rispettivamente a mediane di sopravvivenza globale e libera da malattia di 25-56 mesi e 8 mesi[75-77]; la monochemioterapia a base di 5-FU ha riportato risultati peggiori rispetto a schemi a base di oxaliplatino. L'aggiunta di farmaci anti-VEGF alla chemioterapia sistemica standard è risultata in grado di migliorare sia il PFS che l'OS, in particolare in neoplasie appendicolari moderatamente o scarsamente differenziate[78].

Qualità globale delle evidenze	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Bassa	In pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei non candidabili a citoriduzione +/- HIPEC per condizioni generali e/o estensione della malattia, la chemioterapia sistemica può essere presa in considerazione prima come opzione terapeutica.	**Positiva debole**

Follow - up

La strategia di follow-up è importante, sebbene si tratti spesso di una patologia di basso grado, per diagnosticare tempestivamente eventuali recidive.
Appare ragionevole, in considerazione della possibile comparsa di recidiva anche a distanza di molti anni[53], di organizzarlo come esposto di seguito:

6. Patologie di basso grado: markers tumorali e visita chirurgica ogni 6 mesi, TC Addome con m.d.c. ogni 6 mesi e TC Torace annuale per i primi 2 anni; successivamente markers tumorali, TC Torace + Addome con m.d.c. e visita chirurgica annuale sino a 10 anni.
7. Patologie di alto grado: markers tumorali ogni 3 mesi, TC Torace + Addome con m.d.c. e visita chirurgica ogni 6 mesi per i primi due anni; successivamente marker tumorali, TC Addome con m.d.c. ogni 6 mesi, TC Torace annuale per 5 anni. Quindi, markers tumorali, TC Torace + Addome con m.d.c. e visita chirurgica annuale sino a 10 anni.

Biibliografia

1. Weaver CH. Mucocele of appendix with pseudomucinous degeneration. The American Journal of Surgery 1937;36:523-6.
2. WERTH R. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwulsten und der Laparatomie. Pseudomyxoma peritonei. Arch Gynecol Obstet 1884;24:100-18.
3. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. Br J Surg 2000;87:1414-8.
4. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. Eur J Surg Oncol 2008;34:196-201.
5. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. Ann Surg 1994;219:109-11.
6. Sugarbaker PH. Management of an inguinal hernia in patients with pseudomyxoma peritonei. Eur J Surg Oncol 2017;43:1083-7.
7. Rezkalla MA, Peterson KG, Ryan JJ. Pseudomyxoma peritonei: a case of mucinous adenocarcinoma of the appendix presenting as inguinal hernia. S D Med 2006;59:54-5, 7.
8. Young RH. Pseudomyxoma peritonei and selected other aspects of the spread of appendiceal neoplasms. Semin Diagn Pathol 2004;21:134-50.

9. Yoshida R, Yoshioka K, Yoshitaka H, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal cancer with metastasis to the stomach: report of a case. Surg Today 2002;32:547-50.
10. Ghosh RK, Somasundaram M, Ravakhah K, Hassan C. Pseudomyxoma peritonei with intrathoracic extension: a rare disease with rarer presentation from low-grade mucinous adenocarcinoma of the appendix. BMJ Case Rep 2016;2016.
11. Fujisaki S, Takashina M, Tomita R, Sakurai K, Takayama T. [A case of pleural extension of mucinous tumor with pseudomyxoma peritonei]. Gan To Kagaku Ryoho 2011;38:2517-9.
12. Geisinger KR, Levine EA, Shen P, Bradley RF. Pleuropulmonary involvement in pseudomyxoma peritonei: morphologic assessment and literature review. Am J Clin Pathol 2007;127:135-43.
13. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei. Cancer Treat Rev 2007;33:138-45.
14. Kusamura S, Hutanu I, Baratti D, Deraco M. Circulating tumor markers: predictors of incomplete cytoreduction and powerful determinants of outcome in pseudomyxoma peritonei. J Surg Oncol 2013;108:1-8.
15. Koh JL, Liauw W, Chua T, Morris DL. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. J Gastrointest Oncol 2013;4:173-81.
16. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, Mohamed F, Cecil TD, Moran BJ. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. Eur J Surg Oncol 2014;40:515-20.
17. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. World J Surg 2013;37:1271-6.
18. Kozman MA, Fisher OM, Rebolledo BJ, et al. CA 19-9 to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with epithelial appendiceal mucinous neoplasms and peritoneal dissemination undergoing cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy: A retrospective cohort study. Eur J Surg Oncol 2017;43:2299-307.
19. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2007;14:2300-8.
20. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, Sexton R, Thomas JM, Moran B. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. Colorectal Dis 2005;7:382-6.
21. Nummela P, Leinonen H, Järvinen P, et al. Expression of CEA, CA19-9, CA125, and EpCAM in pseudomyxoma peritonei. Hum Pathol 2016;54:47-54.
22. Menassel B, Duclos A, Passot G, et al. Preoperative CT and MRI prediction of non-resectability in patients treated for pseudomyxoma peritonei from mucinous appendiceal neoplasms. Eur J Surg Oncol 2016;42:558-66.
23. Bouquot M, Dohan A, Gayat E, et al. Prediction of Resectability in Pseudomyxoma Peritonei with a New CT Score. Ann Surg Oncol 2018;25:694-701.
24. Passot G, Glehen O, Pellet O, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. Eur J Surg Oncol 2010;36:315-23.
25. Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. FDG-PET/ceCT is useful to predict recurrence of Pseudomyxoma peritonei. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2016;43:1630-7.
26. Carr NJ, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. Cancer 1995;76:2383-4.
27. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. Am J Surg Pathol 2003;27:1089-103.
28. Pai RK, Longacre TA. Pseudomyxoma peritonei syndrome: classification of appendiceal mucinous tumours. Cancer Treat Res 2007;134:71-107.
29. Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, eds. WHO Classification of Tumors of the Digestive System. Lyon: IARC, 2010:122-5 ed.
30. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". Am J Surg Pathol 1995;19:1390-408.
31. Bradley RF, Stewart JH, 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;30:551-9.
32. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, Shmookler BM, Wu L, Sugarbaker PH. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. Cancer 2001;92:85-91.
33. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (Union for International Cancer Control) TNM Classification of malignant tumours. 8th ed. Oxford: John Wiley Sons, 2017.

34. Noguchi R, Yano H, Gohda Y, et al. Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei. Cancer Med 2015;4:1809-16.
35. Pietrantonio F, Perrone F, Mennitto A, et al. Toward the molecular dissection of peritoneal pseudomyxoma. Ann Oncol 2016;27:2097-103.
36. Nummela P, Saarinen L, Thiel A, et al. Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry. Int J Cancer 2015;136:E282-9.
37. Saarinen L, Nummela P, Thiel A, et al. Multiple components of PKA and TGF-β pathways are mutated in pseudomyxoma peritonei. PLoS One 2017;12:e0174898.
38. Andréasson H, Graf W, Nygren P, Glimelius B, Mahteme H. Outcome differences between debulking surgery and cytoreductive surgery in patients with Pseudomyxoma peritonei. Eur J Surg Oncol 2012;38:962-8.
39. Järvinen P, Ristimäki A, Kantonen J, et al. Comparison of serial debulking and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. Int J Colorectal Dis 2014;29:999-1007.
40. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. Tumori 2001;87:S3-5.
41. 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.
42. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Clin Oncol 2012;30:2449-56.
43. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995;221:29-42.
44. 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.
45. McBride K, McFadden D, Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis. J Surg Res 2013;183:246-52.
46. Robella M, Vaira M, Marsanic P, et al. Treatment of pseudomyxoma peritonei with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a single center experience. Minerva Chir 2013;68:569-77.
47. Spiliotis J, Efstathiou E, Halkia E, Vaxevanidou A, Datsis A, Sugarbaker P. The influence of tumor cell entrapment phenomenon on the natural history of Pseudomyxoma peritonei syndrome. Hepatogastroenterology 2012;59:705-8.
48. Lee WS, Choi ST, Lee JN, Kim KK, Park YH, Baek JH. A retrospective clinicopathological analysis of appendiceal tumors from 3,744 appendectomies: a single-institution study. Int J Colorectal Dis 2011;26:617-21.
49. Murphy EM, Farquharson SM, Moran BJ. Management of an unexpected appendiceal neoplasm. Br J Surg 2006;93:783-92.
50. McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. Br J Surg 2012;99:987-92.
51. Guaglio M, Sinukumar S, Kusamura S, et al. Clinical Surveillance After Macroscopically Complete Surgery for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms (LAMN) with or Without Limited Peritoneal Spread: Long-Term Results in a Prospective Series. Ann Surg Oncol 2018;25:878-84.
52. Foster JM, Sleightholm RL, Wahlmeier S, Loggie B, Sharma P, Patel A. Early identification of DPAM in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis. World J Surg Oncol 2016;14:243.
53. Honoré C, Caruso F, Dartigues P, et al. Strategies for Preventing Pseudomyxoma Peritonei After Resection of a Mucinous Neoplasm of the Appendix. Anticancer Res 2015;35:4943-7.
54. Fournier K, Rafeeq S, Taggart M, et al. Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm of Uncertain Malignant Potential (LAMN-UMP): Prognostic Factors and Implications for Treatment and Follow-up. Ann Surg Oncol 2017;24:187-93.
55. Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misdraji J. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. Am J Surg Pathol 2009;33:248-55.
56. Mehta A, Mittal R, Chandrakumaran K, et al. Peritoneal Involvement Is More Common Than Nodal Involvement in Patients With High-Grade Appendix Tumors Who Are Undergoing Prophylactic Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Dis Colon Rectum 2017;60:1155-61.
57. Sugarbaker PH. When and When Not to Perform a Right Colon Resection with Mucinous Appendiceal Neoplasms. Ann Surg Oncol 2017;24:729-32.
58. González-Moreno S, Brun E, Sugarbaker PH. Lymph node metastasis in epithelial malignancies of the appendix with peritoneal dissemination does not reduce survival in patients treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol 2005;12:72-80.

59. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS Consensus Guidelines for Neuroendocrine Neoplasms of the Appendix (Excluding Goblet Cell Carcinomas). Neuroendocrinology 2016;103:144-52.
60. Clift AK, Kornasiewicz O, Drymousis P, et al. Goblet cell carcinomas of the appendix: rare but aggressive neoplasms with challenging management. Endocr Connect 2018;7:268-77.
61. Reid MD, Basturk O, Shaib WL, et al. Adenocarcinoma ex-goblet cell carcinoid (appendiceal-type crypt cell adenocarcinoma) is a morphologically distinct entity with highly aggressive behavior and frequent association with peritoneal/intra-abdominal dissemination: an analysis of 77 cases. Mod Pathol 2016;29:1243-53.
62. Blackham AU, Swett K, Eng C, et al. Perioperative systemic chemotherapy for appendiceal mucinous carcinoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. J Surg Oncol 2014;109:740-5.
63. Spiliotis J, Kopanakis N, Efstathiou E, et al. Perioperative systemic chemotherapy for peritoneal mucinous appendiceal carcinomas treated with cytoreductive surgery & HIPEC. J BUON 2017;22:783-9.
64. Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. Ann Oncol 2012;23:652-8.
65. Raghav KP, Shetty AV, Kazmi SM, et al. Impact of molecular alterations and targeted therapy in appendiceal adenocarcinomas. Oncologist 2013;18:1270-7.
66. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg 2009;249:243-9.
67. Vaira M, Cioppa T, DE Marco G, et al. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. In Vivo 2009;23:639-44.
68. Bijelic L, Kumar AS, Stuart OA, Sugarbaker PH. Systemic Chemotherapy prior to Cytoreductive Surgery and HIPEC for Carcinomatosis from Appendix Cancer: Impact on Perioperative Outcomes and Short-Term Survival. Gastroenterol Res Pract 2012;2012:163284.
69. Milovanov V, Sardi A, Ledakis P, et al. Systemic chemotherapy (SC) before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin (PMCA). Eur J Surg Oncol 2015;41:707-12.
70. Turner KM, Hanna NN, Zhu Y, et al. Assessment of neoadjuvant chemotherapy on operative parameters and outcome in patients with peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer. Ann Surg Oncol 2013;20:1068-73.
71. Van Sweringen HL, Hanseman DJ, Ahmad SA, Edwards MJ, Sussman JJ. Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Surgery 2012;152:617-24; discussion 24-5.
72. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Ann Surg Oncol 2008;15:526-34.
73. Cummins KA, Russell GB, Votanopoulos KI, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer treated with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). J Gastrointest Oncol 2016;7:3-9.
74. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, et al. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. Cancer 2016;122:213-21.
75. Pietrantonio F, Maggi C, Fanetti G, et al. FOLFOX-4 chemotherapy for patients with unresectable or relapsed peritoneal pseudomyxoma. Oncologist 2014;19:845-50.
76. Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. Br J Cancer 2008;99:591-6.
77. Shapiro JF, Chase JL, Wolff RA, et al. Modern systemic chemotherapy in surgically unresectable neoplasms of appendiceal origin: a single-institution experience. Cancer 2010;116:316-22.
78. Choe JH, Overman MJ, Fournier KF, et al. Improved Survival with Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Unresectable Appendiceal Epithelial Neoplasms. Ann Surg Oncol 2015;22:2578-84.

7. Mesotelioma peritoneale

Introduzione

Il mesotelioma peritoneale (MPe) è un raro tumore derivante dalle cellule mesoteliali che rivestono il peritoneo[1]. Il MPe è caratterizzato macroscopicamente da migliaia di noduli tumorali spesso coalescenti a formare placche, masse o strati fino a interessare l'intera superficie peritoneale.

Epidemiologia

Il **MPe** rappresenta il 7-30% di tutti i mesoteliomi[2]. Negli US l'incidenza di MPe aggiustata per età è di 1.2 e 0.8 per 1.000.000 di abitanti/anno rispettivamente nei maschi nelle femmine[4]. In Europa, l'incidenza di MPe grezza basata sul database RARECARE per entrambi i generi è di 1,3 casi per 1.000.000 di abitanti all'anno[3]. In Italia, l'incidenza di MPe, secondo i dati riferiti per il 2008, è di 2,6 e 1,2 per 1.000.000 abitanti/anno rispettivamente nei maschi e nelle femmine, con ampie variazioni all'interno del paese, con picchi di incidenza negli uomini di 5,5/1.000.000, nelle aree del porto di Genova e Casale Monferrato[4]. La malattia probabilmente ha già raggiunto il picco di incidenza negli US. Al contrario, in UK, Europa e in Australia il picco è atteso alla fine di questo decennio[5].
Si stima che il 58% degli uomini e solo il 20% delle donne con MPe abbia avuto una precedente esposizione all'amianto[6] Dal momento che nessuna esposizione all'amianto è documentata in circa il 20-40% dei MPe, è evidente che altri fattori possono esserne causa tra cui il Simian Virus 40 (SV40) e una suscettibilità genetica, con un modello autosomico dominante[7,8].
Molti studi osservazionali e randomizzati con l'uso di TC torace in protocolli di screening polmonare sono stati eseguiti in lavoratori esposti all'amianto come I-ELCAP[9], National Lung Screening Trial (NLST)[10] e ITALUNG[11]. Tuttavia, nonostante la correlazione epidemiologica con l'esposizione all'amianto**,** non sono stati mai proposti programmi o protocolli di screening per la diagnosi precoce di MPe.

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Bassa	Un esame ecografico dell'addome assieme all'esame dei marcatori tumorali circolanti (Mesotelina, CEA, CA19.9 e CA125) possono integrare il programma di screening dei pazienti esposti all'amianto.	**NegativaDebole**

Inquadramento Diagnostico:

Classificazione del MPe: La definizione di MPe include una costellazione di entità patologiche con diversa presentazione clinica, comportamento biologico e prognosi (Tabella 1). Le forme di MPe localizzato sono estremamente rare e benigne. Le forme diffuse possono essere borderline come il mesotelioma peritoneale papillare ben differenziato (WDPM) e il mesotelioma peritoneale multicistico (MCPM) o maligne (DMPM). Queste ultime presentano diverse varianti (Tabella 2).

8. **Mesotelioma Peritoneale Localizzato**:

Il ***Tumore adenomatoide*** è una lesione asintomatica solitaria che spesso coinvolge il peritoneo della regione genitale nelle donne di età riproduttiva.
Il ***Tumore fibroso solitario*** colpisce principalmente gli uomini nella loro sesta decade. Entrambi molto improbabilmente si ripresentano dopo la semplice escissione[12,13].

9. **Mesotelioma Peritoneale Diffuso:**

Border-line:

10. il **MCPM** forma molteplici cisti a pareti sottili di dimensioni variabili che coinvolgono principalmente la pelvi, ma spesso si diffondono in tutta la cavità addominale. All'esame macroscopico, le cisti sono separate da setti fibrosi / adiposi e allineate da singoli strati di cellule appiattite a cuboidali con poca atipia.

11. Il **WDPPM** è caratterizzato da molteplici piccoli noduli e, a livello microscopico, da strutture papillari ben sviluppate con nucleo fibrovascolare. Le papille sono coperte da blande cellule cuboidali. Mitosi e atipie sono raramente presenti.

Per entrambe le forme borderline sono state descritte trasformazioni in malattia maligna. Tale comportamento assieme alla chiara evidenza della malattia a diffondere su tutto il peritoneo, suggerisce che MCPM e WDPPM dovrebbero essere considerati come condizioni borderline o potenzialmente maligne, piuttosto che tumori benigni[14,15].

Maligno: Il DMPM è macroscopicamente caratterizzato molteplici noduli grigio-biancastri, di varia grandezza, su tutta la cavità addominale. Spesso è presente un abbondante versamento ascitico. Il DMPM è classificato come epiteliale, sarcomatoide e quando i due sottotipi coesistono viene definito bifasico o misto[16,17] (Tabella 2).

Le **metastasi linfonodali** all'interno e all'esterno della cavità addominale possono verificarsi anche alla manifestazione iniziale di DMPM. Il coinvolgimento dei linfonodi è stato segnalato nel 7-14% dei pazienti sottoposti a trattamento chirurgico: la metastatica al di fuori della cavità addominale è rara, tranne che per l'invasione diretta degli spazi pleurici attraverso il diaframma[18].

Elementi di Anatomia Patologica: Secondo il consenso dei patologi esperti del International Mesothelioma Interest Group 2017[19] la diagnosi di DMPM deve sempre essere basata su una biopsia adeguata nel contesto di risultati clinici, radiologici e chirurgici appropriati. La citologia gioca ancora un ruolo limitato nella diagnosi primaria, nonostante la maggiore accuratezza delle tecniche immunoistochimiche e ultrastrutturali. Gli obiettivi del work-up patologico sono:

12. Separazione proliferazioni mesoteliali benigne da maligne
13. Differenziare la DMPM da altre neoplasie peritoneali metastatiche o primarie
14. Definizione della sotto-variante istologica e altri determinanti prognostici rilevanti

Dal momento che nessun marcatore immunoistochimico è del tutto specifico e sensibile per il mesotelioma, lo standard consiste nell'utilizzare pannelli di marcatori positivi e negativi:

15. colorazione positiva si osserva per EMA, Calretinina, Antigene Wilms Tumor-1, Citocheratina 5/6, HBME-1, Podoplanina e Mesotelina;
16. a seconda del tumore considerato nella diagnosi differenziale, CEA, Leu-M1, Ber-Ep4, Claudina, B72.3, Bg8, PAX-8 e MOC-31 possono essere utilizzati come marker negativi[17].

L'attività proliferativa è stata segnalata come utile per la stratificazione prognostica. Può essere quantificato mediante conta mitotica o colorazione immunoistochimica con antigene Ki-67, L'attività proliferativa è generalmente bassa in MPe; tassi più alti sono correlati con risultati sfavorevoli[20].

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
*	In considerazione della rarità della patologia, nei casi di mesotelioma peritoneale, l'esecuzione dell'esame istologico eseguito presso un centro di riferimento con patologo esperto dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza. Qualora eseguito presso altro centro una second opinion andrebbe comunque eseguita un patologo esperto	**Positiva Forte**

*: opinione del panel

Presentazione Clinica: I sintomi/segni più frequenti sono ascite (77%), dolore addominale (69%), astenia (43%), perdita di peso (32%), anoressia (30%) e massa addominale (30%)[21]. La diagnosi di MPe potrebbe anche essere effettuata incidentalmente nel corso di interventi chirurgici addominali in pazienti con malattia indolente.

Marcatori Circolanti: per il CA125 e il CA15,3 sono stati evidenziati valori al di sopra dei limiti nel 53,3% e nel 48,5% dei pazienti con DMPM[22]. Più recentemente è stato riportato il ruolo diagnostico e prognostico della mesotelina[23]. I livelli medi di mesotelina sono stati più elevati nel gruppo DMPM rispetto al gruppo controllo (valore medio 7,84 ng / dl vs 3,00 ng / dl) e tale differenza è significativa (P = 0,001).

Diagnosi Strumentale: La Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto è attualmente lo strumento radiologico diagnostico preferito per DMPM. Sono state definite tre differenti presentazioni: 1) con cospicua ascite maligna, 2) con una massa addominale focale o 3) con la combinazione di entrambe le presentazioni.

Il ruolo del fluorodesossiglucosio (18F-FDG) – PET è stato recentemente testato. Nel DMPM, sensibilità, specificità e accuratezza sono rispettivamente del 86%, 89% e 87%. Le forme borderline presentano SUV inferiore. La PET-TC ha inoltre un importante ruolo nell'identificazione di metastasi a distanza ed in particolare linfonodali[24].
La **biopsia percutanea** guidata dall'imaging è possibile nelle presentazioni con masse o ispessimenti. La **laparoscopia** diagnostica è tuttavia la metodica di scelta nei casi non suscettibili di biopsia percutanea. La laparoscopia diagnostica può anche fornire un'opportunità per valutare l'estensione della malattia peritoneale e per valutare la fattibilità della chirurgia citoriduttiva[25] con sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo e accuratezza rispettivamente del 100%, 75%, 97%, 100% e 96,9%.

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Bassa	La laparoscopia dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza al fine di ottenere un'adeguata quantità di tessuto e quantizzare l'estensione peritoneale di malattia	**Positiva Forte**

Trattamento
Storicamente, il MPe è stato trattato con finalità palliative mediante debulking e/o chemioterapia sistemica / intraperitoneale per varianti maligne con sopravvivenze mediane di circa 12 mesi. Negli ultimi 2 decenni l'approccio al MPe è radicalmente cambiato con l'introduzione di un trattamento chirurgico con intento curativo che consiste nella rimozione chirurgica della malattia mediante Chirurgia Cito Riduttiva (CRS) che utilizza manovre di peritonectomia a cui segue la somministrazione intra-peritoneale di farmaci chemioterapici (IPCT) che se associata a condizioni di temperatura elevata viene più comunemente denominata Chemio-Ipertermia IntraPeritoneale (HIPEC).

17. *Chemioterapia Sistemica*

A causa della sua rarità e delle difficoltà intrinseche della valutazione radiologica, pochi studi di sCT sono stati condotti in DMPM. Nel programma di espansione del trattamento prima riservato ai soli casi di MPl, 109 pazienti con DMPM sono stati trattati con sCT contenente pemetrexed. La risposta globale nei pazienti trattati con combinazione di cisplatino / carboplatino e pemetrexed sono stati più alti del solo pemetrexed (24,1% versus 12,5%). La sopravvivenza a un anno era del 57,4% contro il 41,5% rispettivamente nei due gruppi[26]. L'attività del pemetrexed in DMPM è stata osservata in due programmi di accesso espanso (EAP) che hanno consentito l'accesso al pemetrexed per pazienti eleggibili[27,28].
In uno studio di fase II in cui 20 pazienti non pretrattati sono stati sottoposti a sei cicli di sCT con pemetrexed (500 mg / m2 al giorno 8) più gemcitabina (1.250 mg / m2 nei giorni 1 e 8). La risposta globale è stata del 15%, il tempo mediano alla progressione della malattia è stato di 10,4 mesi e la sopravvivenza mediana complessiva di 26,8 mesi. Tuttavia, la tossicità di questo trattamento è stata significativa, inclusa una morte correlata al trattamento[29].
Pochi sono i dati disponibili riguardo l'integrazione della sCT con i più attuali trattamenti come CRS HIPEC. E'stata osservata solo una debole correlazione tra l'uso di platino + pemetrexed e una migliore sopravvivenza[30]. In uno altro studio la sCT preoperatoria è stata associata a una sopravvivenza peggiore (HR = 2,30, IC 95% = 1,07-4,94, P = 0,033)[31].

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Molto Bassa	Nei pazienti con DMPM chirurgicamente non resecabili l'associazione pemetrexed e cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione	**Positiva Debole**

18. *Chirurgia Citoriduttiva (CRS) nel trattamento del MP*

La CRS per tumori peritoneali è stata sviluppata da Sugarbaker che ha descritto le procedure di peritonectomia per rimuovere chirurgicamente tutto il rivestimento peritoneale parietale della cavità addominopelvica[32]. La letteratura attuale sostiene che mediante CRS bisogna rimuovere tutta la neoplasia macroscopicamente apprezzabile[33,34]. Nel DMPM è stato dimostrato il vantaggio di sopravvivenza della citoriduzione macroscopicamente completa (CCR-0) rispetto alla malattia minima residua (CCR-1)[35]. Una delle sedi più complesse è rappresentata dal mesentere. Tuttavia la metodica di peritonectomia estesa a tale regione consente una CCR-0[36].

La peritonectomia parietale è generalmente limitata alle superfici coinvolte dal tumore visibile, così come le resezioni degli organi, per preservare una sufficiente funzionalità postoperatoria. E' stato riportato che la peritonectomia parietale completa sistematica (asportazione delle superfici macroscopicamente coinvolte e normali), è associata a una migliore sopravvivenza[37]. Nei casi di MPe borderline, l'indicazione alla peritonectomia parietale completa sistematica è tuttora argomento di discussione.

L'importanza del campionamento linfonodale è fondamentale per la definizione della prognosi dei pazienti[21]. Le biopsie linfonodali non sono richieste nei pazienti con MP borderline.

19. *Chemioterapia Intraperitoneale (IPCP)*

La IPCP viene eseguita sia immediatamente dopo la CRS mediante l'associazione dell'ipertermia (HIPEC), sia nei giorni successivi alla CRS come chemioterapia intraperitoneale precoce normotermica (EPIC). L'associazione farmacologica in corso di HIPEC più comunemente utilizzata nel MPe è Cisplatino+Doxorubicina secondo i risultati di uno studio dose-finding fase I[38] alla temperatura di 42-43 °C per 90 minuti. Durante l'esecuzione di EPIC, la somministrazione di agenti antiblastici normotermici viene avviata immediatamente dopo l'intervento chirurgico utilizzando un catetere peritoneale Tenckhoff o una porta sottocutanea e continuata per 1-5 giorni. Un protocollo di trattamento di chemioterapia bidirezionale adiuvante con pemetrexed intraperitoneale combinato con cisplatino per via endovenosa è stato sviluppato presso il Washington Cancer Institute[39].

Nel ***DMPM l***a sopravvivenza mediana variava da 30 a 92 mesi e sembra migliorare con l'esperienza del centro. Tre lavori hanno riportato i risultati di tre serie di pazienti di cui una internazionale, una americana ed una multi-istituzionale francese[40-42]. Lo studio internazionale è stato condotto nell'ambito del registro multi istituzionale del Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) su 401 pazienti trattati con CRS+HIPEC/EPIC, in 8 centri dal 1989 al 2009. E' stata riportata una sopravvivenza mediana di 53 mesi e sopravvivenza a 5 anni del 47%[39]. Lo studio americano è stato condotto su 211 pazienti trattati con CRS HIPEC; la sopravvivenza mediana è stata di di 38 mesi mentre la sopravvivenza a 5 anni del 26%[40]. Dal registro RENAPE sono stati analizzati i risultati di 249 pazienti; dopo un follow-up mediano di 24 mesi la mediana di sopravvivenza non è stata raggiunta mentre e la sopravvivenza globale a 5 anni è del 80%[41].

I risultati monocentrici sono ugualmente incoraggianti. Nell'esperienza dell'Istituto Tumori di Milano, in una serie di 108 pazienti trattati con CRS / HIPEC, la sopravvivenza mediana era di 63,2 mesi con morbilità e mortalità correlate al trattamento rispettivamente del 38,9% e dell'1,9% con un importante percentuale di pazienti (43,6% dei sopravvissuti) con intervallo libero da malattia superiore a 7 anni e pertanto considerabili potenzialmente curati[43].

Anche in assenza di dati controllati, le evidenze attuali suggeriscono che l'approccio globale di CRS / HIPEC è ora il punto di riferimento rispetto al quale devono essere valutati altri trattamenti. CRS / HIPEC e sCT dovrebbero essere applicati in base a criteri predittivi dell'andamento dei pazienti sottoposti a tali trattamenti. Sono stati identificati diversi fattori clinici e biologici predittivi di migliore prognosi nel paziente con DMPM:

Il sesso femminile[44], il PCI (Indice di Carcinosi Peritoneale)[45], la completezza di citoriduzione[34, 39], il tipo istologico epiteliale [39,46] (anche se a condizione di malattia limitata e completa rimozione, il bifasico può presentare delle buone sopravvivenze[47]), l'assenza di linfonodi metastatici[18, 39, 44].

Gli studi biologici individuali hanno anche identificato ulteriori fattori predittivi di sopravvivenza nei pazienti affetti da DMPM quali il CA-125 preoperatorio[22], Osteopontina[23], il meccanismo di mantenimento dei telomeri[48], i recettori per gli estrogeni[49], BCL2[50], MUC-1[51], BAP1, NF2, CDKN2A[52] PD-L1[53], l'indice proliferativo e il PD-L1 [20,54] e trombocitosi preoperatoria[55]. Di recente presso l'Istituto nazionale dei Tumori di Milano è stato sviluppato un algoritmo per la selezione dei pazienti che considera il Ki67 ed il PCI[56].

Nella selezione dei pazienti, l'estensione della malattia basata su elementi clinico-patologici riveste un ruolo importante[45] così come l'integrazione delle variabili biologiche[57]. Dal punto di vista clinico si possono distinguere tre gruppi di pazienti[58]:

20. I pazienti con DMPM metastatico o non resecabile;
21. I pazienti con DMPM confinati nel peritoneo resecabile ma con uno stato generale che non consente un intervento chirurgico addominale maggiore e/o intervento richiesto esteso e pertanto con un rischio maggiore di morbilità postoperatoria e/o Ki67>9 ed il PCI>17;
22. Pazienti con DMPM limitato al peritoneo suscettibile di resezione completa, clinicamente idonei per la chirurgia addominale maggiore.

Nei ***Borderline*** i risultati, recentemente riportati, di 19 pazienti con MCPM trattati con CRS/HIPEC[59] hanno evidenziato una sopravvivenza del 100% dei pazienti dopo un follow-up mediano di 69 mesi (range 4-220); 4 pazienti hanno presentato una recidiva (21%). I pazienti con PCI alto, hanno avuto un sopravvivenza libera da malattia (DFS) più breve (106,4 ± 6,6 mesi rispetto a 125,6 ± 34,1, p = 0,03). Una recente analisi del registro PSOGI[60] ha consentito da valutare 118 pazienti, tutti considerati vivi, con DFS medio di 139 ± 10,8 mesi. La completezza di citoriduzione e l'aggiunta di HIPEC sono risultati entrambi fattori prognostici favorevoli (115,9 ± 8,3 vs 82,5 ± 31,2, p = 0,003, 143,7 ± 11,6 vs 44,8 ± 10,2, p = 0,02). I risultati di 44 pazienti con WDPPM[61] che hanno ricevuto un trattamento di CRS e HIPEC (=38) o CRS sola (=6) sono stati analizzati nell'ambito del registro internazionale PSOGI. Tutti i pazienti sono stati considerati vivi al momento dell'analisi. La DFS media è stata di 153,8 ± 16 mesi. Elevato PCI (> 12), citoriduzione incompleta e complicanze maggiori hanno influenzato la DFS anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa. Tutti i pazienti trattati con peritonectomia parietale completa sono rimasti liberi da malattia mentre i pazienti trattati con peritonectomia selettiva hanno presentato una DFS del 60% (p = 0,12).

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Bassa	I pazienti con DMPM confinato nel peritoneo e resecabile ma con uno stato generale che non consente un intervento chirurgico addominale maggiore e/o intervento richiesto esteso e pertanto con un rischio maggiore di morbilità postoperatoria e/o Ki67>9 ed il PCI>17 e/o componente sarcomatoide: il trattamento CRS / HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione dopo la sCT in caso di risposta terapeutica importante. In caso di componente sarcomatoide il trattamento CRS HIPEC andrebbe considerato solo in caso di malattia a basso PCI e completamente resecabile;	**Positiva Debole**

Q1: Nei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale diffuso maligno epitelioide, qualora siano rispettati i criteri di operabilità e resecabilità, il trattamento citoriduttivo ed HIPEC è indicato rispetto alla chemioterapia sistemica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale diffuso maligno epitelioide, qualora siano rispettati i criteri di operabilità e resecabilità, il trattamento citoriduttivo ed HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione rispetto alla chemioterapia sistemica.

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
L'efficacia del trattamento combinato tra Citoriduzione Chirurgica (CRS) e Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (HIPEC), nei pazienti con Mesotelioma Peritoneale, emerge in numerosi lavori riportati in letteratura. Contrariamente i risultati offerti dalla chemioterapia con agenti convenzionali (pemetrexed, cisplatino) sono estremamente deludenti (mediana di OS < di 8-10 mesi). Helm et al. in una review sistematica in cui ha selezionato 20 studi osservazionali, ha analizzato complessivamente 1.047 pazienti affetti da Mesotelioma Peritoneale con PCI mediano di 19. Un intervento ottimale di CRS (CC-0/1) + HIPEC è stata eseguito nel 67% dei pazienti. La sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni è stata rispettivamente di 84, 59 e 42% che risulta notevolmente superiore ai dati storici con trattamento tradizionale. Deraco et al. hanno riportato, in una casistica monocentrica, una sopravvivenza globale e libera da progressione a 5 anni rispettivamente del 57% e 31%. La morbilità grado 3 postoperatoria è stata del 15% in assenza di mortalità correlata con l'intervento mentre la tossicità conseguente al trattamento chemioipertermico è risultata essere del 12%. Radicalità chirurgica, performance status e conta mitotica sono risultate variabili statisticamente correlate con i risultati. In una ulteriore esperienza monocentrica riportata da Robella la sopravvivenza globale a 1 e 5 anni è risultata essere rispettivamente del 63% e del 44% con un tasso di morbilità complessivo del 35,7% associato a una mortalità perioperatoria del 7,1%. Riguardo la qualità della vita dopo trattamento di CRS HIPEC, bisogna tenere conto della potenziale elevata morbilità correlata con la complessità dell'atto chirurgico. Nell'esperienza di PISO, anche se i dati pubblicati mostrano una compromissione della qualità della vita postoperatoria a 3 mesi dopo l'intervento vi è successivamente un miglioramento su 6-12 mesi a livelli superiori rispetto al basale. Le evidenze dei risultati relative alla sopravvivenza e qualità di vita nonostante la frequenza degli eventi avversi ha consentito al panel di giudicare all'unanimità favorevole il bilancio tra benefici e rischi derivante dall'esecuzione di CRS e HIPEC.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**9**	**0**	**0**	**9**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future: ulteriori studi potranno meglio definire i criteri di selezione dei pazienti candidabili al trattamento CRS HIPEC ed inoltre identificare il sottogruppo di pazienti in cui un trattamento chemioterapico adiuvante possa seguire al trattamento CRS HIPEC

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per i seguenti motivi:
Non vi sono studi randomizzati che rispondano al quesito specifico. Gli studi che riguardano il trattamento CRS HIPEC presentano dei bias dovuti alla necessaria selezione dei pazienti candidabili ad una procedura così complessa con l'esclusione di quei pazienti che per condizioni generali, estensione di malattia oppure caratteristiche biologiche non possono essere candidati al trattamento chirurgico. D'altra parte pochi sono i dati disponibili riguardo il trattamento sistemico dei pazienti con mesotelioma peritoneale in quanto in gran parte degli studi disponibili, hanno arruolato anche e soprattutto pazienti con mesotelioma pleurico, inoltre nessuno di questi studi presentava un braccio di confronto con chemioterapia sistemica. Tutto ciò implica un grande limite di generalizzabilità dei risultati.

Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Moderata	Pazienti con DMPM Epitelioide limitato al peritoneo suscettibile di resezione completa, clinicamente idonei per la chirurgia addominale maggiore: il trattamento CRS HIPEC dovrebbe essere indicato. Il trattamento adiuvante sCT va considerato qualora siano associati dei fattori prognostici sfavorevoli: elevato PCI, malattia residua, linfonodi positivi, componente sarcomatoide	**Positiva Debole**

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Bassa	Pazienti con MCPM e WDPM il trattamento di CRS HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a trattamenti di DBK o solo Follow-up	**Positiva Debole**

Follow - up

I pazienti con MPe trattati con CRS HIPEC recidivano raramente al di fuori della cavità peritoneale Tuttavia, nel 18,4% dei casi la ripresa avviene al di fuori della cavità peritoneale e ciò giustifica che le modalità di valutazione del follow-up prevedano anche i distretti extra addominali[35].

Il 70% circa delle recidive nei pazienti con DMPM trattati con CRS-HIPEC si verifica entro i primi due anni dal trattamento (sopravvivenza libera da progressione mediana compresa tra 13,9 e 25,1). Il follow-up pertanto è di solito più intenso per questo primo periodo.

La curva di sopravvivenza raggiunge un plateau dopo 7 anni[43] e pertanto questo è il periodo minimo consigliato per il follow-up dei pazienti.

In considerazione di quanto esposto le metodiche clinico-strumentali adottate nel follow-up consigliate oltre all'esame clinico sono: la TC Torace-Addome e Pelvi mdc eventualmente anche la PET-TC, i marcatori tumorali (CA125 ed eventualmente Mesotelina). La frequenza consigliata è ogni 4 mesi nei primi due anni e ogni 6 mesi da 2 a 7 anni. Opzionale dopo i 7 anni.

Bibliografia

1. Robinson BWS, Lake RA. Advanced in malignant mesothelioma. New Eng J Med 2005;353:1591-1603.
2. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. Cancer Causes Control 2009;20:935-44
3. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, Mallone S, De Angelis R, Ardanaz E, Comber H, Dimitrova N, Leinonen MK, Siesling S, et al. RARECARE networking group. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. Lancet Oncol. 2017 Aug;18(8):1022-1039
4. Conti S, Minelli G, Ascoli V, Marinaccio A, Bonafede M, Manno V, Crialesi R, Straif K. Peritoneal mesothelioma in Italy: Trends and geography of mortality and incidence. Am J Ind Med. 2015;58:1050-8.
5. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. Annals of Oncology 2007;18: 985-90.
6. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. Surg Oncol Clin North Am 2003;12: 605-21.
7. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of mesotheliom and its relationship to Simian virus 40. Clin Lung Cancer 2003;5:177-181.
8. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. Lancet 2001,357:444-5.
9. International Early Lung Cancer Action Program Conferences and Consensus Statements. 9) Available at: ttp://events.ielcap.org/conferences/past. Accessed June 2018.

10. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, Black WC, Brewer B, Church TR, Clingan KL, Duan F, Fagerstrom RM, Gareen IF, Gatsonis CA, Gierada DS, Jain A, Jones GC, Mahon I, Marcus PM, Rathmell JM, Sicks J; National Lung Screening Trial Research Team. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. N Engl J Med. 2013 Sep 5;369(10):920.
11. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, Carrozzi L, Picozzi G, Falaschi F, Pistelli F, Aquilini F, Ocello C, Zappa M, Carozzi FM, Mascalchi M; the ITALUNG Working Group. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. Thorax. 2017 Sep;72(9):825-831.
12. Nogales FF, Isaac MA, Hardisson D, Bosincu L, Palacios J, Ordi J, Mendoza E, Manzarbeitia F, Olivera H, O'Valle F, Krasević M, Marquez M. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases. Int J Gynecol Pathol. 2002 Jan;21(1):34-40.
13. Dervan PA, Tobin B, O'Connor M. Solitary (localized) fibrous mesothelioma: evidence against mesothelial cell origin. Histopathology. 1986 Aug;10(8):867-75.
14. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Oliva GD, Laterza B, Deraco M. Multicystic and well differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). Ann Surg Oncol 2007;14:2790-2797.
15. Churg A, Colby TV, Cagle P. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. Am J Surg Pathol 2000;24:1183-1200.
16. Francoise Galateau-Salle, MD, Andrew Churg, MD, Victor Roggli, MD, William D. Travis, MD, on behalf of the World Health OrganizationCommittee for Tumors of the Pleura The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. Journal of Thoracic Oncology Vol. 11 No. 2: 142-154.
17. Husain AN, Colby T, Ordonez N, Krausz T, et al. International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med. 2013 May;137(5):647-67.
18. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Ann Surg Oncol 2010;17:45-53.
19. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. Arch Pathol Lab Med 2018; 142:89-108.
20. Deraco M, Cabras A, Baratti D, Kusamura S. Immunohistochemical Evaluation of Minichromosome Maintenance Protein 7 (MCM7), Topoisomerase II α, and Ki-67 in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Patients Using Tissue Microarray. Ann Surg Oncol. 2015;22:4344-51.
21. Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, Porta C, Siena S, Giannetta L, Morelli F, Oniga F, Bearz A, Torri V, Cinquini M. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. Ann Oncol. 2010 Feb;21(2):348-53.
22. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, Seregni E, Oliva DG, Laterza B, Deraco M. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. Ann Surg Oncol. 2007;14:500-8.
23. Bruno F, Baratti D, Martinetti A, Morelli D, Sottotetti E, Bonini C, Guaglio M, Kusamura S, Deraco M. Mesothelin and osteopontin as circulating markers of diffuse malignant peritoneal mesothelioma: A preliminary study. Eur J Surg Oncol. 2018;44:792-798.
24. Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. The role of 18F-FDG-PET/ceCT in peritoneal mesothelioma. Nuclear Med Comm 2017;38:312–8.
25. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Deraco M. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. In Vivo. 2009;23:187-90.
26. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma - Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. Lung Cancer 2009;64:211-8.
27. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol 2003;21:2636-44.
28. Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: Outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer 2005;7:40-6.
29. Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, Langer CJ, Dowlati A, Gadgeel SM, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: Final report of a phase II trial. J Clin Oncol 2008;26:3567-72.
30. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, Bertuli R, Kusamura S. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2013;20:1093-100.

31. Kepenekian V, Elias D, Passot G, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. Eur J Cancer. 2016;65:69-79.
32. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg 1995;221:29-42.
33. Jaquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. J Exp Clin Cancer Res 1996;15:49-58.
34. Gonzalez-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. J Surg Oncol. 2008 Sep 15;98(4):237-41. Review. PubMed PMID: 18726884.
35. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Dileo P, Laterza B, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Ann Surg Oncol 2009;16:463-72.
36. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. J Surg Oncol. 2009;100:321-8.
37. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Deraco M. Cytoreductive Surgery with Selective Versus Complete Parietal Peritonectomy Followed by Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Controlled Study. Ann Surg Oncol 2012;19.1416-24.
38. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, Pilati P, De SM, Deraco M, Cavaliere F, Palatini P, Guasti F, Scalerta R, Lise M. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study. Cancer. 2002 Jan 15;94(2):492-9.
39. Bijelic L, Stuart OA, Sugarbaker PH. Adjuvant bidirectional chemotherapy with intraperitoneal pemetrexed combined with intravenous cisplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Gastroenterol Res Pract Volume 2012;2012: Article ID 890450.
40. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma—a multi-institutional registry study. J Clin Oncol 2009; 27:6237–42.
41. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. Surgery. 2013;153:779-86.
42. Malgras B, Gayat E, Aoun O, et al. Impact of Combination Chemotherapy in Peritoneal Mesothelioma Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. Ann Surg Oncol. 2018 Jul 5. doi: 10.1245/s10434-018-6631-2.
43. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Bertulli R, Hutanu I, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Eur J Cancer. 2013;49:3140-8.
44. Cao C, Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH; Peritoneal Surface Malignancy Group. Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Ann Oncol 2012;23:1494-8.
45. Yan TD, Deraco M, Elias D, Glehen O, Levine EA, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH; Peritoneal Surface Oncology Group. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multiinstitutional database. Cancer. 2011;117:1855-63.
46. Magge D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. Ann Surg Oncol. 2014;21:1159-65.
47. Votanopoulos KI, Sugarbaker P, Deraco M, et al. Is Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Justified for Biphasic Variants of Peritoneal Mesothelioma? Outcomes from the Peritoneal Surface Oncology Group International Registry. Ann Surg Oncol. 2018;25:667-73.
48. Villa R, Daidone MG, Motta R, Venturini L, De Marco C, Vannelli A, Kusamura S, Baratti D, Deraco M, Costa A, Reddel RR, Zaffaroni N. Multiple mechanisms of telomere maintenance exist and differentially affect clinical outcome in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. Clin Cancer Res 2008;14:4134-40.
49. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, Morris DL. Effects of sex hormones on survival of peritoneal mesothelioma. World J Surg Oncol. 2015;13:210.
50. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. Ki67-BCL2 index in prognosis of malignant peritoneal mesothelioma. Am J Cancer Res. 2013;3:411-23.
51. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, Morris DL. MUC1 has prognostic significance in malignant peritoneal mesothelioma. Int J Biol Markers. 2013;28:303-12.
52. Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. Mod Pathol. 2016;29:14-24.
53. Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, et al. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. Histopathology. 2016;68:729-37.

54. Valmary-Degano S, Colpart P, Villeneuve L, et al. Immunohistochemical evaluation of two antibodies against PD-L1 and prognostic significance of PD-L1 expression in epithelioid peritoneal malignant mesothelioma: A RENAPE study. Eur J Surg Oncol. 2017;43:1915-23.
55. Li YC, Khashab T, Terhune J, et al. Preoperative Thrombocytosis Predicts Shortened Survival in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma Undergoing Operative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Ann Surg Oncol. 2017;24:2259-65.
56. Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, Baratti D, Deraco M. The Role of Ki-67 and Pre cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). Ann Surg Oncol. 2016;23:1468-73.
57. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: incorporation of a simple pathological grading into recently proposed TNM classification improbe out come prediction. 9th International Congress on peritoneal Surface malignancies. Amsterdam, ND. 9-11 October 2014.
58. Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. J Oncol Pract. 2016 Oct;12(10):928-935.
59. Nizri E, Baratti D, Guaglio M, et al. Multicystic mesothelioma: Operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol. 2018;44:1100-4.
60. Nizri E, Glehen O, Goere D, Baratti D, Morris D, De Simone M, Yonemura Y. Tuech JJ, Bereder JM, Kepenekian V, Kusamura S and Deraco M. Multicystic peritoneal mesothelioma- outcome analysis of to the PSOGI international registry. Journal Pleura and Peritoneumin Press. Oral Presentation at the 11th International Workshop on Peitoneal Surface Malignancy Paris September 9-11, 2018.
61. M. Deraco, E. Nizri, O. Glehen, D. Baratti, J.J. Tuech, J.M. Bereder, V. Kepenekian, S. Kusamura, D. Goere. Well Differentiated Papillary Peritoneal Mesothelioma: Outcome Analysis of the PSOGI International Registry. Poster Presentation at the 11th International Workshop on Peitoneal Surface Malignancy Paris September 9-11, 2018.

8. Carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso ovarico

Introduzione

Il cancro epiteliale dell'ovaio non è una singola patologia, ma piuttosto un gruppo eterogeneo di malattie, ognuna con diversa morfologia e comportamento biologico. Circa il 90% dei tumori ovarici sono carcinomi epiteliali maligni che, in base all'istologia, all'immunoistochimica e alla genetica molecolare, sono distinti almeno in cinque istotipi: carcinoma sieroso di alto grado (70%); carcinoma endometrioide (10%); carcinoma a cellule chiare (10%); carcinoma mucinoso (3%); e carcinoma sieroso di basso grado (<5%)[1]. Le neoplasie ovariche epiteliali (EOC) rappresentano la prima causa di morte per malattia oncologica ginecologica[2]. Approssimativamente il 70% delle donne con diagnosi di tumore ovarico, si presenta con una malattia in stadio avanzato[3]; pertanto il decorso clinico è di norma caratterizzato da interventi chirurgici e da molteplici strategie chemioterapiche combinate[4]. La recente adozione della chirurgia citoriduttiva radicale (CRS), associata alla chemioterapia sistemica rappresenta lo standard maggiormente seguito nel trattamento dei tumori localmente avanzati[5,6]. Tali neoplasie, trattate con CRS, seguita da chemioterapia a base di platino, sono caratterizzate da elevate percentuali di risposta clinica (80% di risposte cliniche complete o parziali)[7-9]. Lo standard terapeutico prevede l'associazione di composti base platino e taxani somministrati per via endovenosa[10]. La maggior parte delle pazienti con malattia avanzata va in contro a recidiva o progressione di malattia (50% entro 2 anni dalla diagnosi) sviluppando delle forme di chemio-resistenza[11,12]. La ripresa di malattia può essere sia locale, sotto forma di carcinosi peritoneale, che a distanza, con metastasi polmonari, epatiche o linfonodali, mediastiniche, sovraclaveari o ascellari. Circa metà delle pazienti presenta una recidiva entro i cinque anni e raramente una sopravvivenza libera da malattia superiore ai 18 mesi[13-16]. È noto dalla letteratura come la sopravvivenza sia inversamente proporzionale alla dimensione del tumore residuo dopo l'intervento e come il grado di citoriduzione ottenuta sia il fattore prognostico principale[5,7,17]. Ciononostante, permangono dubbi riguardo la strategia da attuare nel trattamento della carcinosi peritoneale diffusa con evidenza di malattia macroscopica sia nei quadranti superiori che inferiori dell'addome[18-21].

L'evoluzione naturale: la Carcinosi Peritoneale (CP)

La carcinosi peritoneale viene comunemente identificata con la presenza di cellule neoplastiche nella cavità addominale risultante nell'impianto di tessuto tumorale a livello del peritoneo parietale, pelvico e diaframmatico nonché sulla superficie di rivestimento degli organi contenuti nella cavità addominale[22].
Nell'ambito della neoplasia ovarica la carcinosi peritoneale rappresenta il quadro più eclatante della diffusione loco-regionale della malattia e si evidenzia sia in forma primaria, cioè nei casi trattati in prima istanza per neoplasie localmente avanzate, che in forma secondaria, cioè come recidiva o progressione di malattia in pazienti già trattate per neoplasie ovariche[23].
La carcinosi peritoneale, molto più che le metastasi a distanza, condiziona la prognosi provocando oltre l'80% dei decessi[24].
Tale condizione è stata considerata per molto tempo una patologia non curabile chirurgicamente e poco sensibile alla chemioterapia per la tendenza di molti farmaci, somministrati per via endovenosa, a concentrarsi poco a livello del peritoneo[25-26].
La più frequente e precoce conseguenza della carcinosi peritoneale è l'ascite neoplastica, rappresentata da un abnorme aumento del liquido endoperitoneale, fino a raggiungere quantità di 8-10 litri, nel cui contesto galleggiano milioni di cellule tumorali. Questa condizione è sostenuta fondamentalmente da due fattori: dall' iperproduzione di liquido da parte delle cellule peritoneali stimolate dalla presenza dagli impianti carcinomatosi e dalla produzione di siero e mucina da parte delle cellule neoplastiche[27]. Parametri oggettivi si rendono necessari per una valutazione adeguata della localizzazione, tipologia, dimensioni e numero degli impianti carcinomatosi al fine di pianificare correttamente l'entità della exeresi viscerale, l'estensione della peritonectomia parietale, le metodiche di asportazione o distruzione degli impianti neoplastici. Utile è la classificazione di Sugarbaker che si basa sulla valutazione dell'estensione della carcinosi endoperitoneale mediante l'Indice di Carcinosi Peritoneale (Peritoneal Cancer Index - PCI). Si tratta di un parametro definito in

corso di esplorazione chirurgica, suddividendo l'addome in 9 regioni ed il piccolo intestino in ulteriori 4 a cui viene attribuito un punteggio in base alla presenza e alla quantificazione centimetrica della malattia carcinomatosa; il maggior grado di diffusione della carcinosi corrisponde a un valore di 39[28,29]. La stadiazione di Sugarbaker è tuttora il sistema di stadiazione delle carcinosi più diffuso, ad oggi eseguibile anche per via laparoscopica[30].
Una serie di studi condotti presso l'Università Cattolica di Roma ha dimostrato che la **laparoscopia è una procedura adatta a valutare la citoriducibilità ottimale nelle pazienti affette da tumore ovarico avanzato**, attraverso la valutazione di alcuni parametri di diffusione intraperitoneale di malattia quali: presenza di "omental cake", estensione della carcinosi diaframmatica e peritoneale, infiltrazione di stomaco ed intestino, retrazione dei mesi e metastasi superficiali a carico del fegato. A ciascuno di questi parametri viene fornito un punteggio pari che va da 0 a 2: la somma fornisce uno **score laparoscopico specifico** per ciascuna paziente, il PI (**Predictive Index**), che esprime la possibilità di citoriduzione ottimale[31].
Recentemente, questo modello (PI) è stato adottato da diversi Centri Oncologici sul territorio Italiano dimostrando così di essere uno **strumento valido e riproducibile nell'identificare pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato, suscettibili di chirurgia citoriduttiva**[32]. La carcinosi peritoneale può essere evidenziata mediante indagini strumentali quali ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica e 18F-FDGPET/CT, ma nessuna metodica è in grado di valutare accuratamente il PCI né l'indice di citoriduzione dopo trattamento[33-36].

La chirurgia citoriduttiva negli stadi avanzati e nelle recidive

Nel carcinoma ovarico la prima laparotomia riveste, accanto all'essenziale ruolo terapeutico, un fondamentale ruolo diagnostico poiché conferma l'esatta stadiazione della malattia, che è alla base di un adeguata programmazione terapeutica[37-38]. Il concetto di resezione tumorale, in questo gruppo di pazienti con malattia diffusa, viene chiamato "chirurgia citoriduttiva" o "chirurgia di debulking". È stato dimostrato, infatti, che una citoriduzione completa determina un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival) e della sopravvivenza globale (overall survival mediana 64 mesi)[39-42]. A più di 30 anni dalla pubblicazione di Griffith[43] una metanalisi condotta da Bristow et al. ha evidenziato che la citoriduzione ottimale costituisce il fattore che influenza maggiormente la prognosi[44]. Pertanto la massima citoriduzione si pone come principale obiettivo della fase chirurgica del trattamento e il raggiungimento di tumore residuo macroscopicamente assente è il principale fattore prognostico nelle pazienti con malattia in stadio avanzato[43-45].
La **definizione di citoriduzione ottimale** in ambito ginecologico è stata cambiata diverse volte negli ultimi decenni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a un **residuo tumorale pari a zero** (**TR=0**). Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non risulta residuo tumorale macroscopico[42]. Poiché la sopravvivenza globale e libera da malattia di queste pazienti, è direttamente correlata alla dimensione del tumore residuo dopo l'intervento chirurgico, se la malattia addominale è completamente asportabile, dovrebbe essere fatto ogni tentativo possibile per eradicare completamente le metastasi a livello pelvico[46]. La chirurgia di "debulking", intesa come citoriduzione quanto più possibile completa della massa neoplastica, nelle forme di carcinosi peritoneale ha assunto anche il termine di peritonectomia[47]. Sugarbaker ne è stato il maggior sostenitore ed ha introdotto per primo questo concetto come espressione analoga ma onnicomprensiva di exeresi chirurgiche a livello viscerale e parietale finalizzata alla massima citoriduzione[48].
L'introduzione di procedure chirurgiche aggiuntive alla chirurgia standard con intento di ultra radicalità, quali peritonectomia, onfalectomia, resezione del diaframma, resezioni intestinali estese, splenectomia, gastrectomia parziale, resezioni epatiche, pancreatiche e renali, linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica, ha aumentato significativamente non solo il progression-free survival nelle pazienti ottimamente citoridotte, ma anche la sopravvivenza globale[7]. Il ruolo della linfoadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica nei tumori ovarici è controverso. Uno studio prospettico italiano ha rilevato che **la linfoadenectomia sistematica non migliora la sopravvivenza globale nelle pazienti affette da tumore ovarico in stadio avanzato**[49]. Un recente studio prospettico randomizzato (NCT00712218) ha dimostrato che non vi è un miglioramento di sopravvivenza globale e tempo libero da recidiva nelle pazienti ottimamente citoridotte e sottoposte a linfoadenectomia sistematica rispetto alle pazienti in cui la linfoadenectomia sistematica non è stata fatta.

Viene ribadito il ruolo dell'asportazione dei linfonodi macroscopicamente coinvolti da malattia (bulky) al fine di ottenere una citoriduzione ottimale, mentre si suggerisce di omettere la linfoadenectomia sistematica al

fine di ridurre la morbilità postoperatoria[50]. Le pazienti con recidiva di neoplasia ovarica o sottoposte a solo trattamento chemioterapico di prima istanza possono essere candidate a un intervento che si definisce di "citoriduzione secondaria" [51]. Il ruolo della chirurgia nella recidiva di malattia è complesso e tuttora non del tutto definito. Le pazienti che si sottopongono a questo tipo di trattamento devono essere in buone condizioni generali e la loro malattia deve avere una diffusione limitata, idealmente con lesione unica. Studi retrospettivi condotti sul ricorso della chirurgia alla comparsa della prima recidiva sembrano evidenziare un vantaggio in termini di risultati oncologici quando può essere ottenuta una resezione completa del tumore[52].

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Alta	Nei pazienti con carcinoma sieroso ovarico in stadio IIIC la massima citoriduzione con il raggiungimento di tumore residuo macroscopicamente assente (TR=0) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione e rappresenta uno dei principali fattori prognostici positivi in pazienti con malattia in stadio avanzato[43-45]	**Positiva Forte**

Chemioterapia Neoadiuvante e chirurgia di intervallo (NACT e CRS)

Negli ultimi anni è stata introdotta nella pratica clinica una nuova strategia terapeutica costituita da un intervento chirurgico citoriduttiva (CRS) dopo aver sottoposto le pazienti a una terapia chemioterapica sistemica Neoadiuvante (NACT)[53]. Nei casi in cui non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento o in quelli in cui è stata eseguita solo una laparotomia/laparoscopia esplorativa, un reintervento di citoriduzione può essere affrontato in un secondo tempo dopo 3-6 cicli di trattamento chemioterapico; tale strategia terapeutica viene definita "chirurgia d'intervallo"[54]. Questa strategia terapeutica ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per diminuire il rischio di complicanze peri-operatorie a parità di risultati terapeutici[55]. Secondo Aletti GD et al., fattori ad alto rischio quali le condizioni del paziente (ASA elevato), ascite massiva, estensione della malattia con carcinosi diffusa agli emidiaframmi e retrazione del mesentere influiscono sulla capacità di raggiungere un residuo tumorale ottimale[56]. Non vi sono evidenze conclusive nel determinare se la chirurgia d'intervallo migliori o riduca la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, rispetto alla citoriduzione primaria[57]. I dati della letteratura dimostrano che **i casi di EOC in stadio avanzato sottoposti a CRS dopo NACT sono caratterizzati da una prognosi sovrapponibile e da minore morbilità rispetto a quelli trattati con sola chirurgia primaria**. Secondo uno studio randomizzato di Vergote, la NACT seguita da chirurgia citoriduttiva non è inferiore alla chirurgia in prima istanza seguita da chemioterapia adiuvante, come possibile trattamento delle pazienti affette da EOC con malattia allo stadio IIIC-IV. Dall'analisi dei risultati è emerso che sia il DFS che l'OS nei due gruppi di studio sono sovrapponibili. Il dato sicuramente interessante che emerge è la presenza di un minor numero di complicanze e una mortalità ridotta nel gruppo sottoposto a NACT[58]. Una metanalisi ha evidenziato come l'associazione della chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia di intervallo favorisca il raggiungimento di una citoriduzione ottimale[59]. Un altro studio clinico di fase 3 (CHORUS) condotto in 87 ospedali nel Regno Unito e in Nuova Zelanda, ha arruolato 550 donne affette da carcinoma ovarico in stadio III o IV: 276 sono state assegnate a citoriduzione in prima istanza e 274 pazienti a NACT, quest'ultimo braccio ha mostrato una sopravvivenza non inferiore alla CRS primaria[60].

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Alta	Nelle pazienti con carcinoma sieroso ovarico in stadio IIIC l'adozione della chemioterapia neoadiuvante (NACT) in casi selezionati ha permesso di ridurre le complicanze metachirurgiche e di raggiungere un livello di citoriduzione ottimale mostrando una sopravvivenza non inferiore alla CRS primaria e dovrebbe quindi essere presa sempre in considerazione nei casi non suscettibili di citoriduzione ottimale[58-60]	**Positiva Forte**

Chemioterapia Intraperitoneale (IP)

Negli ultimi decenni l'interesse nello studio della superficie peritoneale e della metastatizzazione carcinomatosa è andato via via amplificandosi, nella percezione che il peritoneo non fosse soltanto un foglietto con alcune proprietà biologiche, ma un vero e proprio organo con funzioni molteplici non ancora del tutto chiarite. Da circa 30 anni a questa parte però, le innovazioni in ambito chirurgico e farmacologico hanno consentito di trattare in maniera presumibilmente più efficace anche questo tipo di invasione neoplastica coadiuvando la chirurgia mediante l'infusione di chemioterapici direttamente in situ[61-63].
La chemioterapia intraperitoneale ha avuto un notevole impulso dopo la pubblicazione di studi prospettici randomizzati che dimostravano come la somministrazione, dopo chirurgia ottimale, di agenti citotossici direttamente nella cavità peritoneale migliorava in maniera statisticamente significativa la prognosi delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato[64-67]. Tuttavia la **IP risultava gravata da un elevato tasso di tossicità.** Successive analisi comparative hanno fornito **prove di efficacia** a supporto dei precedenti studi randomizzati pubblicati in merito alla **superiorità della chemioterapia intraperitoneale rispetto alla via endovenosa**[68,69].
Le ragioni del successo in termini prognostici sono facilmente individuabili nella possibilità di ottenere una più alta concentrazione dei farmaci a livello della malattia microscopica residua[70]. I farmaci somministrati per via intraperitoneale possono agire direttamente sulla massa tumorale, bypassando l'ostacolo della scarsa vascolarizzazione nella malattia e aumentando la concentrazione peri ed intra tumorale del farmaco stesso[71].
È necessario ricordare che l'efficacia del trattamento intraperitoneale è condizionata dall'omogenea distribuzione dei farmaci nella cavità addominale che spesso risulta ostacolata dall'istaurarsi di aderenze postchirurgiche che possono limitare la libera circolazione del farmaco stesso.

Chemioterapia Intraperitoneale ad elevate temperature (HIPEC)

La chemioterapia intraperitoneale in ipertermia (HIPEC) è stata studiata dal 1980 e successivamente introdotta come metodica associata alla chirurgia dal 1995[72]. **L'HIPEC in modalità sincrona rispetto al trattamento chirurgico citoriduttivo di peritonectomia, ha mostrato negli anni di poter essere un metodo vantaggioso per la cura della carcinosi peritoneale**[63,73]. Quest'approccio integrato prevede la combinazione tra chirurgia e chemioterapia intraperitoneale, in un intervento complesso che prevede due momenti: prima la rimozione chirurgica del tumore, poi un "lavaggio" della cavità addominale con farmaci chemioterapici ad alte temperature per eliminare cellule eventualmente sfuggite al bisturi.
Grazie ai risultati ottenuti con questo trattamento combinato, anche nella cura dei tumori dell'ovaio **emerge un nuovo concetto di "malattia peritoneale", considerata quasi come una malattia loco-regionale della cavità celomatica** e quindi tale da essere trattata come localizzazione metastatica del tumore primitivo[74]. Questo trattamento multimodale aggressivo diretto nei confronti di qualsiasi area affetta da malattia in addome e nella pelvi, è in grado a dispetto della morbilità peri-operatoria di eradicare la carcinosi e di aumentare la sopravvivenza globale in pazienti selezionate[75]. Un'altra motivazione a sostegno dell'utilizzo dell'HIPEC subito dopo la citoriduzione è la possibile compartimentazione dell'addome a causa delle aderenze che tendono a formarsi dopo pochi giorni dall'intervento chirurgico citoriduttivo e che inficerebbero la possibilità del farmaco di raggiungere una distribuzione omogenea.
Una volta eseguita l'exeresi chirurgica ciò che presumibilmente rimane può essere aggredito con **la chemio ipertermia intraperitoneale**, che **ha l'obiettivo di eliminare eventuali cellule tumorali residue libere in**

addome[76]. Diversi studi clinici hanno dimostrato un allungamento del tempo di progressione e della sopravvivenza libera da malattia in pazienti affette da tumore ovarico dopo utilizzo di una combinazione di chirurgia citoriduttiva aggressiva e chemioterapia ipertermica intraperitoneale intraoperatoria[77-82].

Qualità Globale dell'Evidenza	Raccomandazione Clinica	Forza della Raccomandazione
Alta	Nelle pazienti con carcinoma sieroso ovarico stadio IIIC si evidenzia un vantaggio in termini di sopravvivenza nelle pazienti trattate con HIPEC rispetto a quelle trattate con la sola chirurgia citoriduttiva e quindi essa dovrebbe essere presa in considerazione come modalità terapeutica primaria in associazione alla chirurgia citoriduttiva[77-82]	**Positiva debole**

Strategia terapeutica integrata: chirurgia citoriduttiva e chemioipertermia intraperitoneale (CRS+HIPEC)

ll razionale alla base della peritonectomia, viscerale e parietale, è quello di rimuovere tutta la malattia macroscopicamente evidente e creare le migliori condizioni per esporre gli impianti di cellule neoplastiche di minime dimensioni eventualmente residuate, all'azione della perfusione chemio-ipertermica (HIPEC)[97-98]. La procedura integrata si sviluppa quindi attraverso due fasi: la prima chirurgica, della durata media di circa 8 ore (range 6-11); la seconda, di chemio-ipertermia intraperitoneale (HIPEC), con una durata variabile da 30 a 90 minuti. Il tempo chirurgico prevede anche la completa adesiolisi intestinale e l'apertura di tutti i recessi endoaddominali per garantire l'adeguata circolazione della soluzione chemioterapica nella fase di HIPEC[99]. L'accesso alla cavità addominale viene effettuato con la laparotomia longitudinale mediana xifo-pubica. Si procede alla conferma del bilancio di malattia (elaborazione del PCI) e alla pianificazione dell'entità delle exeresi viscerali e parietali. A seguire si attua il tempo citoriduttivo. L'orientamento generale, pur se non universalmente condiviso, è quello di asportare il peritoneo parietale interessato dagli impianti, risparmiando i settori macroscopicamente indenni. Nei casi d'interessamento esteso della pelvi e dei diaframmi, occorre attenersi a exeresi ampie che prevedono la peritonectomia pelvica e la peritonectomia diaframmatica in associazione alla resezione del legamento falciforme, all'asportazione di tratti di glissoniana o alla distruzione in situ degli impianti superficiali. La resezione del legamento rotondo e falciforme insieme alla sezione del legamento triangolare sinistro va effettuata di principio. La peritonectomia diaframmatica è più complessa dal punto di vista tecnico in quanto il foglietto peritoneale è tenacemente adeso alla componente muscolare e al centro tendineo; ciò specialmente in casi d'impianti infiltranti in profondità può comportare il rischio di aprire la cavità pleurica. Il coinvolgimento del peritoneo diaframmatico sinistro spesso comporta anche l'interessamento della milza, che in questi casi deve essere asportata, completando l'escissione del peritoneo posteriore fino al surrene sinistro[7,100]. Frigerio L. et al. hanno descritto la tecnica di isterectomia extraperitoneale che prevede una serie di procedure eseguite per via extraperitoneale: sezione dei legamenti rotondi dell'utero, preparazione dei vasi iliaci e degli ureteri fino ai rispettivi sbocchi in vescica, legatura delle arterie uterine all'origine, scollamento completo del peritoneo prevescicale con isolamento dell'uraco e della vescica, preparazione e sezione circonferenziale della parete vaginale e successiva colporrafia. Se si decide per la preservazione del retto, vengono sezionati a questo punto i legamenti retto-uterini e si completa la peritonectomia pelvica con l'asportazione dello sfondato peritoneale retto-uterino. Se c'è interessamento della parete rettale, si prepara lateralmente e posteriormente il viscere al di sotto della riflessione peritoneale a livello del piano avascolare. Si crea un tunnel per il passaggio della suturatrice meccanica curva e si asporta l'intestino, ribaltando l'intero complesso retto-uterino che viene estirpato in monoblocco[101].

La peritonectomia viscerale prevede l'asportazione dei visceri o degli organi endoperitoneali la cui sierosa peritoneale risulta coinvolta dalla carcinosi. Raramente può risultare possibile l'exeresi del solo peritoneo viscerale o la resezione/distruzione in situ degli impianti viscerali. Nelle citoriduzioni primarie, alle exeresi d'organo viene associata la linfoadenectomia locoregionale[102]. L'asportazione del piccolo e grande omento è una

procedura necessaria, dal momento che l'epiploon è tra le sedi più frequentemente interessate dalla diffusione della carcinosi.
La completezza della citoriduzione (CC) è valutata mediante con uno score che va da 0 a 3 (CC-0 indica nessun residuo tumorale; CC-1 indica noduli < 0.25 mm; CC-2 per noduli tra 0.25 e 2.5 cm di diametro; CC-3 per noduli > 2.5 cm)[103,104].

HIPEC: lo stato dell'arte

L'introduzione dell'HIPEC ha dimostrato migliorare l'aspettativa di vita delle pazienti affette da tumore ovarico avanzato, sia in termini di DFS sia di OS[82]. Per anni la letteratura internazionale ha presentato pochi studi clinici, per lo più retrospettivi, proponendo l'HIPEC dopo il debulking chirurgico, sia in prima istanza che alla recidiva di malattia, come recentemente segnalato da più Società Scientifiche riunitesi a Napoli nel 2015 per esaminare le argomentazioni vigenti in merito[130]*;* Tali studi sono purtroppo tutti gravati da limiti quali il numero relativamente piccolo di pazienti, l'eterogeneità del campione in esame, i criteri di inclusione, il differente setting clinico/metodologico e i diversi regimi chemioterapici utilizzati[47,105-110]. Sebbene considerato un approccio terapeutico razionale ed interessante, l'insieme di queste limitazioni hanno confinato l'impiego clinico della citoriduzione chirurgica associata a HIPEC relegando a solo scopo investigativo questa procedura integrata nell'ambito di protocolli sperimentali[111]. Le problematiche che tuttora rimangono aperte riguardano la selezione delle pazienti, l'uniformità nella valutazione dell'estensione della carcinosi, la scelta del protocollo per la chemio-ipertermia[112]. Altro punto da indagare è se effettivamente la chemioterapia (endovenosa o intraperitoneale) aggiunga qualcosa dal punto di vista prognostico nelle pazienti ottimamente citoridotte o se invece sia solo la chirurgia ottimale il fattore determinante. Oggetto di dibattito scientifico è anche il ruolo della chirurgia citoriduttiva nella recidiva di malattia[113]; alcuni autori sostengono la possibilità di associare alla chirurgia secondaria, con assenza di residuo tumorale macroscopico, anche una chemio-ipertermia intraperitoneale[114-115]. Per risolvere queste perplessità si è delineata sempre più l'**esigenza di elaborare studi randomizzati prospettici di confronto su casistiche omogenee**[116]. La futura disponibilità di prove convincenti derivanti da più studi di fase III a favore di HIPEC sancirebbe in maniera definitiva l'utilizzo routinario di questa procedura quale trattamento standard nelle carcinosi peritoneali da neoplasia ovarica[117]. Finora, la maggior parte dei risultati riguardanti l'HIPEC nel carcinoma ovarico proviene da studi di fase I-II o da studi retrospettivi[47,118,119]. La review di Chua et al. ha analizzato i lavori pubblicati su HIPEC e CRS nel trattamento del cancro ovario avanzato, primario o recidivo, riportando una percentuale di morbilità peri-operatoria che va dallo zero al 40% e una mortalità dallo zero al 10%. La sopravvivenza globale dopo il trattamento varia da 22 a 64 mesi, con un disease-free survival compreso fra 10 e 57 mesi. Le pazienti ottimamente citoridotte mostravano una sopravvivenza a 5 anni da 12% a 66%. In conclusione, si può affermare che il trattamento HIPEC associata alla CRS, costituisce un approccio promettente per la cura del cancro ovarico, soprattutto se confrontato ad altre terapie[76]. Gli studi concernenti l'HIPEC dopo citoriduzione secondaria riportano un miglioramento significativo di OS nel gruppo HIPEC rispetto al gruppo trattato con chemioterapia sistemica[120,121]. Ad oggi sono attualmente in corso diversi studi randomizzati su HIPEC associata sia a CRS primaria che secondaria[122]. Vengono segnalati in letteratura 10 studi randomizzati di fase II e III, tuttora in corso o recentemente conclusi, riguardati sia le forme primarie che le recidive di malattia[123]. Nell'aprile 2018 sono stati pubblicati i risultati dello **Studio olandese multicentrico di fase III** che prevedeva nei **tumori epiteliali dell'ovaio al III stadio**, dopo 3 cicli di NACT e citoriduzione completa/ottimale, la **randomizzazione casuale** nel gruppo sola chirurgia d'intervallo versus CRS+HIPEC (con solo Cisplatino 100 mg /m2). A seguire in entrambi i gruppi veniva associato un trattamento chemioterapico adiuvante. È riportata una **PFS mediana di 10.7 mesi versus 14.2 mesi** e una **sopravvivenza di 33.9 mesi versus 45.7 mesi a vantaggio del gruppo CRS+HIPEC. La mortalità era superiore nel gruppo solo chirurgia (62% dei pazienti) rispetto al gruppo CRS+HIPEC (50% dei pazienti).** La percentuale di eventi avversi di grado 3-4 riportata nei due gruppi è risultata sovrapponibile[124].
I limiti dello studio includevano la non uniformità del campione (pazienti candidate a NACT per malattia troppo estesa inizialmente e pazienti trattate in precedenza con TR >1 cm), la mancanza di chiarezza sullo stadio FIGO, la chemio-ipertermia con solo cisplatino.
La studio non ha poi considerato alcuni fattori prognostici importanti come lo stato BRCA e il tipo istologico del tumore favorendo uno sbilanciamento nei due bracci. **Sono attualmente in corso 5 studi prospettici sul ruolo dell'HIPEC nel tumore dell'ovaio**.

Risale a luglio 2018 la conclusione del reclutamento con 82 pazienti arruolate nello studio multicentrico randomizzato (**CHORINE**), di fase III di confronto tra due diversi regimi terapeutici in donne affette da tumore epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato: CRS+HIPEC (CDDP+Paclitaxel) seguita da chemioterapia adiuvante ADT con CBDCA+Paclitaxel vs sola citoriduzione standard (CRS) e ADT con CBDCA+Paclitaxel, previo staging laparoscopico e 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante (NACT) in entrambi i gruppi[125]. Quale anticipatore, almeno in linea teorica dei risultati del trial Chorine, è stato pubblicato uno studio mono-istituzionale retrospettivo di Bergamo associato all'uso del Propensity Score riguardante 56 pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico per le quali sono stati messi a confronto i due gruppi di trattamento. A conferma dei dati di sopravvivenza già maturati in letteratura, è emersa una OS più prolungata tra i pazienti nel gruppo chirurgia+HIPEC rispetto al gruppo sola chirurgia (35.5 mesi), ma non è stata riscontrata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione [DFS] (13,2 vs. 13,9 mesi, p = 0,454). I pazienti trattati con sola chirurgia citoriduttiva avevano mostrato una maggiore probabilità di recidiva peritoneale (43% vs 14% P =0.03). Questo dimostra come l'**HIPEC sembra condizionare il pattern di recidiva della malattia con minore tendenza alla recidiva locoregionale/peritoneale** giustificando i migliori risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine[126]. A conferma di questi dati si attende il responso del trial multicentrico Chorine, di cui questo studio rappresenta unapiccolo campione di pazienti[127].
Sulla scorta di queste evidenze, oggi **la CRS+HIPEC trova spazio in diversi tempi della storia naturale dei Tumori epiteliali dell'ovaio**[128]:
Nella pratica clinica**:**

8. Interval debulking": al momento della chirurgia di intervallo post-chemioterapia neoadiuvante con completa risposta alla terapia (Complete Response - Partial Response);
9. "Interval debulking": al momento della chirurgia di intervallo post-chemioterapia neoadiuvante con parziale risposta alla terapia (Stable disease – Partial Response);
10. "Time of recurrence": Prima recidiva ad almeno sei mesi dal termine del trattamento primario (± HIPEC in attesa dei risultati degli studi randomizzati).
11. "Time of recurrence": Prima recidiva ad almeno sei mesi dal termine del trattamento primario, sottoposta a chemioterapia (± HIPEC in attesa dei risultati degli studi randomizzati).

Negli studi clinici**:**

12. "Up-front": al momento del trattamento primario;
13. "Consolidation treatment": al momento della terapia di consolidamento, cioè a seguito di una risposta patologica completa dopo terapia iniziale, come confermato da un second-look chirurgico.

Q5: Nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante, la CRS + HIPEC e chemioterapia (3 cicli) dovrebbe essere considerata come alternativa alla CRS e chemioterapia sistemica (3 cicli)?
RACCOMANDAZIONE: Nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC, dove vi sia controllo di malattia dopo 3 cicli di chemioterapia standard, il trattamento con CRS associata ad HIPEC e chemioterapia (3 cicli) da effettuarsi in centri di riferimento (ad alto volume) dove tale trattamento venga praticato di routine può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla CRS e chemioterapia sistemica (3 cicli)
Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE
Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno: Un ampio studio randomizzato, multicentrico in aperto di fase III è stato condotto dal Netherlands Cancer Institute da Van Driel et al i cui risultati sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine nel gennaio 2018. Il trial è stato condotto su 245 pazienti affette da carcinoma sieroso dell'ovaio in stadio III e prevedeva, dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con carboplatino e paclitaxel, una randomizzazione 1:1 con sola chirurgia d'intervallo citoriduttiva (CRS, 123 pazienti) versus CRS in associazione ad HIPEC con solo Cisplatino 100 mg/m^2 (122 pazienti). A seguire, in entrambi i gruppi veniva associato un trattamento adiuvante con chemioterapia sistemica per ulteriori 3 cicli con carboplatino e paclitaxel. L'endopoint primario era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS). La mediana di RFS è risultata essere di 10.7 mesi nel gruppo con sola chirurgia verso i 14.2 mesi nel gruppo CRS + HIPEC. Ad un follow up mediano di 4.7 anni, la mortalità era superiore nel gruppo CRS (62% dei

pazienti) rispetto al gruppo CRS +HIPEC (50% dei pazienti) (hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.48 to 0.94; p=0.02). La mediana di sopravvivenza, endopoint secondario, è risultata superiore nel gruppo sperimentale CRS + HIPEC (45.7 mesi) rispetto al gruppo con sola CRS (39.9 mesi). La percentuale di eventi avversi di grado 3-4 riportata nei due gruppi era pressochè sovrapponibile, rispettiviamente del 25% nel gruppo CRS e del 27% nel gruppo CRS + HIPEC (p=0.76), a supporto della fattibilità e tollerabilità della procedura integrata.
In considerazione dei dati a disposizione, il panel ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione di CRS associata ad HIPEC e successiva chemioterapia sistemica (3 cicli) dopo controllo di malattia con chemioterapia neoadiuvante nelle pazienti affette da carcinoma sieroso di alto grado in stadio IIIC. Tuttavia, nelle pazienti candidabili a tale approccio, tale trattamento andrebbe effettuato presso centri ad alto volume ove è comune pratica clinica.

Votazione forza raccomandazione				**Votazione bilancio Beneficio/Danno**		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**8**	**0**	**0**	**8**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future: ulteriori studi prospettici randomizzati di confronto su casistiche ampie ed omogenee si rendono necessari per confermare l'utilizzo di HIPEC in associazione a CRS in questo setting di pazienti.

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:
Lo studio era in aperto, anche i valutatori degli outcomes non erano in cieco.
Non è stato possibile escludere il rischio di selection bias per mancanza di sufficienti informazioni, tuttavia le caratteristiche basali delle pazienti risultavano bilanciate nei due bracci.
Il numero di eventi per definire il profilo si sicurezza era basso (limite di imprecisione).

Qualità globale delle evidenze: MODERATA

Bibliografia

1. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. J Gynecol Oncol Vol. 26, No. 2:87-89, 2015)
2. Siegel R, Desantis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, Cooper D, Gansler T, Lerro C, Fedewa S, Lin C, Leach C, Cannady RS, Cho H, Scoppa S, Hachey M, Kirch R, Jemal A, Ward E. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012 Jul;62(4):220-41.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al, National Cancer Institute. editors. SEER cancer statistics review, 1975-2012. http://seer.cancer.gov/CSR/1975_2012. Accessed August 26, 2015.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. N Engl J Med. (2004) Dec 9;351(24):2519-29.
5. Bristow RE., Tomacruz R.S., Armstrong D.K., Trimble E.L., Montz F.J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. J Clin Oncol, 20 (2002), pp. 1248–1259.
6. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). Semin Oncol. 1996 Oct;23(5 Suppl 12):40-7.
7. Chi D.S., Eisenhauer E.L., Zivanovic O., et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. Gynecol Oncol, 114 (2009), pp. 26–31.
8. Conte PF, Gadducci A, Cianci C, et al. Second line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. Review. Int J Gynecol Cancer. 2001;11 Suppl 1:52-6.
9. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. J Natl Cancer Inst. 2004 Nov 17;96(22):1682-91.
10. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2003;21:3194-200.
11. Ozols RF. Update on the management of ovarian cancer. Cancer J 2002; 8 Suppl 1:S22-30.

12. Daly M, Obrams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. Semin Oncol 1998; 25:255-64.
13. De Gramont A, Drolet Y, Varette C, et al. Survival after second-look laparotomy in advanced ovarian epithelial cancer. Study of 86 patients. Eur J Cancer Clin Oncol. 1989 Mar;25(3):451-7.
14. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2000 Jan;18(1):106-15.
15. Diaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. Curr Oncol Rep. 2005 Nov;7(6):451-8. Review.
16. Santillan A, Karam AK, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. Gynecol Oncol. 2007 Mar;104(3):686-90.
17. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ, et al. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. Gynecol Oncol. 1998 May;69(2):103-8.
18. Markman M. Concept of optimal surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: a brief critique and a call for action. J Clin Oncol. 2007; 25: 4168-4170.
19. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with biological aggressiveness and survival? Gynecol Oncol 2001; 82:436-441.
20. Aletti G, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. Obstet Gynecol 2006; 107: 77-85.
21. Chi DS, Franklin CC, DA Akselrod F, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages III C and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a chance in surgical approach. Gynecol Oncol 2004; 94:650-654.
22. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH (2003) Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. Cancer Metast Rev 22:465–472.
23. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. In: Sugarbaker PH (ed) Peritoneal carcinomatosis: principles of management. Kluwer, Boston, 1996.
24. Airtum Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. Epidemiologia e Prevenzione 2001; 35: 5-6.
25. 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 e 28.
26. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. Cancer 2000;88:358e63..
27. Gamblin V, Da Silva A, Villet S, El Hajbi F. Supportive care for malignant ascites in palliative phase: Place of paracentesis and diuretics. Bull Cancer. 2015 Nov;102(11):940-5.
28. Sugarbaker PH, editor. Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management. Boston: Kluwer Academic; 1996.
29. Sugarbaker PM, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. Ann Surg Oncol 1999;6:727e31.
30. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. Eur J Surg Oncol. 2006; 32(6): 625-7. Epub 2006 Jul 5.
31. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. A pilot study. Gynecol Oncol 2005; 96:729-735.
32. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A Laparoscopy-Based Score To Predict Surgical Outcome in Patients With Advanced Ovarian Carcinoma: A Pilot Study. Ann Surg Oncol. 2006; 13(8): 1156-61.
33. Esquivel J, Chua T, Stojadinovic C, Torres Melero J, et al. Accuracy and Clinical Relevance of Computed Tomography Scan. Interpretation of Peritoneal Cancer Index in Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis: A Multi-Institutional Study. Journal of Surgical Oncology 2010; 102: 565–570.
34. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, Schwartz LH, Sargent D, Ford R, Dancey J, Arbuck S, Gwyther S, Mooney M, Rubinstein L, Shankar L, Dodd L, Kaplan R, Lacombe D, Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). Eur J Cancer. 2009 Jan;45(2):228-47.
35. Passot G, Glehen O, Pellet O, Isaac S, Tychyj C, Mohamed F, Giammarile F, Gilly FN, Cotte E. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. Eur J Surg Oncol. 2010; 36(3): 315-23.
36. Pfannenberg C, Konigsrainer I, Aschoff P, Mehmet O, et al. 18F-FDG-PET/CT to Select Patients with Peritoneal Carcinomatosis for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1295-1303.
37. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of Complete Cytoreduction Leaving No Gross Residual Disease Associated with Radical Cytoreductive Surgical Procedures on Survival in Advanced Ovarian Cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Dec;19(13):4059-67.

38. Ledermann J.A, Raja F. A., Fotopoulou C., Gonzalez-Martin A., Colombo N., Sessa C., ESMO Guidelines Working Group. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Annals of Oncology 24 (Supplement 6): vi24–vi32, 2013.
39. Hoskins WJ, The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol, 1994;170:974.
40. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory Analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). Cancer 2009; 115: 1234–1244.
41. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. N Engl J Med 1995; 332: 629–634
42. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, Sundborg MJ, Rose GS, Rose PG, Rubin SC, Muggia F, McGuire WP; Gynecologic Oncology Group. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2008 Jan 1;26(1):83-9.
43. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. Natl Cancer Inst Monogr 1975; 42: 101-104.
44. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. Gynecol Oncol 2009; 112: 265-274 -s36.
45. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. Eur J Gynaecol Oncol. 1995;16(5):349-56.
46. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, Huh J, Haddad L, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, Levine DA, Hensley M, Barakat RR. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? Gynecol Oncol. 2006 Nov;103(2):559-64.
47. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. Cancer 2008; 113:315.
48. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. Ann Surg. 1995;221:29–42.
49. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. J Natl Cancer Inst. 2005;97:560-566.
50. Philipp Harter, Jalid Sehouli, Domenica Lorusso et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. Journal of Clinical Oncology 2017 35:15_suppl, 5500-550.
51. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. Ann Surg Oncol 2009; 16: 1324–1330.
52. Zang RY, Harter P, Chi DS et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. Br J Cancer 2011; 105: 890–896.
53. Vergote I, du Bois A, Amant F, Heitz F, Leunen K, Harter P. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? Gynecol Oncol. 2013 Jan;128(1):6-11.
54. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Ehlen T, Reed NS, Casado A. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. J Clin Oncol. 2011 Nov 1;29(31):4076-8.
55. Aletti G.D., Eisenhauer E.L., Santillan A., et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. Gynecol Oncol, 120, 2011, pp. 23–28
56. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, Cliby WA. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. Gynecol Oncol. 2006 Jan;100(1):33-7.
57. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Oct 6;(10).
58. Vergote I, Tropé CG, Amant F, Kristensen GB, Ehlen T, Johnson N, Verheijen RH, van der Burg ME, Lacave AJ, Panici PB, Kenter GG, Casado A, Mendiola C, Coens C, Verleye L, Stuart GC, Pecorelli S, Reed NS; European Organization for Research and Treatment of Cancer-Gynaecological Cancer Group; NCIC Clinical Trials Group. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIC or IV ovarian cancer. N Engl J Med. 2010 Sep 2;363(10):943-53.
59. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta- analysis of 21 studies. Ann Surg Oncol (2009); 16:2315-20.

60. Kehoe S, Hook J, Nankivell, Jayson GC, Kitchener H, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. The Lancet. (2015)Vol. 386, No. 9990, p249–257.
61. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. Cochrane Database Syst Rev 2006; CD005340.
62. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. Int J Gynecol Cancer 2007; 17:561.
63. Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture. Can J Surg 1989; 32(3):164-70.
64. Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of womenwith stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. Cancer 2007; 109:692–702.
65. Trimble EL, Alvarez RD. Intraperitoneal chemotherapy and the NCI clinical announcement. Gynecol Oncol 2006;103:S18–9.
66. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2006; 100:27-32. 31.
67. Havrilesky LJ, Secord AA, Darcy KM, et al. Cost effectiveness of intraperitoneal compared with intravenous chemotherapy for women with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 2008; 26:4144-50.
68. Chang YH, Li WH, Chang Y,Peng CW,Cheng CH,Chang WP, Chuang CM. Front-line intraperitoneal versus intravenous chemotherapy in stage III-IV epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancer with minimal residual disease: a competing risk analysis. BMC Cancer. 2016 Mar 17;16:235.
69. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ, Chan JK- Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. J Clin Oncol. 2015 May 1;33(13):1460-6.
70. Dedrick RL et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. Cancer Treat Rep 1978;62:1-11.
71. Grosso G, Rossetti D, Coccolini F, Bogani G , Ansaloni L , Frigerio L. Intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a survey. Archives of Gynecology and Obstetrics. September 2014, Volume 290, Issue 3, pp 425–434.
72. Spratt JS et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. Cancer Res 1980; 40:256-60 Sugarbaker PH et al. 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.
73. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. Semin Surg Oncol 1998;14:254e61.
74. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. Cancer J 2009;15:216e24.
75. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. Ann Surg Oncol 1999; 6: 790-796.
76. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer 107 peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. J Cancer Res Clin Oncol 2009; 135:1637.
77. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De SM, et al. 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.
78. Witkamp AJ, de BE, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, et al. 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.
79. 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.
80. Piso P, Bektas H, Werner U, Schlitt HJ, Kubicka S, Bornscheuer A, et al. Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. Eur J Surg Oncol 2001;27:286–90.
81. Sugarbaker PH. Carcinomatosis—is cure an option? J Clin Oncol 2003;21:762–4.
82. Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Iusco DR, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. Gynecol Oncol. 2011 Aug;122(2):215-20. Epub 2011 Jun 12.

83. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. CancerChemother Pharmacol 2003; 52: 108-112.
84. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. Eur J Cancer. 2008 Nov;44(17):2546-54.
85. Hatakeyama H, Sood A. et al. Role of CTGF in Sensitivity to Hyperthermia in Ovarian and Uterine Cancers. Cell Rep. 2016 Nov 1;17(6):1621-1631 2016.
86. Kusumoto T et al. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatments and synergy in vitro and in vivo. Int J Hyperthermia 1995;11:575-86.
87. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. Gynecol Oncol 2008; 108:276.
88. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, Heidelberger C, Johnson RO, Margottini M, Mondovi B, Moricca G, Rossi-Fanelli A. Selective heat sensitivity of cancer cells. Biochemical and clinical studies. Cancer 1967; 20: 1351-1381.
89. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. Expert Rev Anticancer Ther 2001; 1:142.
90. Speyer JL, Sorich J. Intraperitoneal carboplatin: rationale and experience. Semin Oncol. 1992;19:107-13.
91. Gould N, Sill MW, Mannel RS, et al. A phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intravenous paclitaxel, intraperitoneal carboplatin and intraperitoneal paclitaxel in patients with untreated ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. Gynecol Oncol. 2012;125:54-8.
92. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal Taxol: a Gynecoloic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1992;10:1485-91.
93. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot study. J Clin Oncol. 1995;13:2961-7.
94. Markman M, Brady MF, Spirtos NM, et al. Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube, and peritoneum: a Gynecologic Oncology Group study. J Clin Oncol. 1998;16:2620-4.
95. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. J Clin Oncol. 2003;21:1313-9.
96. Ansaloni L. Coccolini F, Busci LM., Frigerio L. Pharmacokinetics of concomitant CDDP and PTX administration by HIPEC to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. Br J Cancer 2015, Jan 20; 112 (2):306-12.
97. Sugarbaker PH. Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy. 4th ed. Washington, 2005. Pp. 25-52.
98. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. J Gynecol Oncol. 2010 Jun;21(2):75-80.
99. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. Eur J Surg Oncol. 2001; 27: 239-243.
100. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. Cancer Treat Res. 2007; 134: 247-64.
101. Frigerio L, Carnelli M, Busci L, Malandrino C, Verrengia A, Bosisio, C Montori G, Coccolini F, Poiasina E and Ansaloni L. Extra-peritoneal hysteroannessiectomy with eventual concomitant “en bloc” rectal resection and cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer (and other peritoneal surface malignancies): technical details. Journal of Peritoneum (and other serosal surfaces)2017; volume 2:42.
102. Burghardt E, Girardi F, Lahouser M, et al. Patterns of pelvic and periaortic lymph node involvement in ovarian cancer. Gynecol Oncol. (1991);40:103-106.
103. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. Langenbecks Arch Surg. 1999;384(6):576-87.
104. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? Gynecol Oncol. 2001 Sep;82(3):489-97.
105. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. World J Surg 2004;28:1040–5.
106. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. World J Surg Oncol 2004;2:21.
107. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. J Surg Oncol 2005;90:51–6.
108. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, Diaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, et al. Radical surgeryperitonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. J Surg Oncol 2006;94:316–24.

109. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. Eur J Surg Oncol 2006;32:671–5.
110. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. World J Surg 2007;31:1813–20.
111. Alexander J. Cortez, Patrycja Tudrej, Katarzyna A. Kujawa, Katarzyna M. Lisowska Advances in ovarian cancer therapy Cancer Chemother Pharmacol. 2018; 81(1): 17–38
112. Cascales P.A., Gil J., Galindo P.J., Machado F., Frutos I.M., Paricio P.P. Heterogeneity in patients and methods. A problem for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian carcinoma. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 158 (2011), pp. 361–362.
113. Mulier S, Claes JP, Dierieck V, Amiel JO, Pahaut JP, Marcelis L, Bastin F, Vanderbeeken D, Finet C, Cran S, Velu T. Survival benefit of adding Hyperthermic IntraPEritoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. Curr Pharm Des. 2012;18(25):3793-803.
114. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA, Jonson AL, Downs LS Jr, Carson LF, Ivy JJ, Judson PL.Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. Gynecol Oncol. 2013 Apr;129(1):81-5. 223.
115. Kreafle JE, Diaz JP, Angel K, Estape R, Schroeder E, Estape R Robotic and open cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent ovarian cancer. Obstet Gynecol. 2014 May; 123 Suppl 1:184S.
116. Chua TC, Liauw W, Robertson G, Chia WK, Soo KC, Alobaid A, Al-Mohaimeed K, Morris DL. Towards randomized trials of cytoreductive surgery using peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer peritoneal carcinomatosis. Gynecol Oncol. 2009 Jul;114(1):137-9.
117. Van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, Sonke GS. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapyin ovarian cancer. Curr Treat Options Oncol 2015; 16: 14.
118. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, Glehen O, Bereder JM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. Ann Surg Oncol. 2012 Dec; 19(13):4052-8.
119. Herzog TJ. The role of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: hope or hoax? Ann Surg Oncol. 2012;19:3998-4000.
120. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatinbased HIPEC in platinum- sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. Gynecol Oncol 2009; 113(3): 335-40.
121. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. Ann Surg Oncol. 2015;22:1570-5.
122. Oseledchyk A, Zivanovic O. Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. Oncology (Williston Park). 2015 Sep;29(9):695-701.
123. Cowan RA, O'Cearbhaill RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. Int J Hyperthermia 2017: 33: 548-53.
124. Van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. N Engl J Med. 2018 Apr 5;378(14):1363-1364.
125. Ansaloni L, De Iaco P, Frigerio L. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase II trial. - Proposal of a clinical trial of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer, the CHORINE study. Gynecol Oncol. 2012 Apr;125(1):279-81
126. Ceresoli M, Verrengia A, Montori G, Busci L, Coccolini F, Ansaloni L, Frigerio L. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: a propensity score based case-control study. J Gynecol Oncol. 2018 May;29(3):e53.
127. Ceresoli M, Frigerio L, Ansaloni L. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer N Engl J Med 378;14, 1363. April 5, 2018
128. Perrone AM, Zamagni C, De Iaco P. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ephitelial Ovarian Cancer should be proposed in eight time points. Eur J Surg Oncol. 2014 Aug;40(8):1028-9.

9. Carcinosi peritoneale nel carcinoma del colon-retto

Introduzione

Approfonditi dati epidemiologici sulla carcinosi peritoneale di origine colo-rettale sono stati ottenuti solo recentemente mediante vasti studi di popolazione. Tali studi hanno rilevato una prevalenza di carcinosi sincrona pari a 3.8-4.3%, seconda solo all'incidenza di metastasi epatiche, ed un'incidenza di carcinosi metacrona pari a 3.5-4.2%. Va tuttavia considerato che i dati relativi alla carcinosi metacrona sono probabilmente sottostimati a causa della difficoltà diagnostica ad essa correlata, risultando pari a 4-19% in grosse serie chirurgiche e fino al 40% in pazienti rioperati per tumori colo rettali recidivi[1,5].

Fattori di rischio per la CP sono rappresentati da: T4 con perforazione/N2, istologia mucinosa, chirurgia non radicale per il carcinoma appendicolare, lato destro del colon, e la presenza di localizzazioni ovariche. In pazienti operati radicalmente la ripresa peritoneale viene documentata nel 2,5% dei tumori del colon destro, nel 1,8% dei primitivi del colon sinistro e dell'1,2% di quelli rettali[1].

Un' analisi retrospettiva in pazienti con neoplasia colorettale metastatica (mCRC) ha evidenziato come la presenza di mutazione di *BRAF* sia significativamente associata alla sede destra del tumore primitivo, allo stato di instabilità dei microsatelliti (H-MSI) e ad una ridotta sopravvivenza mediana (10,4 mesi) rispetto agli altri pazienti (34,7 mesi, P <0,001). Questo viene supportato da un differente profilo di diffusione metastatica osservato nei tumori con *BRAF* mutati dove maggiore è il tasso di metastasi peritoneali (46% vs 24%, p 0.001) e linfonodali (53% vs 38%, p 0.008), mentre più bassi sono i tassi di metastasi polmonari (35% vs 49%, p 0.049)[6].

Lo studio ARCAD, mediante un'analisi retrospettiva di 14 studi randomizzati di prima linea, ha valutato l'impatto della CP sulla sopravvivenza e sul tempo alla progressione in 10.553 pazienti arruolati. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: 1) senza CP (87%), 2) con CP isolata (2%) o 3) con CP associata a metastasi in altri organi (11 %). Il 78% dei pazienti era stato trattato con solo chemioterapia, mentre terapia biologica con anti-VEGF e anti-EGFR era stata somministrata nel 15 e 10% dei pazienti rispettivamente. I pazienti con CP erano più frequentemente donne (41 vs 36% [p=0.0003]), con primitivo colon (84 vs 66 [p<0.0001]) e con un ECOG PS 2 (10% vs 6 % ([p<0.0001]). Mutazione di *BRAF* è stata associata a CP isolata (18% vs 12% in CP con metastasi p=0.028)[7].

Trattamento profilattico

La potenziale efficacia della HIPEC profilattica è stata evidenziata da due studi prospettici non randomizzati condotti su pazienti ad alto rischio di CP metacrona. Tali pazienti sono stati sottoposti ad HIPEC contestualmente alla resezione del primitivo, o al momento di un second-look chirurgico, dopo aver completato la chemioterapia sistemica adiuvante[8,9]. Tuttavia tali risultati non sono stati confermati da due studi randomizzati successivamente condotti. Il primo studio, Francese, PROPHILOCHIP[10] ha arruolato 150 pazienti con CCR ad alto rischio per CP se, dopo 6 mesi dalla fine del trattamento chirurgico e chemioterapico adiuvante, risultavano privi di malattia al restaging. I pazienti sono stati randomizzati in due braccia: 1) solo follow-up (CRS HIPEC è stata tuttavia eseguita in 16 dei 25 pazienti in cui poi si è manifestata la CP); 2) second-look con HIPEC profilattica (in tale gruppo è stata necessaria una citoriduzione per evidenza di CP all'atto chirurgico nella metà dei casi). La sopravvivenza a 3 anni dell'80% è risultata simile nei due gruppi. Il secondo studio, Olandese, COLOPEC[11] ha confrontato 202 pazienti con neoplasia colica T4 o perforata o con localizzazioni ovariche chirurgicamente trattati che hanno ricevuto HIPEC adiuvante con chemioterapia sistemica (n=100) o solo chemioterapia (n=102). L'endpoint è la sopravvivenza libera da malattia peritoneale a 18 mesi valutata mediante second look laparoscopico. I risultati dello studio recentemente presentati al congresso PSOGI 2018 non hanno evidenziato differenze (81,8 *versus* 76,7).

Trattamento della malattia metastatica

Una pooled analysis ha valutato l'impatto clinico delle sedi di metastasi su 2095 pazienti affetti da neoplasia colorettale. L'analisi è stata condotta su 1647 pazienti arruolati in trial di prima linea (N9741) e 448 pazienti in trial di seconda linea (N9841). La presenza di CP è stata documentata nel 17.4%, dei pazienti e nel 2.1 % come singola sede e viene confermata come fattore prognostico negativo sia nell'analisi univariata che multivariate[12].
Ad oggi, dati della letteratura derivati sia da studi controllati che da analisi retrospettive documentano come pazienti con CP limitata trattati con CRS+HIPEC associata a chemioterapia sistemica in remissione completa hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 40 al 60%[13,14].
In uno studio olandese prospettico randomizzato, 101 pazienti affetti da sola CP sono stati randomizzati a ricevere solo chemioterapia con fluouracile *versus* CRS+HIPEC seguita da chemioterapia con fluouracile. I risultati, con follow up aggiornato a 8 anni, hanno documentato un beneficio sia in termini di PFS (7.7 mesi vs 12.6 mesi p=0.020) che di sopravvivenza *disease related* (12.6 vs 22 mesi p=0.028). La morbidità associata al trattamento combinato era elevata e la mortalità è stata dell'8%. La principale criticità di questo studio è rappresentata dall'inadeguatezza della chemioterapia sistemica e dall'inclusione nello studio di pazienti con neoplasia appendicolare. La OS a 5 anni di tutti i pazienti con citoriduzione completa (senza residuo macroscopico di malattia) e' stata del 45%[15].
Autori svedesi hanno condotto uno studio prospettico randomizzato di confronto tra CRS seguita da chemioterapia intraperitoneale e chemioterapia sistemica con FOLFOX per 6 mesi in 48 pazienti affetti da CP resecabile preoperativamente. Lo studio è stato interrotto dopo 7 anni per accrual difficoltoso.
L'OS a 2 anni è stata del 54% nel braccio chirurgia e del 38% nel braccio chemioterapia (p=0.04). Dopo 5 anni, 8 pazienti trattati con chirurgia sono risultati lungo sopravviventi e solo 1 paziente trattato con chemioterapia. La sopravvivenza mediana è stata di 25 mesi vs 18 mesi HR 0.51 (p=0.04) e la PFS d 12 mesi vs 11 mesi (p=0.16) con PFS a 5 anni di 17% vs 0%. Tossicità in termini di grado III-IV è stata riportata nel 42% e nel 50% dei pazienti[16].
Una recente meta-analisi su 2390 pazienti inclusi in 3 studi randomizzati e 9 studi retrospettivi ha documentato un beneficio di sopravvivenza a 3 (HR 2.19) e 5 anni (HR 2.22) in pazienti trattati con CRS e chemioterapia intraperitoneale rispetto alla sola chemioterapia[17].
Recentemente sono stati presentati al congresso ASCO GI 2018 ed al congresso PSOGI 2018 i risultati dello studio francese Prodige7[18] che ha valutato il ruolo dell'HIPEC in pazienti sottoposti a CRS macroscopicamente completa (R0/R1 con residuo di malattia ≤1mm) e chemioterapia sistemica, rispetto ad un braccio di controllo trattato sempre con CRS macroscopicamente completa e chemioterapia sistemica, ma non sottoposto a HIPEC. Erano eleggibili i pazienti affetti da CP colorettale come unica sede di malattia, con PCI ≤25, pretrattati e non con chemioterapia. Lo studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, che risultava pari a 41.7 mesi (95% CI: 36.2-52.8) nel braccio trattato con HIPEC e 41.2 mesi (95% CI 35.1-49.7) in quello senza HIPEC (HR = 1.00 (95% CI: 0.73-1.37; p = 0.995). La sopravvivenza libera da malattia è risultata pari a 13.1 mesi (95% CI: 12.1-15.7) e 11.1 mesi (95% CI: 9-12.7), rispettivamente nei due bracci dello studio (HR = 0.90 95% CI: 0.69-1.90; p = 0.486). Vi è tuttavia un sottogruppo di pazienti che presentano un PCI compreso tra 11-15 in cui l'aggiunta della HIPEC ha incrementato la sopravvivenza significativamente. Lo studio tuttavia enfatizza notevolmente il ruolo della chirurgia nei pazienti con CP colo-rettale soprattutto se i risultati vengono confrontati con i dati di sopravvivenza dei pazienti trattati con CT (16.8–23.9 mesi) il disegno statistico dello studio prevedeva di dimostrare un aumento di OS da 30 mesi (braccio senza HIPEC) a 48 mesi (braccio con HIPEC) e la sopravvivenza del braccio di controllo (desunta da dati di letteratura risalenti all'era dei trattamenti con solo 5-fluororuracile) è risultata clamorosamente sottostimata.
E' inoltre ragionevole pensare che con il superamento della learning curve i team chirurgici abbiano ottimizzato il trattamento e ciò potrebbe giustificare l'incremento di sopravvivenza strettamente correlato con la chirurgia. Altre criticità dello studio quali il lungo periodo di accrual e di follow-up, il numero di centri coinvolti, e l'arruolamento di pazienti con PCI elevati hanno probabilmente influenzato i risultati. La discussione di tali criticità troverà probabilmente spazio al momento della pubblicazione del lavoro possa essere stata mascherata dall'arruolamento di pazienti con malattia tropo avanzata.

Q3: Nei pazienti con carcinoma colonrettale e carcinosi peritoneale sincrona o metacrona, PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali la CRS + HIPEC dovrebbe essere considerata come alternativa alla terapia sistemica?

RACCOMANDAZIONE: Nei pazienti con carcinoma del colonretto e carcinosi peritoneale sincrona o metacrona (PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali) la CRS associata ad HIPEC può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica in alternativa alla terapia sistemica

Forza della raccomandazione: POSITIVA DEBOLE

Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:
In un piccolo studio randomizzato svedese in aperto di Cashin et al pubblicato su European Journal of Cancer nel 2016 e chiuso prematuramente per scarso accrual, 48 pazienti sono stati randomizzati a ricevere CRS + HIPEC con 5FU vs sola chemioterapia oxaliplatino-base. La sopravvivenza mediana è stata di 25 vs 18 mesi a favore del braccio sperimentale (RR 0.79, 95%CI 0.64-0.97) con una riduzione del rischio di morte assoluta del 21%. Di magnitudo inferiore il PFS (RR 0.83, 95%CI 0.7-1). A fronte di tali dati di efficacia non si sono verificati eventi mortali a 30 giorni (evidenza elevata). Gli eventi avversi seri descritti (12 di grado 3-4) venivano riportati in 10 pazienti nel braccio sperimentale, a fronte di 14 di grado 34 riportati in 12 pazienti nel braccio di sola chemioterapia con un'evidenza complessivamente bassa riguardo la consistenza dei dati di tossicità.
Per tale motivo, il panel all'unanimità ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione di CRS e HIPEC nella carcinosi peritoneale da carcinoma colonrettale sincrona o metacrona PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali.

Votazione forza raccomandazione				Votazione bilancio Beneficio/Danno		
Positiva forte	**Positiva debole**	**Negativa debole**	**Negativa forte**	**Favorevole**	**Incerto**	**Sfavorevole**
0	**8**	**0**	**0**	**8**	**0**	**0**

Implicazioni per le ricerche future:

Qualità delle Evidenze
La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:
Lo studio di Cashin ha chiuso precocemente l'accrual dopo la randomizzazione di 48 pazienti a fronte di 88 previsti dal sample size iniziale. Per tale motivo la qualità delle evidenze è stata ridotta moderata per imprecisione. Si tratta inoltre di uno studio in aperto, ciò si traduce in un alto rischio di detection bias per gli outcomes soggettivi.

Qualità globale delle evidenze: BASSA

Bibliografia

1. Enblad M, Birgisson H Risk factors for appendiceal and colorectal peritoneal metastases. Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):997-1005.
2. Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH: Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. Int J Colorectal Dis. 2015 Feb;30(2):205-12.
3. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. Int J Cancer 2011;128:2717-2725.
4. Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg. 2012;99:699-705.
5. Van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, Creemers GJ, de Hingh IH. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2014 Aug;40(8):963-9.
6. Tran B, Kopetz S, Tie J, Gibbs P, Jiang ZQ, Lieu CH, Agarwal A, Maru DM, Sieber O, Desai J. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer cancer 2011 Oct 15;117(20):4623-32.

7. Franko J, Shi Q, Meyers JP, De Gramont A, Sargent DJ, Grothey A, for the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) Group. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database Lancet Oncol 2016; 17: 1709–19.
8. Elias D, Honore C, Dumont F et al. Results of systematic second- look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. Ann Surg 2011; 254: 289-293.
9. Baratti D, Kusamura S, Iusco D, Gimondi S, Pietrantonio F, Milione M, Guaglio M, Bonomi S, Grassi A, Virzì S, Leo E, Deraco M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the Time of Primary Curative Surgery in Patients with Colorectal Cancer at High Risk for Metachronous Peritoneal Metastases. Ann Surg Oncol. 2017 Jan;24(1):167-175
10. Trial Comparing Simple Follow-up to Exploratory Laparotomy Plus "in Principle" (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) HIPEC in Colorectal Patients (ProphyloCHIP) Clinicaltrial.gov/ NCT0122639.
11. Adjuvant HIPEC in High Risk Colon Cancer (COLOPEC) Clinicaltrials.gov NCT02231086.
12. Franko J, Shi Q, Goldman CD, Pockaj BA, Nelson GD, Goldberg RM, Pitot HC, Grothey A, Alberts SR, Sargent DJ. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. J Clin Oncol.2012 Jan 20;30(3):263-7.
13. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. J Clin Oncol 2009; 27: 681-685
14. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, Guaglio M, Niger M, Deraco M. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. Crit Rev Oncol Hematol. 2016 Apr;100:209-22.
15. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 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.
16. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. Eur J Cancer. 2016 Jan;53:155-62.
17. Wu W, Yan S, Liao X, Xiao H, et al. Curative versus palliative treatments for colorectal cancer with peritoneal carcinomatosis: a systematic review and meta-analysis. Oncotarget. 2017 Oct 20;8(68):113202-113212.
18. Quenet F, Elias D, Roca L eta al. A UNICARCER phase III trial of Hyperthermic intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for colorectal Peritoneal Carcinomatosis (PC): PRODIGE 17. J Clin Oncol 36,n° 18_supp. doi: 10.1200/JCO.2018.36.18_suppl.LBA3503.

10. Carcinosi peritoneale nel carcinoma gastrico

Introduzione

La carcinosi peritoneale (CP) a primitività gastrica è associata prognosi infausta. Dati della letteratura documentano come, circa il 15% dei pazienti presentino CP al momento della diagnosi e il 35% muoia in seguito a ripresa peritoneale di malattia. Sebbene la chemioterapia sistemica migliori la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia metastatica, la presenza di CP rappresenta un fattore prognostico negativo. In assenza di un iniziale sospetto clinico di malattia peritoneale, la CP è presente in circa il 20% dei pazienti sottoposti a laparotomia con potenziale intento curativo, mentre il 20-50% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale svilupperà ripresa peritoneale nel corso della propria storia oncologica[1]. In particolare, anche in caso di esame citologico negativo del washing peritoneale, la probabilità di sviluppare CP rimane del 13%. Il sesso femminile, la presenza di cellule ad anello con castone, il grading elevato e l'istotipo diffuso sono frequentemente associati a CP[2].
Negli ultimi 30 anni, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche, in associazione alla combinazione di ipertermia e chemioterapia peritoneale, tecnica standard per le forme di pseudomixoma peritonei, ha portato ad un miglioramento delle strategie terapeutiche ed ha permesso di valutare l'efficacia di tale approccio anche nelle CP di origine gastrica.
Le opzioni di chemioterapia sistemica non differiscono da quelle della malattia metastatica. Risultati di studi randomizzati e non, documentano come la carcinosi sia un importante fattore di scarsa risposta al trattamento polichemioterapico, principalmente dovuta alla scarsa biodisponibilità dei farmaci sulla superficie peritoneale dopo infusione sistemica.

Trattamento profilattico

L'approccio locoregionale intraperitoneale nei pazienti resecati ad alto rischio di disseminazione peritoneale è stato valutato in numerosi studi, con risultati alquanto eterogenei per variabilità nei criteri di inclusione, agenti chemioterapici utilizzati e differente modalità di somministrazione.
Una revisione sistematica sull'utilizzo della chemioterapia intraperitoneale adiuvante ha identificato un limitato ma significativo beneficio in termini di sopravvivenza. La somministrazione intraoperatoria, l'uso intraperitoneale della MMC sembravano essere associati a questo beneficio. Ma la mancata standardizzazione delle procedure, così come l'assenza di dati sulle popolazioni non asiatiche, rendono questi dati poco convincenti[3].
Il ruolo del trattamento HIPEC (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) è stato valutato in una recente metanalisi che ha analizzato 2520 pazienti inclusi in 11 trials randomizzati (RCT) e in 21 trials non randomizzati (NRCT). In 1810 pazienti senza CP è stato osservato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale sia a 3 e 5 anni a favore del trattamento con HIPEC rispetto alla sola chirurgia (risk ratio [RR]=0.82, P=0.01). Nella prevenzione dello sviluppo di carcinosi l'HIPEC dava un vantaggio (RR 0.63 p<0.01) che, tuttavia, non si manteneva analizzando separatamente i RCT e NRCT. In aggiunta, l'HIPEC è stata associata ad un significativo incremento di complicanze (RR=2.15, P<0.01) in particolare insufficienza respiratoria e renale[4]. Tali tossicità sono principalmente legate all'effetto sistemico dei farmaci.
In corso uno studio randomizzato francese (GASTROCHIP/ PRODIGE 36) che confronta in pazienti T3-4 e/o N+ CT neoadiuvante per 3 cicli, seguito da gastrectomia vs gastrectomia + HIPEC con oxaliplatino seguita da ulteriore CT postoperatoria in tutti i pazienti.

Trattamento della malattia metastatica

Non esistono studi prospettici sull'impiego di un trattamento chemioterapico con finalità neoadiuvante nel caso in cui la presenza di CP sia l'unica sede di malattia. Lo studio AIO-FLOT3 ha valutato il beneficio in sopravvivenza di un trattamento polichemioterapico in pazienti con malattia metastatica limitata seguito da resezione di metastasi. In particolare i 60 pazienti con malattia metastatica limitata (definita come metastasi

linfonodale addominali o retroperitoneale o 1 solo organo in assenza di evidenza di carcinosi peritoneale sintomatica con ascite) eseguivano FLOT (fluoruracile, acido folinico, docetaxel e oxaliplatino) neoadiuvante per 4 cicli seguito da chirurgia e da altri 4 cicli di FLOT. Il 45% aveva solo malattia retroperitoneale, il 18.3% epatica, il 16.7% polmonare e il 6.7% peritoneale. Il 60% dei pazienti è stata sottoposto a chirurgia ottenendo un miglioramento della sopravvivenza, fino a 31.3 mesi, rispetto ai 15.9 mesi dei pazienti non resecati. Questo studio presenta, tuttavia, delle importanti limitazioni sia per il piccolo numero di casi con carcinosi peritoneale che per l'assenza di randomizzazione[5].

Uno studio francese retrospettivo ha valutato l'impatto della chirurgia citoriduttiva (CRS) seguita da HIPEC in pazienti affetti carcinosi peritoneale come unica sede di malattia. La sopravvivenza globale a 5 anni è stata del 13% con incremento al 23% dopo completa citoriduzione[6]. Il beneficio dell'HIPEC è stato inoltre documentato in un piccolo studio randomizzato con 68 pazienti randomizzati a ricevere CRS verso CRS seguita da HIPEC. Una completa citoriduzione era stata ottenuta nel 60% dei pazienti in entrambi i gruppi. La chemioterapia intraperitoneale consisteva in cisplatino e MMC in entrambi i bracci. Dopo un follow up mediano di 32 mesi, risultavano vivi il 2.9% dei pazienti sottoposti a sola CRS contro il 14.7% dei pazienti con sottoposti a CRS e HIPEC con un incremento significativo della sopravvivenza mediana (da 6.5 a 11 mesi p=0.046). L'analisi multivariata individuava, inoltre, come fattori indipendenti di una migliore sopravvivenza la completa CRS con HIPEC, la carcinosi peritoneale sincrona, la chirurgia radicale e la chemioterapia sistemica $\geq$ 6 mesi in assenza di effetti collaterali[7].

GYMSSA è uno studio prospettico randomizzato di confronto tra FOLFOXIRI seguito da CRS+HIPEC *versus* solo FOLFOXIRI. I risultati sui 17 pazienti valutabili con carcinoma gastrico metastatico a livello peritoneale documentano una sopravvivenza mediana di 11.3 mesi nel gruppo di terapia combinata rispetto a 4 mesi nel gruppo trattato con solo chemioterapia. Lo studio è stato però interrotto per scarso accrual. Nel manoscritto, gli autori segnalano che i pazienti con sopravvivenza più lunga erano quelli trattati con chemioterapia associata a CRS e HIPEC con indice di Peritoneal Cancer Index (PCI) $\leq$15[8].
La CRS + HIPEC deve esser considerata comunque un approccio con alta morbidità. Gli studi precedentemente segnalati riportano un tasso di mortalità del 6.5% con una morbidità di grado III-IV del 28.8%[6]. In uno studio randomizzato che ha confrontato CRS *versus* CRS + HIPEC, il tasso di complicanze si aggirava intorno al 14% e le più frequenti tossicita' erano sepsi, insufficienza respiratoria, sanguinamenti gastrointestinale ed ostruzione intestinale[7]. Uno studio francese (CYTO-CHIP), presentato ad ASCO-GI 2018, ha confrontato mediante analisi propensity score, 277 con carcinosi peritoneale di cui 180 trattati con CRS HIPEC e 97 con CRS sola. La mediana di sopravvivenza globale è stata rispettivamente nei due gruppi di 18,8 e 12,1(p=0.002) mesi mentre la sopravvivenza libera da progressione di 13,6 e 7,8 (p= 0.009). In corso uno studio randomizzato tedesco (GASTRIPEC) che confronta nei pazienti con carcinosi peritoneale dopo CT neoadiuvante per 3 cicli (EOX/CX/Trastuzumab), CRS + HIPEC (con cisplatino e mitomicina C) vs CRS sola con ulteriore CT postoperatoria in tutti i pazienti[9].

Un ulteriore approccio terapeutico della CP e' rappresentato dalla somministrazione intraperitoneale di un anticorpo trifunzionale, il catumaxomab, caratterizzato dalla capacità di legarsi a differenti antigeni presenti sia sulle membrane delle cellule tumorali (EpCAM) e delle cellule T (CD3) che delle cellule definite accessorie come natural killer, cellule dendritiche e macrofagi (FcyRs). Uno studio randomizzato di fase II recentemente pubblicato ha valutato l'effetto della terapia intraperitoneale con catumaxomab associato alla chemioterapia sistemica in pazienti con CP da neoplasia gastrica. 35 pazienti sono stati randomizzati a ricevere chemioterapia secondo schema FLOT (15 pazienti) con infusione di catumaxomab *versus* sola chemioterapia (16 pazienti). Dopo un di follow up mediano di 52 mesi, non e' stato osservato alcun beneficio sia in termini di remissioni complete di malattia che in termini di sopravvivenza (PFS ed OS). Nausea, infezione, dolori addominali ed alterazioni della funzionalita' epatica erano frequentemente associati al catumaxomab[10].

Bibliografia

1. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. Int J Cancer 2014;134:622
2. Kaya DM, Harada K, Amlashi FG et al. Risk of peritoneal metastasis in patients who negative peritoneal staging and received therapy for localized gastric adenocarcinoma. J Surg Oncol 2018;117:678-684.
3. Feingold P, Kwong M LM, Davis JL, Rudloff U. Adjuvant Intraoperitoneal Chemotherapy for the Treatment of Gastrc Cancer at Risck for Peritomeal carcinomatosis: A Systematic review J Surg Oncol 2017;115:192-201
4. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, Warner S, Tozzi F, Fong Y, Parisi A, Woo Y. The 30-year experience-A meta-analysis of randomised and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. Eur J Cancer. 2017 Jul;79:1-14.
5. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C et al: Effect of Neoadjuvant Chemotherapy Followed by Surgical Resection on Survival in Patients With Limited Metastatic Gastric or Gastroesophageal Junction Cancer: The AIO-FLOT3 Trial. JAMA Oncol. 2017 Sep 1;3(9):1237-1244.
6. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, Cotte E, Boutitie F, Mansvelt B, Bereder JM, Lorimier G, Quenet F, Elias D: Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. Association Française de Chirurgie Ann Surg Oncol 2010 Sep;17(9):2370-7.
7. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ et al: Cytoreductive surgery and hypertermic intraperitoneal chemotherapy improve survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. Ann Surg Oncol 2011 Jun; 18 (6): 1575-81
8. U. Rudloff, R.C. Langan, J.E. Mullinax, J.D. Beane, S.M. Steinberg, T. Beresnev, et al Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. J Surg Oncol, 2014; 110 (3), pp. 275-284
9. Bonnot P.E. Citoreductive surgery vs citoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy for gastric cancer with peritoneal metastasis: a propensity-score analysis. Abstract at ASCO-GI 2018.
10. Knodler M, Korfer, Kunzmann, et al: Randomized phase II trial to investigate catumaxomab (anti -EpCAM x anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer British Journal of Cancer 2018:119,296–302

11. Cure palliative

Introduzione

Il trattamento del paziente con neoplasia peritoneale prevede un approccio globale alla malattia che tenga in considerazione oltre alle cure oncologiche attive anche il trattamento dei sintomi e complicanze legate alla malattia stessa (ascite, occlusione, deficit nutritivi, dolore).
Nel paziente con carcinosi peritoneale non citoriducibile, il trattamento standard prevede una chemioterapia di prima linea per la patologia in essere. I pazienti con mesotelioma peritoneale e quelli con pseudomixoma peritonei si beneficiano di una terapia citoriduttiva associata a HIPEC (vedi relativo capitolo). Il trattamento medico degli adenocarcinomi dell'appendice e del colonretto, non candidati a trattamento citoriduttivo + HIPEC, verranno trattati con la migliore terapia sistemica palliativa per tale patologia che prevede una doppietta contenente fluoripirimidine e oxaliplatino o irinotecan, con o senza farmaco biologico, tenendo conto dello stato mutazione del tumore, delle condizioni generali del paziente, dell'età e comorbidità (vedi linee guida tumori colon-rettali). Lo stesso dicasi per i tumori gastrici avanzati (vedi linee guida tumori dello stomaco-sezione terapia sistemica della malattia avanzata). Nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato (stadi III e IV) il trattamento standard di I linea prevede la combinazione di carboplatino e taxolo (con o senza Ab anti-VEGFR-bevacizumab) fino a un massimo di 6 cicli. In Italia il bevacizumab è indicato, in associazione con carboplatino e paclitaxel, per il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio FIGO III B, III C e I, alla dose di 15 mg/kg. Al termine di questo schema standard, il trattamento con bevacizumab viene proseguito come terapia di mantenimento per un totale di 22 cicli complessivi. Lo studio registrativo GOG 218 ha dimostrato che proseguire bevacizumab anche dopo il termine della chemioterapia fino al 15° mese si associa ad un vantaggio in PFS di 3 mesi in tutti i sottogruppi di pazienti ed un vantaggio anche in termini di OS nelle pazienti con ascite[1].
Nei pazienti con mesotelioma peritoneale non candidabili a chirurgia citoriduttiva ed HIPEC, la chemioterapia resta un'opzione ragionevole per i pazienti con mesotelioma peritoneale che non sono candidati a chirurgia citoriduttiva e HIPEC. Nelle pazienti fit, uno dei regimi chemioterapici standard è la combinazione di cispalitino e pemetrexed[2]. Invece, nelle pazienti non cadidabili a trattamento con cisplatino, la combinazione di carboplatino con pemetrexed è un'opzione ragionevole che consente nel setting palliativo, di raggiungere risultati simili ma con meno tossicità.

Gestione dell'ascite e delle sue complicanze

La paracentesi terapeutica è il trattamento primario per la carcinosi peritoneale con ascite sintomatica. L'insieme delle caratteristiche legate all'aspetto, all'analisi chimico-fisica, colturale e citologica del liquido ascitico può consentire di formulare una diagnosi ci malignità del versamento. Tale procedura può essere eseguita in regime ambulatoriale eventualmente con supporto radiologico (eco-guidato). Per i pazienti intolleranti o refrattari nel sottoporsi a frequenti paracentesi evacuative (ogni 10 giorni circa) o in caso di drenaggio di elevate quantità di liquido ascitico (> 5 l), è possibile prendere in considerazione il posizionamento di un catetere peritoneale[3]. Il ruolo dei farmaci ad azione diuretica nell'ascite neoplastica è attualmente controverso, in quanto non ci sono studi randomizzati che valutano la loro efficacia ed il loro utilizzo in questo contesto. Una delle dirette conseguenze legate all'evacuazione di elevate quantità di ascite è l'ipovolemia. Spesso in pratica clinica si ricorre all'uso di colloidi per prevenire tale effetto, ma anche in questo caso mancano evidenze scientifiche che supportino l'utilizzo. Inoltre, non sono attualmente disponibili studi clinici randomizzati sull'infusione endovenosa di albumina in pazienti sottoposti a paracentesi per ascite neoplastica pertanto, tale infusione non è raccomandata se non in casi ben selezionati e che rispettino determinati criteri.
In centri specializzati e con chirurghi dotati di massima expertise, può essere posizionato uno shunt peritoneo-venoso, come lo shunt di Denver, per ridurre al minimo la necessità di ripetute paracentesi[4]. Vi sono tuttavia delle controindicazioni per tale derivazione quali l'ascite emorragica, ascite ad elevato contenuto proteico (> 4,5 g / dl), ascite saccata, ipertensione portale, diatesi emorragica, insufficienza cardiaca e renale.

E' stata effettuata una revisione di 19 studi in cui è stata utilizzata la metodica di derivazione con lo shunt di Denver, dimostrando una media di sopravvivenza dopo posizionamento di 3,0 ± 1,7 mesi con una palliazione efficace nel 75,3% dei casi[4]. L'uso di questi dispositivi è tuttavia associato a morbidità e mortalità legate alla manovra e quindi il rischio/beneficio nell'utilizzo rimane incerto.

Supporto nutrizionale

I pazienti con ascite neoplastica e/o carcinosi peritoneale soffrono spesso di anoressia, senso di ripienezza gastrica precoce e nausea associata o meno a vomito. E' indispensabile che il clinico suggerisca al paziente una adeguata dieta o garantire un supporto nutrizionale enterale o parenterale tale da massimizzare il necessario apporto calorico. Nella maggior parte dei casi di neoplasie del tratto gastroenterico con di carcinosi peritoneale o nei casi di tumore primitivo peritoneale, spesso concomitano sarcopenia e cachessia neoplastica.
La ridotta assunzione di cibo provoca perdita di massa grassa, di massa muscolare ed ossea, assottigliamento cutaneo, con conseguente perdita di peso ed espansione del compartimento del fluido extracellulare. Lo stress chirurgico crea uno stato ipermetabolico, aumentando il fabbisogno di proteine ed energia. I macronutrienti (grassi, proteine e glicogeno) vengono ridistribuiti dal grasso e dalla muscolatura scheletrica ai tessuti più metabolicamente attivi come il fegato e gli organi viscerali. Di particolare interesse per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore sono i rischi di infezione postoperatoria e di ridotta guarigione delle ferite. La malnutrizione porta infatti ad una disfunzione del sistema immunitario compromettendo l'attivazione e la produzione del complemento, la opsonizzazione batterica e la funzione di neutrofili, macrofagi e linfociti[5].
Nei soggetti malnutriti suscettibili di intervento chirurgico di citoriduzione ed HIPEC o per quei soggetti la cui l'attività intestinale risulti ridotta (causa stomie o esiti chirurgici) o rallentata (subocclusioni intestinali) candidati ad un trattamento sistemico palliativo, il supporto nutrizionale dovrebbe essere indicato.
Il primo compito quando si considerano le raccomandazioni nutrizionali perioperatorie è valutare se il paziente presenti o meno uno stato di malnutrizione. Un consenso di esperti ha formulato dei criteri per definire una diagnosi di malnutrizione e prevede che il paziente presenti due o più dei seguenti[6]:
● Assunzione insufficiente di calorie
● Calo ponderale
● Perdita di massa muscolare
● Perdita di grasso sottocutaneo
● Accumulo di liquidi localizzato o generalizzato che a volte può mascherare la perdita di peso

La storia clinica e l'esame obiettivo del paziente in associazione ad una valutazione ematochimica laboratoristica (albumina, transferrina, azotemia, bilancio del ferro, B12/folati, elettroliti) risultano utili strumenti per la valutazione dello stato nutrizionale. Una volta definito lo stato di malnutrizione o si è certi che il paziente non potrà mantenere un adeguato stato di alimentazione, il supporto nutrizionale può prevedere una supplementazione orale, un'alimentazione per via enterale (attraverso il sondino naso-gastrico o digiunostomie/PEG) o un'alimentazione parenterale per via endovenosa. Il supporto enterale è raccomandato rispetto al supporto parenterale visto il suo profilo di sicurezza nella somministrazione, le ridotte complicanze, la sua capacità di mantenere funzionale la barriera della mucosa, nonché i costi che risultano essere inferiori. Nella popolazione generale sottoposta ad interventi chirurgici, quei pazienti che vengono sottoposti a chirurgia di tipo gastrointestinale possono presentare un maggiore deficit nutrizionale qualora la normalizzazione attesa della funzione intestinale risulti essere significativamente prolungata.
Kondrup e colleghi hanno elaborato un metodo di screening del rischio nutrizionale (NRS 2002)[7]. Questo metodo teneva conto di diversi fattori e per ciascuno veniva assegnato un punteggio:
1. entità di perdita di peso
2. BMI
3. assunzione di cibo
4. severità della malattia
5. età

Uno studio multicentrico di coorte ha valutato in 512 pazienti sottoposti a chirurgia addominale con rischio nutrizionale definito dal NRS 2002, l'effetto del supporto nutrizionale preoperatorio[8]. 120 pazienti presentavano un punteggio NRS ≥ 5 ed in questa popolazione nel gruppo randomizzato a ricevere una adeguata nutrizione pre-

operatoria, il tasso di complicanze post-chirurgiche era significativamente più basso rispetto al gruppo di controllo (25,6% vs 50,6%). La durata della degenza ospedaliera risultava significativamente più breve nel gruppo con nutrizione preoperatoria rispetto al gruppo di controllo (13,7 vs 17,9 ± 11,3 giorni). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi con punteggio di NRS inferiori.
Fornire un apporto nutrizionale di tipo enterale o parenterale precoce nel post-operatorio (> 24 ore) è associata ad effetti benefici. Per i pazienti con un rallentamento dell'attività intestinale, la nutrizione parenterale postoperatoria è indicata solo se il ripristino della funzione intestinale non superi i 10 giorni.

Nel Dicembre 2017, è stato raggiunto un Accordo Stato-Regioni con l'approvazione di un documento riguardo tale tematica.". Il documento, "Linee di indirizzo sui percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici", è stato elaborato da un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da rappresentanti del Ministero della Salute, aziende sanitarie, Università e da esponenti di società scientifiche di settore. Gli effetti attesi delle linee di Indirizzo sono quelli di ridurre le complicanze mediche conseguenti alla malnutrizione e facilitare il recupero dello stato nutrizionale e della salute fisica del paziente, che costituiscono tappe essenziali nel processo di guarigione. Tali linee guida sono scaricabili dal link http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2682_allegato.pdf.

Gestione dell'occlusione intestinale e delle fistole

Una delle più frequenti complicanze legate alla presenza di malattia a livello peritoneale è l'occlusione intestinale. Un iniziale approccio nella gestione di tale complicanza può prevedere un'appropriata infusione di liquidi endovena a seconda dello stato di disidratazione, del livello di ostruzione ed anomalie metaboliche presenti. Tuttavia, se il paziente presenta emesi, l'intestino può essere decompresso ricorrendo al posizionamento di sondino naso-gastrico così da ridurre le sollecitazioni e le secrezioni gastrointestinali. I pazienti che sono emodinamicamente stabili in assenza di segni di peritonismo, possono essere strettamente monitorati fino a risoluzione dell'occlusione senza ricorrere ad un intervento chirurgico. Se vi sono segni e sintomi di peritonite associati ad un quadro strumentale TC suggestivo di occlusione "a cerchio chiuso" (intestino avvolto nel suo mesentere), è necessario ricorrere ad un intervento chirurgico in regime di urgenza. Questo prevede la rimozione del tratto intestinale occluso confezionando un bypass intestinale o una stomia derivativa oppure eseguire una gastrostomia decompressiva. Queste procedure, nel complesso, prevedono un rischio di mortalità e morbidità perioperatorie elevato[9].

Nei pazienti con occlusione intestinale che presentano un importante calo ponderale, può essere preso in considerazione un supporto nutrizionale parenterale. A tal fine, la società di nutrizione enterale e parenterale (ASPEN) raccomanda un adeguato screening nutrizionale per questi pazienti[10].
Il management dell'occlusione del primo tratto gastrointestinale può prevedere il posizionamento di uno stent intraluminale, il bypass chirurgico o la gastrostomia decompressiva. I potenziali benefici dello stent includono una palliazione immediata su sintomi quali nausea e vomito e rappresenta una valida alternativa nei pazienti ad elevato rischio chirurgico o tecnicamente inoperabili. Le principali complicanze legate a tale provvedimento includono l'ulcerazione gastrica, la perforazione intestinale e l'ostruzione biliare. Tale posizionamento è controindicato nelle occlusioni intestinali distali ed andrebbe considerato attentamente nei pazienti con diffusa malattia peritoneale ad elevato rischio di ostruzioni più distali[11,12].
Il bypass chirurgico, o la gastrodigiunostomia, può essere eseguita laparoscopicamente e possono ricorrere complicanze in termini di morbidità e mortalità nell'ordine del 25-60% e 0-25%, rispettivamente[13,14].
Nelle occlusioni del tratto intestinale basso (retto o sigma-retto) è ragionevole considerare il posizionamento di uno stent endoscopico prima della chirurgia. Sebbene la presenza di carcinosi peritoneale incrementa il rischio di fallimento della palliazione endoscopica per la risoluzione dell'occlusione colica, il tasso di successo è riportato essere del 75-85%[15-17]. In pazienti con una prognosi a breve termine gli stents evitano interventi chirurgici invasivi di deviazioni intestinali con posizionamento di stomie.
La terapia medica può essere un valido ausilio per alleviare l'edema intestinale e trattare la sintomatologia associata. Il desametasone e gli antiemetici come gli inibitori dei recettori della dopamina, H1, colinergici e 5-HT3[18,19]. Per ridurre le secrezioni intestinali ed il dolore provocato dallo stiramento delle pareti intestinali può essere utilizzato l'octreotide[20,21].

Un'altra complicanza potenzialmente devastante della carcinosi peritoneale è lo sviluppo di una fistola tra l'intestino e la cute o altri organi viscerali (vescica, utero o vagina). Le fistole generalmente si sviluppano nella sede del pregresso intervento chirurgico pelvico o del trattamento radioterapico o entrambi. Per una ottimale gestione di tale complicanza è necessario ricorrere ad un imaging che includa TC e RMN per ben delineare la sede e la complessità della fistola stessa per pianificare il trattamento migliore[22]. Anche la laparoscopia diagnostica può essere d'aiuto per descrivere la reale estensione della malattia peritoneale prima di intraprendere interventi di chirurgia maggiore ed altamente invasivi.
Gli interventi palliativi possono variare dal drenaggio urinario delle fistole vescico-vaginali a derivazioni urinarie, stenting fino all'esclusione pelvica totale per alleviare i sintomi limitanti la qualità di vita di alcuni pazienti come il dolore e l'incontinenza.

Il seguente quesito relativo all'integrazione delle cure palliative precoci è stato elaborato dal WG AIOM Cure Palliative Precoci.

QUESITO CLINICO

Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?

Qualità Globale delle evidenze GRADE	Raccomandazione clinica	Forza della raccomandazione clinica
Molto bassa	Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?	**Positiva forte** (ove disponibile un team di cure palliative) **Positiva debole** (ove non disponibile un team di cure palliative)

Raccomandazioni prodotte secondo metodologia GRADE

Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

Bibliografia

1. Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, Fleming GF, Monk BJ, Walker JL, Homesley HD, Fowler J, Greer BE, Boente MP, Burger RA. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. Gynecol Oncol. 2015 Oct;139(1):17-22.
2. Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, Keohan ML, Ross HJ, Polikoff JA, Mintzer DM, Taylor L, Ashland J, Ye Z, Monberg MJ, Obasaju CK. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. Clin Lung Cancer. 2005 Jul;7(1):40-6.
3. Bohn KA, Ray CE Jr. Repeat Large-Volume Paracentesis Versus Tunneled Peritoneal Catheter Placement for Malignant Ascites: A Cost-Minimization Study. AJR Am J Roentgenol. 2015 Nov;205(5):1126-34.
4. White MA, Agle SC, Padia RK, Zervos EE. Denver peritoneovenous shunts for the management of malignant ascites: a review of the literature in the post LeVeen Era. Am Surg. 2011 Aug;77(8):1070-5.
5. Mainous MR, Deitch EA. Nutrition and infection. Surg Clin North Am. 1994 Jun;74(3):659-76.
6. White JV, Guenter P, Jensen G, Malone A, Schofield M; Academy Malnutrition Work Group; A.S.P.E.N. Malnutrition Task Force; A.S.P.E.N. Board of Directors. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012 May;36(3):275-83.
7. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. Clin Nutr 2003;22(3):321–36.

8. Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. Nutrition. 2012 Oct;28(10):1022-7.
9. Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: a systematic review. JAMA Surg. 2014;149:383–92.
10. White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and American Society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). JPEN J Parenter Enteral Nutr. 2012;36:275–83.
11. Mosler P, Mergener KD, Brandabur JJ, Schembre DB, Kozarek RA. Palliation of gastric outlet obstruction and proximal small bowel obstruction with self-expandable metal stents: a singlecenter series. J Clin Gastroenterol. 2005;39:124–8.
12. Holt AP, Patel M, Ahmed MM. Palliation of patients with malignant gastroduodenal obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice? Gastrointest Endosc. 2004;60:1010–7.
13. Ly J, O'Grady G, Mittal A, Plank L, Windsor JA. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. Surg Endosc. 2010. https://doi.org/10.1007/s00464-009-0577-1.
14. Zheng B, Wang X, Ma B, Tian J, Jiang L, Yang K. Endoscopic stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. Dig Endosc. 2012. https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01186.x.
15. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. Gastrointest Endosc. 2011;74:858–68.
16. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. Cochrane Database Syst Rev. 2011. https://doi.org/10.1002/14651858.cd007378.
17. Kim JH, Ku YS, Jeon TJ, et al. The efficacy of self-expanding metal stents for malignant colorectal obstruction by noncolonic malignancy with peritoneal carcinomatosis. Dis Colon Rectum. 2013;56:1228–32.
18. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, et al. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. J Pain Symptom Manage. 2014;48:75–91.
19. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. Cochrane Database Syst Rev. 2000. https://doi.org/10.1002/14651858.cd001219.
20. Laval G, Rousselot H, Toussaint-Martel S, et al. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction. Bull Cancer. 2012;99:E1–9.
21. Mariani P, Blumberg J, Landau A, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III study. J Clin Oncol. 2012;30:4337–43.
22. Narayanan P, Nobbenhuis M, Reynolds KM, Sahdev A, Reznek RH, Rockall AG. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. Radiographics. 2009;29:1073–83.

Appendice 1: Tabelle GRADE evidence profile e Evidence to decision framework

Author(s): IDS, MC
Date: September 2018
Question: CRS and HIPEC compared to systemic chemotherapy in patients with epithelioid malignant peritoneal mesotelioma with CC0 or 1
Setting: inpatients
Bibliography: Helm J.H. et al Ann Surg Oncol (2015) 22: 1686-1693.
Robella M. et al Minerva chirurgica (2014) 69: 9-15.
Deraco M. et al. Annals of Surgical Oncology 2006, 13(2): 229-237.
Piso P et al. J surg. Oncol. 2009; 100:317-320

Certainty assessment							№ of patients		Effect			
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**CRS and HIPEC**	**systemic chemotherapy**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**	**Certainty**	**Importance**
Overall survival												
22	observational studies	serious [a]	not serious	very serious [b]	not serious	publication bias strongly suspected [c]	In the systematic review of Helm et al. authors stated that "the summarized mortality rate for all studies was 0.017 (0, 0.39), with a predicted 1- and 5-year OS of 84 and 42% respectively. The 5-year OS was 57% in Deraco et al and 44% in Robella et al.				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Relapse free survival												
4	observational studies	serious [a]	not serious	very serious [b,d]	not serious	publication bias strongly suspected [c]	DFS was reported in 4 studies included in Helm et al.: median DFS ranged from 7.2 to 40 months.				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival												
11	observational studies	serious [a]	not serious	very serious [b]	not serious	publication bias strongly suspected [c]	PFS was reported in ten studies included in Helm et al.: median PFS ranged from 11 to 28 months. In Deraco et al. authors reported a 5-year PFS of 31% and a median PFS of 39.7 months (95%CI 26.8-52.6 months)				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - Piso P. et al.												
1	observational studies	not serious	not serious	very serious [d,e]	not serious	none	Authors stated that "the QoL is initially impaired by surgery and postoperative complications. Nevertheless, the functional status returns to baseline in most patients during the first 4 months after surgery. In selected patients QoL may be improved 1 year or later after surgery"				⊕◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
30-days post surgery mortality												
22	observational studies	serious [a]	not serious	very serious [b,d]	not serious	publication bias strongly suspected [c]	In Helm et al. authors stated that "Operative mortality in most studies was low (0-5%). However, two studies reported very high mortality at 12% and 20%". In Deraco M. et al. study there were no treatment related death. In Robella et al. study authors stated "Overall perioperative mortality rate was 7.1%"				⊕◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
Intestinal fistula - Deraco M. et al.												
1	observational studies	not serious [f]	not serious	serious [d]	not serious	none	7/49 (14.3%)	-	-	-	⊕◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
Gastric perforation - Deraco et al.												
1	observation	not	not serious	serious [d]	not serious	none	1/49 (2.0%)	-	-	-	⊕◯◯◯	IMPORTANT

	al studies	serious [f]									VERY LOW	
Stipsis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Chronic renal failures - Deraco M. et al.												
1	observation al studies	not serious [f]	not serious	serious [d]	not serious	none	2/49 (4.1%)	-	-	-	⊕◯◯◯ VERY LOW	IMPORTANT
Medullar toxicity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations

a. The studies quality was assessed according to the NICE checklist. The overall risk of bias was judged high because almost all studies were monocentric, there was not an explicit statement that patients were enrolled consecutively, many studies were retrospective

b. The percentage of incomplete cytoreduction was variable but present in all studies. The tumor histology was epithelial for the majority of the patients. In 7 studies the intervention was CRS+HIPEC+EPIC. Chemotherapy agents used were various: mitomycin C, cisplatin alone or in combination with doxorubicin or docetaxel. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness

c. The review of Helm et al. included only English literature and presented no unpublished or gray literature. Publication bias was strongly suspected

d. We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients with MPM treated by CRS and HIPEC

e. Studies population included also tumors different from MPM

f. This was a retrospective study. There was not an explicit statement that patients were enrolled consecutively

QUESTION

Q1: Should CRS and HIPEC vs. systemic chemotherapy be used for patients with epithelioid malignant peritoneal mesotelioma with CC0 or 1?	
POPULATION:	patients with epithelioid malignant peritoneal mesotelioma with CC0 or 1
INTERVENTION:	CRS and HIPEC
COMPARISON:	systemic chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Relapse free survival; Progression free survival; Quality of life - Piso P. et al.; 30-days post surgery mortality; Intestinal fistula - Deraco M. et al.; Gastric perforation - Deraco et al.; Stipsis; Chronic renal failures - Deraco M. et al.; Medullar toxicity;
SETTING:	in patients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Stante la prognosi infausta del mesotelioma peritoneale e le scarse opzioni terapeutiche (terapia medica) alternative, in mancanza di dati di efficacia di agenti citotossici convenzionali il panel ritiene che una strategia terapeutica aggressiva che contempli CRS e HIPEC possa rappresentare l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa per i pazienti affetti da mesotelioma peritoneale epiteliode. In almeno 2 importanti esperienze retrospettive (Deraco et al e Robella et al) i dati di OS a 5 anni sono incoraggianti (44-57%). Contrariamente i risultati offerti dalla chemioterapia con agenti convenzionali (pemetrexed, cisplatino) sono estremamente deludenti (mediana di OS < di 8-10 mesi).	

Desirable Effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		Mancano le considerazioni

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with systemic chemotherapy	Risk with CRS and HIPEC				
Overall survival	In the systematic review of Helm et al. authors stated that "the summarized mortality rate for all studies was 0.017 (0, 0.39), with a predicted 1- and 5-year OS of 84 and 42% respectively. The 5-year OS was 57% in Deraco et al and 44% in Robella et al.		-	(22 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW[a,b,c]	
Relapse free survival	DFS was reported in 4 studies included in Helm et al.: median DFS ranged from 7.2 to 40 months.		-	(4 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW[a,b,c,d]	
Progression free survival	PFS was reported in ten studies included in Helm et al.: median PFS ranged from 11 to 28 months. In Deraco et al. authors reported a 5-year PFS of 31% and a median PFS of 39.7 months (95%CI 26.8-52.6 months)		-	(11 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW[a,b,c]	
Quality of life - Piso P. et al.	Authors stated that "the QoL is initially impaired by surgery and postoperative complications. Nevertheless, the functional status returns to baseline in most patients during the first 4 months after surgery. In selected patients QoL may be improved 1 year or later after surgery"		-	(1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW[d,e]	
30-days post surgery mortality	In Helm et al. authors stated that "Operative mortality in most studies was low (0-5%). However, two studies reported very high mortality at 12% and 20%". In Deraco M. et al. studythere were no treatment		-	(22 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW[a,b,c,d]	

	related death. I Robella et al. study authors stated "Overall perioperative mortality rate was 7.1%"					
Intestinal fistula - Deraco M. et al.	Study population		not estimable	49 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,f]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Gastric perforation - Deraco et al.	Study population		not estimable	49 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,f]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Stipsis - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Chronic renal failures - Deraco M. et al.	Study population		not estimable	49 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,f]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Medullar toxicity - not reported	**-**	**-**	-	-	-	

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		**Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura (perforazioni, stipsi, fistole, insufficienza renale e tossicità ematologica) siano di modesta entità nell'ambito di centri di riferimento.**

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with systemic chemotherapy	Risk with CRS and HIPEC				
Overall survival	In the systematic review of Helm et al. authors stated that "the summarized mortality rate for all studies was 0.017 (0, 0.39), with a predicted 1- and 5-year OS of 84 and 42% respectively. The 5-year OS was 57% in Deraco et al and 44% in Robella et al.		-	(22 observational studies)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c]	
Relapse free survival	DFS was reported in 4 studies included in Helm et al.: median DFS ranged from 7.2 to 40 months.		-	(4 observational studies)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c,d]	

Progression free survival	PFS was reported in ten studies included in Helm et al.: median PFS ranged from 11 to 28 months. In Deraco et al. authors reported a 5-year PFS of 31% and a median PFS of 39.7 months (95%CI 26.8-52.6 months)		-	(11 observational studies)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c]	
Quality of life - Piso P. et al.	Authors stated that "the QoL is initially impaired by surgery and postoperative complications. Nevertheless, the functional status returns to baseline in most patients during the first 4 months after surgery. In selected patients QoL may be improved 1 year or later after surgery"		-	(1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,e]	
30-days post surgery mortality	In Helm et al. authors stated that "Operative mortality in most studies was low (0-5%). However, two studies reported very high mortality at 12% and 20%". In Deraco M. et al. studythere were no treatment related death. I Robella et al. study authors stated "Overall perioperative mortality rate was 7.1%"		-	(22 observational studies)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c,d]	
Intestinal fistula - Deraco M. et al.	Study population		not estimable	49 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,f]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Gastric perforation - Deraco et al.	Study population		not estimable	49 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,f]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Stipsis - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Chronic renal failures - Deraco M. et al.	Study population		not estimable	49 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,f]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Medullar toxicity - not reported	**-**	**-**	-	-	-	

The studies quality was assessed according to the NICE checklist. The overall risk of bias was judged high because almost all studies were monocentric, there was not an explicit statement that patients were enrolled consecutively, many studies were retrospective
The percentage of incomplete cytoreduction was variable but present in all studies. The tumor histology was epithelial for the majority of the patients. In 7 studies the intervention was CRS+HIPEC+EPIC. Chemotherapy agents used were various: mitomycin C, cisplatin alone or in combination with doxorubicin or docetaxel. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness
The review of Helm et al. included only English literature and presented no unpublished or gray literature. Publication bias was strongly suspected
We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients with MPM treated by CRS and HIPEC
Studies population included also tumors different from MPM
This was a retrospective study. There was not an explicit statement that patients were enrolled consecutively and

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	see the table of evidence	1. The studies quality was assessed according to the NICE checklist. The overall risk of bias was judged high because almost all studies were monocentric, there was not an explicit statement that patients were enrolled consecutively, many studies were retrospective 2. The study reported by Deraco M. et al. was a retrospective study. There was not an explicit statement that patients were enrolled consecutively 3. The percentage of incomplete cytoreduction was variable but present in all studies. The tumor histology was epithelial for the majority of the patients. In 7 studies the intervention was CRS+HIPEC+EPIC. Chemotherapy agents used were various: mitomycin C, cisplatin alone or in combination with doxorubicin or docetaxel. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness 4. Studies population included in the review of Piso P. et al. included also tumors different from MPM 5. We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness

		because of the absence of the comparison. All these studies included patients with MPM treated by CRS and HIPEC 6. The review of Helm et al. included only English literature and presented no unpublished or gray literature. Publication bias was strongly suspected
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	no evidence found	inserire
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	vedi Summary of Findings	Il potenziale curativo di CRS + HIPEC se ottenuta con un risultato di CC0-CC1, associato ad un basso rischio di complicanze associate alla procedura, rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati probabilmente a favore del trattamento integrato rispetto alla chemioterapia.
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Al momento stante il numero limitato di centri ad alto volume in cui viene praticato il trattamento integrato di CRS e HIPEC nel mesotelioma peritoneale, fa ritenere che l'accesso dei pazienti sia probabilmente ridotto sul territorio nazionale.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Non sono disponibili dati di letteratura. Il panel tuttavia ipotizza una probabile buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di trattamento il cui l'endpoint primario (OS e RFS/PFS) è potenzialmente superiore alla migliore terapia di supporto o alla chemioterapia.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Nessuna evidenza trovata	Al momento il panel ritiene che il trattamento di CRS e HIPEC sia fattibile in centri di riferimento in cui il trattamento viene praticato di routine. Si auspica che l'oncologo medico ed il chirurgo possano selezionare ed indirizzare tutte le nuove pazienti con tale malattia e suscettibili di tale trattamento presso i centri ad alto volume dove tale modalità terapeutica è comune pratica clinica.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	**Reduced**	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the	Conditional recommendation against the	**Conditional recommendation for the**	Strong recommendation for the

intervention ○	intervention ○	**intervention** ●	intervention ○

All'unanimità (votanti 9/10). Un membro del panel non ha votato per possibile conflitto di interessi in quanto autore di uno dei lavori considerati nella valutazione delle evidenze

CONCLUSIONS

Recommendation

Il trattamento di prima linea del mesotelioma epitelioide, dove la chirurgia permetta di ricondurre ad una citoriduzione ottimale CC0-1, dovrebbe poter prevedere una CRS associata ad HIPEC da effettuarsi in centri di riferimento (ad alto volume) dove tale trattamento venga praticato di routine (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE).

Justification

La scarsa efficacia della terapia sistemica (mediana di OS 8-10 mesi) che viene riservata come palliazione nei casi non candidabili a CRS + HIPEC, e l'ottimizzazione delle tecniche chirurgiche con l'associazione della chemioipertermia, ha portato al raggiungimento di mediane di sopravvivenza anche superiori ai 5 anni in centri specializzati ed in pazienti selezionati (PS 0-1 e raggiungimento di citorituzione ottimale CC0-1). Sebbene non siano stati condotti studi randomizzati e poiché il numero di centri che utilizzano questo approccio è aumentato anche con relativo miglioramento della learning curve del chirurgo, sono stati segnalati miglioramenti marcati nei risultati rispetto ai controlli storici. La relativamente bassa incidenza di complicanze in mani esperte rende quindi CRS e HIPEC il possibile trattamento di prima scelta nel mesotelioma peritoneale epiotelioide che soddisfa i criteri sopra riportati.

Author(s): IDS, MC
Date: SEPTEMBER 2018

Question: Q2: CRS and HIPEC compared to debulking surgery and systemic chemotherapy in patients with resectable pseudomixoma peritonei
Setting: inpatients
Bibliography: McBride K. et al. Journal of surgical research 183 (2013) 246-252

Certainty assessment							№ of patients		Effect			
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**CRS and HIPEC**	**debulking surgery and systemic chemotherapy**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**	**Certainty**	**Importance**
Overall survival - McBride K. et al. 2013												
14	observational studies	not serious	not serious	serious [a]	not serious	strong association	Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9%				⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Thoracic progression free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
30-days mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Fistula/intestinal perforation/Emrrhage - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Stipsis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
G3-4 renal insufficiency - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
G3-4 medullar toxicity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval
Explanations
We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients treated by CRS and HIPEC
QUESTION

Q2: Should CRS and HIPEC vs. debulking surgery and systemic chemotherapy be used for patients with resectable pseudomixoma peritonei ?	
POPULATION:	patients with resectable pseudomixoma peritonei
INTERVENTION:	CRS and HIPEC
COMPARISON:	debulking surgery and systemic chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival - McBride K. et al. 2013; Thoracic progression free survival; Quality of life; 30-days mortality; Fistula/intestinal perforation/Emrrhage; Stipsis; G3-4 renal insufficiency ; G3-4 medullar toxicity;
SETTING:	in patients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	

CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	La lunga storia naturale della malattia che rimane confinata in ambito addominale, la possibilità di lunghi RFS e OS (anche di anni) con citoriduzione chirurgica, in molti casi anche con chance di cura, e le limitate alternative terapeutiche (scarsità di dati e di efficacia degli schemi di chemioterapia convenzionali utilizzati per il carcinoma colonrettale) rendono lo pseudomixoma peritoneale tra le neoplasie peritoneali maggiormente candidabili a trattamento locoregionale comprensivo di CRS e HIPEC. Un'analisi sistematica di studi osservazionali, nonostante non abbia riportato dati riguardo complicanze, mortalità e qualità di vita, presenta un OS a 5 anni dell'80% e del 55% a 10 anni.	

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ● Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		**Il panel ritiene che gli effetti desiderabili attesi (prolungamento della OS e del RFS/PFS) derivanti dal trattamento integrato di CRS e HIPEC, derivando da studi**

Certainty assessment									Effect			
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CRS and HIPEC	debulking surgery and systemic chemotherapy	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
Overall survival - McBride K. et al. 2013												
14	observational studies	not serious	not serious	serious [a]	not serious	strong association	Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9%				? ? ◯◯ LOW	CRITICAL
Thoracic progression free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
30-days mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Fistula/Intestinal perforation/Emrrhage - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
Stipsis - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
G3-4 renal insufficiency - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
G3-4 medullar toxicity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations
a. We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients treated by CRS and HIPEC

retrospettivi e/o casistiche monoistituzionali, con ampi intervalli di confidenza, siano nel complesso di moderata importanza e solo in parte valutabili.

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Large
○ Moderate
○ Small
○ Trivial
○ Varies
● Don't know

Certainty assessment									Nº of patients		Effect		Certainty	Importance
Nº of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	CRS and HIPEC	debulking surgery and systemic chemotherapy			Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival - McBride K. et al. 2013														
14	observational studies	not serious	not serious	serious [a]	not serious	strong association	Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9%						? ? ◯◯ LOW	CRITICAL
Thoracic progression free survival - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	IMPORTANT
Quality of life - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	CRITICAL
30-days mortality - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	CRITICAL
Fistula/Intestinal perforation/Emrrhage - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	IMPORTANT
Stipsis - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	IMPORTANT
G3-4 renal insufficiency - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	IMPORTANT
G3-4 medullar toxicity - not reported														
-	-	-	-	-	-	-	-	-			-	-	-	IMPORTANT

CI: Confidence interval

Explanations
a. We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients treated by CRS and HIPEC

Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura non siano noti e valutabili con le evidenze disponibili

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	See table of evidence above	The overall quality of the evidence was LOW: We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients treated by CRS and HIPEC We decided to upgrade the quality of the evidence for large effect.
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	no evidence found	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	see table of evidence above	Il potenziale curativo di CRS + HIPEC nello pseudomixona peritonei, associato alla storia naturale indolente della malattia (che inevitabilmente se non trattata porta al decesso), rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati probabilmente a favore del trattamento integrato rispetto al debulking chirurgico senza HIPEC associato a chemioterapia sistemica.
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Al momento stante il numero limitato di centri ad alto volume in cui viene praticato il trattamento integrato di CRS e HIPEC nello pseudomixoma peritonei, fa ritenere che l'accesso dei pazienti sia probabilmente ridotto sul territorio nazionale.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Non sono disponibili dati di letteratura. Il panel tuttavia ipotizza una probabile buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di trattamento il cui l'endpoint primario (guarigione) è potenzialmente superiore per CRS + HIPEC rispetto alla migliore chemioterapia associata ad un semplice debulking chirurgico.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Al momento il panel ritiene che il trattamento di CRS e HIPEC sia probabilmente fattibile almeno nei centri di riferimento in cui il trattamento viene praticato di routine. Si auspica che l'oncologo medico ed il chirurgo possano selezionare e centralizzare tutte i nuovi casi di malattia (e suscettibili di tale trattamento) presso i centri ad alto volume dove tale modalità terapeutica è comune pratica clinica.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

JUDGEMENT

PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		Varies	**Don't know**
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	**Reduced**	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	**Conditional recommendation for the intervention** ●	Strong recommendation for the intervention ○

CONCLUSIONS

Recommendation

Il trattamento primario dello pseudomixoma peritonei confermato istologicamente, e ove chirurgicamente resecabile in termini di citoriduzione ottimale, prevede CRS associata ad HIPEC (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE). Tale trattamento è da effettuarsi in centri di riferimento (ad alto volume) dove venga praticato di ruotine.

Justification

Il trattamento di CRS e HIPEC per lo pseudomixoma peritonei ha permesso di raggiungere outcome considerevoli. Cio' è sicuramente legato alla biologia della malattia, al miglioramento delle tecniche operatorie e della learning curve del chirurgo nel corso degli anni. I risultati favorevoli (in particolare per quanto riguarda la tossicità correlata al trattamento e la sopravvivenza a lungo termine) ottenuti dai centri di riferimento fanno ritenere che CRS e HIPEC possa potenzialmente considerarsi il trattamento di scelta da proporre ai pazienti con pseudomixoma peritonei suscettibile di citoriduzione ottimale. Le opzioini terapoeutiche alternative infatti (debulking chirurgico semplice e CT sistemica) non contemplano risultati adeguati in termini di outcome a lungo termine e vengono riservati per palliazione nei pazienti non candidabilità CRS e HIPEC.

Subgrup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): IDS, MC
Date: SEPTEMBER 2018
Question: Q3: CRS and HIPEC compared to systematic chemotherapy in selected patients with resectable colorectal cancer with synchronous or metachronous peritoneal metastasis only, PCI <16, favorable biology and good clinical conditions
Setting: inpatients
Bibliography: Cashin P.H. et al. European Journal of Cancer 53 (2016) 155-162

Certainty assessment							**№ of patients**		**Effect**			
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**CRS and HIPEC**	**systematic chemotherapy**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**	**Certainty**	**Importance**
Overall survival (follow up: median 78 months)												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious [a]	serious [b]	none	19/24 (79.2%)	24/24 (100.0%)	**RR 0.79** (0.64 to 0.97)	**21 fewer per 100** (from 3 fewer to 36 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Relapse free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Progression free survival (follow up: median 78 months)												
1	randomised trials	serious [c]	not serious	not serious [a]	serious [b]	none	20/24 (83.3%)	24/24 (100.0%)	**RR 0.83** (0.70 to 1.00)	**17 fewer per 100** (from 0 fewer to 30 fewer)	⊕⊕◯◯ LOW	IMPORTANT
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	IMPORTANT
30-days mortality												
1	randomised trials	not serious	not serious	not serious [a]	not serious	none	0/24 (0.0%)		not estimable		⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Adverse events												
1	randomised trials	serious [c]	not serious	not serious [a]	serious [b]	none	Authors reported: "in the surgery arm, the following 12 grade 3-4 morbidities were encountered in 10 patients: ileus (n=2), intraabdominal infection (n=1), wound dehiescence (n=1), postoperative bleeding (n=1), late IP catheter-related enterocutaneous fistula (n=1), wound infection (n=1), pain (n=1), anastomosis leakage (n=1), vena cava tear (n=1) and kidney failure (n=1). In the					⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL

							systemic chemotherapy arm, the following 14 grade 3-4 morbidities were encountered in 12 patients: neutropenia (n=5), allergic reaction (n=2), pulmonary embolus (n=1), deep vein thrombosis (n=1), neuropathy (n=1), pancytopenia (n=1), thrombocytopenia (n=1), nausea with hospitalization (n=1), and ileus (n=1)		

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio
Explanations
a. PCI value (mean +- SD) was 18.5 +- 8.8. No information regarding ECOG-PS of patients
b. the study was prematurely stopped due to slow accrual. 48 eligible patients (24 in each arm) were included, out of 88 estimated by the sample size calculation. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision
c. This was an open label trial. Even the outcome assessors were not blinded: high risk of detection bias

QUESTION

Q3: Should CRS and HIPEC vs. systematic chemotherapy be used for selected patients with resectable colorectal cancer with synchronous or metachronous peritoneal metastasis only, PCI <16, favorable biology and good clinical conditions?	
POPULATION:	selected patients with resectable colorectal cancer with synchronous or metachronous peritoneal metastasis only, PCI <16, favorable biology and good clinical conditions
INTERVENTION:	CRS and HIPEC
COMPARISON:	systematic chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Relapse free survival; Progression free survival; Quality of life; 30-days mortality; Adverse events;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Il trattamento della carcinosi peritoneale da carcinoma del colon è un argomento controverso ma ad oggi un unmet medica need. La prognosi in relazione a tale sede di malattia è sfavorevole rispetto alle metastasi a sede viscerale. Alla luce dell'introduzione e all'affinamento delle tecniche operative locoregionali (CRS e HIPEC) e della modesta sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con carcinosi (12-18 mesi), assume importanza valutare le evidenze a favore del trattamento con CRS e HIPEC nei pazienti in buone condizioni generali, PCI <16 e biologia della malattia favorevole (assenza di mutazioni di RAS e BRAF).	

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ● Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	Alla luce delle evidenze pubblicate, il panel ritiene che le evidenze a favore di un trattamento aggressivo che comprenda CRS e HIPEC siano limitate e non conclusive.	

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with systematic chemotherapy	Risk with CRS and HIPEC				
Overall survival follow up:	Study population		**RR 0.79** (0.64 to 0.97)	48 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b]	
	100 per 100	**79 per 100**				

median 78 months		(64 to 97)				
Relapse free survival - not reported	-	-	-	-	-	
Progression free survival follow up: median 78 months	Study population		**RR 0.83** (0.70 to 1.00)	48 (1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[a,b,c]	
	100 per 100	**83 per 100** (70 to 100)				
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
30-days mortality	Study population		not estimable	24 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[b]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Adverse events	Authors reported: "in the surgery arm, the following 12 grade 3-4 morbidities were encountered in 10 patients: ileus (n=2), intraabdominal infection (n=1), wound dehiescence (n=1), postoperative bleeding (n=1), late IP catheter-related enterocutaneous fistula (n=1), wound infection (n=1), pain (n=1), anastomosis leakage (n=1), vena cava tear (n=1) and kidney failure (n=1). In the systemic chemotherapy arm, the following 14 grade 3-4 morbidities were encountered in 12 patients: neutropenia (n=5), allergic reaction (n=2), pulmonary embolus (n=1), deep vein thrombosis (n=1), neuropathy (n=1), pancytopenia (n=1), thrombocytopenia (n=1), nausea with hospitalization (n=1), and ileus (n=1)		-	(1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[a,b,c]	

the study was prematurely stopped due to slow accrual. 48 eligible patients (24 in each arm) were included, out of 88 estimated by the sample size calculation. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision
PCI value (mean +- SD) was 18.5 +- 8.8. No information regarding ECOG-PS of patients
This was an open label trial. Even the outcome assessors were not blinded: high risk of detection bias

Undesirable Effects How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE **Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura siano estrememamente limitati.**	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Large
○ Moderate
● Small
○ Trivial
○ Varies
○ Don't know

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with systematic chemotherapy	Risk with CRS and HIPEC				
Overall survival follow up: median 78 months	Study population		**RR 0.79** (0.64 to 0.97)	48 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ MODERATE[a,b]	
	100 per 100	**79 per 100** (64 to 97)				
Relapse free survival - not reported	-	-	-	-	-	
Progression free survival follow up: median 78 months	Study population		**RR 0.83** (0.70 to 1.00)	48 (1 RCT)	⊕⊕○○ LOW[a,b,c]	
	100 per 100	**83 per 100** (70 to 100)				
Quality of life - not reported	-	-	-	-	-	
30-days mortality	Study population		not estimable	24 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[b]	
	0 per 1.000	**0 per 1.000** (0 to 0)				
Adverse events	Authors reported: "in the surgery arm, the following 12 grade 3-4 morbidities were encountered in 10 patients: ileus (n=2), intraabdominal infection (n=1), wound dehiescence (n=1), postoperative bleeding (n=1), late IP catheter-related enterocutaneous fistula (n=1), wound infection (n=1), pain (n=1), anastomosis leakage (n=1), vena cava tear (n=1) and kidney failure (n=1). In the systemic chemotherapy arm, the following 14 grade 3-4 morbidities were encountered in 12 patients: neutropenia (n=5), allergic reaction (n=2), pulmonary embolus (n=1), deep vein thrombosis (n=1), neuropathy (n=1), pancytopenia (n=1), thrombocytopenia (n=1), nausea with hospitalization (n=1), and ileus (n=1)		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ LOW[a,b,c]	

the study was prematurely stopped due to slow accrual. 48 eligible patients (24 in each arm) were included, out of 88 estimated by the sample size calculation. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision

	PCI value (mean +- SD) was 18.5 +- 8.8. No information regarding ECOG-PS of patients This was an open label trial. Even the outcome assessors were not blinded: high risk of detection bias	

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Very low ● Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	see table of evidence	The overall quality of the evidence was LOW: This was an open label trial. Even the outcome assessors were not blinded: high risk of detection bias The study was prematurely stopped due to slow accrual. 48 eligible patients (24 in each arm) were included, out of 88 estimated by the sample size calculation. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	no evidence found	

Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	Alla luce dei dati di letteratura il panel ritiene il rapporto rischio beneficio del trattamento locoregionale di CRS e HIPEC, associata alla prognosi infausta della sede di malattia, con limitata attività della terapia sistemica standard, sia a favore del trattamento di CRS e HIPEC.	
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	**Small**	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	**Low**	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	**Favors the intervention**	Varies	Don't know
EQUITY	**Reduced**	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation against the intervention ○	**Conditional recommendation for the intervention** ●	Strong recommendation for the intervention ○

CONCLUSIONS

Recommendation

La CRS associata ad HIPEC può essere considerata per i pazienti con carcinosi peritoneale isolata dal carcinoma del colon-retto con biologia favorevole, PCI <16 e PS 0-1 in centri di riferimento per tale procedura (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE)

Justification

Seppur il ruolo della CRS e HIPEC sia molto dibattuto nella comunità scientifica, alcuni dati di letteratura tra cui uno studio randomizzato con evidenza moderata per OS, uniti ai dati preliminari di uno studio randomizzato PRODIGE7 (ASCO 2017) che mostrerebbe un vantaggio nella combinazione CRS e HIPEC rispetto a CRS nel sottogruppo con PCI <17 giustificano l'utilizzo di tale modalità terapeutica nel carcinosi peritoneale con PCI <17, PS 0-1 e biologia favorevole. Si ribadisce come la corretta selezione del paziente dal punto di vista istologico/molecolare e clinico, il timing (casi sincroni o metacroni non pT4, e/o pN2, G3) e la scelta del centro del trattamento siano cruciali al fine della corretta indicazione e dell'outcome finale.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION

Dovrebbe la CRS macroscopicamente radicale senza HIPEC essere associata alla terapia sistemica vs. sola terapia sistemica in pazienti con carcinoma del colon-retto e carcinosi peritoneale sincrona o metacrona (PCI >16 ma < 24) come unica sede di malattia, biologia favorevole e buone condizioni generali?	
POPULATION:	pazienti con carcinoma del colon-retto e carcinosi peritoneale sincrona o metacrona (PCI >16 ma < 27)24) con biologia favorevole e buone condizioni generali
INTERVENTION:	la CRS macroscopicamente radicale senza HIPEC da associare in combinazione con la terapia sistemica
COMPARISON:	sola terapia sistemica
MAIN OUTCOMES:	
SETTING:	
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	With an occurrence rate of 10 to 13%,[1] peritoneal metastases (CPM) is the third most common colorectal metastatic disease after liver and lung metastases. CPM alone is observed in 25–35% of recurrences, but it is also frequently associated with liver and lung metastases.[2] Since the 1990's, an aggressive curative approach has been proposed for selected patients. This treatment includes cytoreductive surgery (CRS) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).[3,4] By misnomer, HIPEC is often used in the literature to refer to the combination of surgical and properly said, HIPEC treatments (referred to as CRS + HIPEC in this paper). [...] However, the utility of CRS+ HIPEC has not been fully demonstrated. [...] Progressively, doubts regarding the efficacy of HIPEC have been raised, and indications for HIPEC have been consecutively reduced and finally restricted to cases where surgery can remove all macroscopic disease. At this stage, HIPEC efficacy is strictly obscured by efficacy of CRS. Désolneux G. et al. PLOS ONE | DOI:10.1371/journal.pone.0122816 March 31, 2015	

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small • Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know	For this question, we selected two case series studies: Désolneux G. et al (2015) and Mulsow J. et al (2011). In Désolneux G. et al. were included 50 patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origins, synchronous or metachronous, with or without primary tumour resection and with or without liver or lung metastases, as long as they were eligible for surgical treatment, had complete cytoreductive peritoneal surgery (CCS0), and had received perioperative systemic chemotherapy. 31 out of 50 received post-operative chemotherapy. For patients with no other metastases, median OS was 47.5 (95%CI 28.8- not reached) months, much longer than for patients with LLM at 22.8 (95%CI 15.7–38.1) months) (excluding three patients with other non-visceral metastases). Prognosis was also correlated with the PCI. Median survival was longer for lower PCI (1–6) vs. higher PCI (7–24), (47.5 months [95% CI 30.7-nc] vs. 22.9 months [16.7–33.1], P = 0.047) and 3- and 5-year OS were better for lower PCI than for higher (respectively 67.39% (95%CI 41.1–83.9) versus 32.33% (16.3–49.6) and 35.94% (12.6–60.3) versus 25.14% (11.1– 42.0)).	A tutt'oggi non esistono studi prospettici randomizzati che rispondono al quesito. In attesa della pubblicazione del trial PRODIGE (NCT007769405), vengono presi in considerazioni 2 studi retrospettivi. Lo studio di Desolneux presenta diverse limitazioni tra cui l'eterogeneita' del timing,

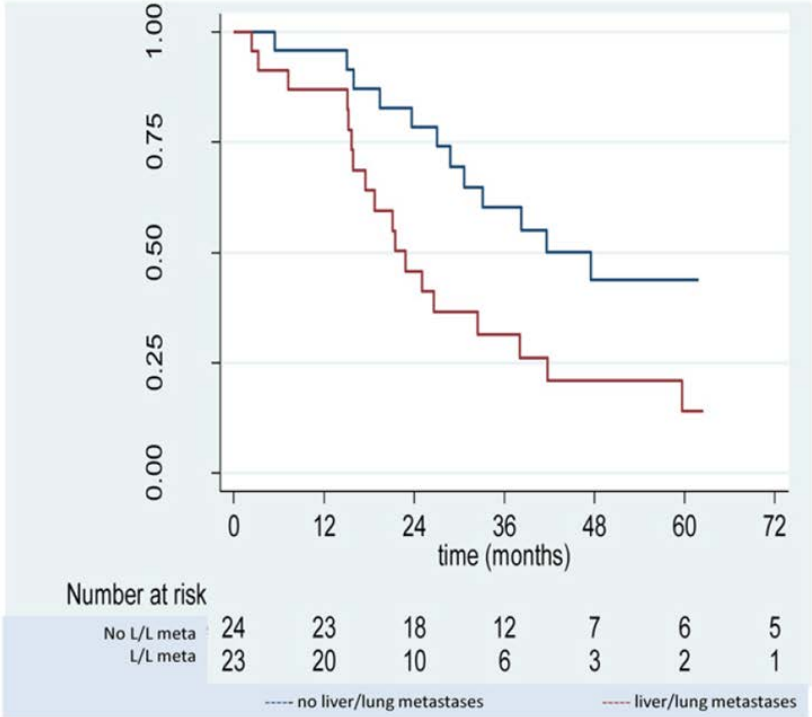


Fig 1. Overall survival for patients with colorectal peritoneal metastases treated by cytoreductive surgery and systemic chemotherapy according to presence of liver or lung metastases.

In Muslow et al. 41 patients with synchronous colorectal cancer and peritoneal metastases were identified. R0/R1 resection was possible in 31 patients out of 41 and 21 of these 31 patients received adjuvant chemotherapy. Median survival was 25 months and the 5-year survival rate was 22%.

Post-operative complications were more common in patients with R0/R1 resection (12 of 31). Death occurred in 2 patients of 31

della durata e del tipo di chemioterapia. Gli schemi chemioterapici utilizzati sono considerati obsoleti.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**	**ADDITIONAL CONSIDERATIONS**
○ Large • Moderate ○ Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know	For this question we selected two case series studies: Désolneux G. et al (2015) and Mulsow J. et al (2011). In Désolneux G. et al. were included 50 patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origins, synchronous or metachronous, with or without primary tumour resection and with or without liver or lung metastases, as long as they were eligible for surgical treatment, had complete cytoreductive peritoneal surgery (CCS0), and had received perioperative systemic chemotherapy. 31 out of 50 received post-operative chemotherapy. For patients with no other metastases, median OS was 47.5 (95%CI 28.8- not reached) months, much longer than for patients with LLM at 22.8 (95%CI 15.7–38.1) months) (excluding three patients with other non-visceral metastases). Prognosis was also correlated with the PCI. Median survival was longer for lower PCI (1–6) vs. higher PCI (7–24), (47.5 months [95% CI 30.7-nc] vs. 22.9 months [16.7–33.1], P = 0.047) and 3- and 5-year OS were better for lower PCI than for higher (respectively 67.39% (95%CI 41.1–83.9) versus 32.33% (16.3–49.6) and 35.94% (12.6–60.3) versus 25.14% (11.1– 42.0)).	Le complicanze post-operatorie sono risultate accettabili. Lo studio di Desolneaux non riporta alcuna mortalita' post-operatoria. La morbidita' riportata in questi studi è sovrapponibile alle maggiori procedure di chirurgia addominale. Importante considerazione è che l'esperienza e le learning curve hanno un importante ruolo nella mortalita' e morbidita'. Pertanto si raccomanda che i pazienti dovrebbero essere trattati in centri di eccellenza.

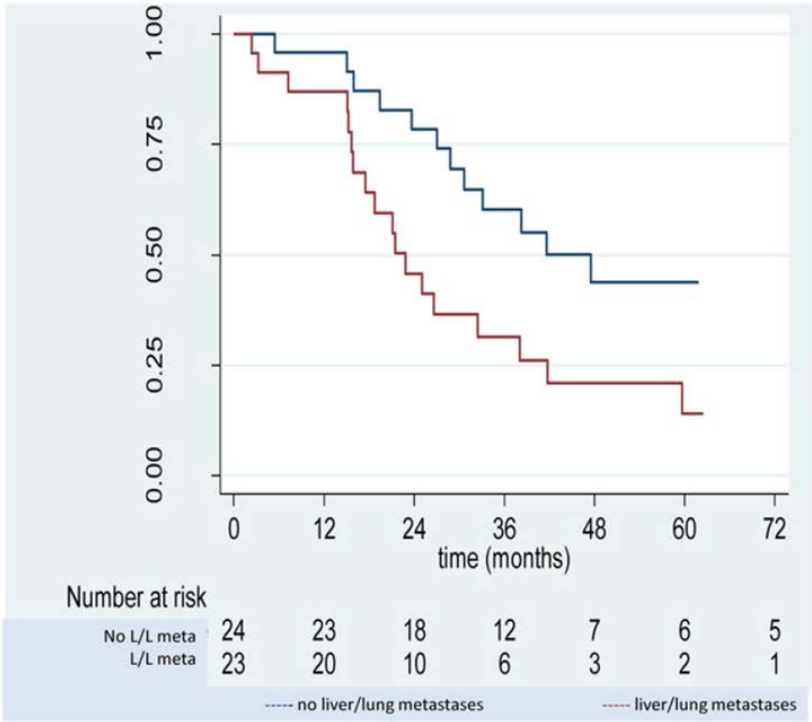


Fig 1. Overall survival for patients with colorectal peritoneal metastases treated by cytoreductive surgery and systemic chemotherapy according to presence of liver or lung metastases.

In Muslow et al 41 patients with synchronous colorectal cancer and peritoneal metastases were identified. R0/R1 resection was possible in 31 patients out of 41 and 21 of these 31 patients received adjuvant chemotherapy. Median survival was 25 months and the 5-year survival rate was 22%.

Post-operative complications were more common in patients with R0/R1 resection (12 of 31). Death occurred in 2 patients of 31

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**	**ADDITIONAL CONSIDERATIONS**
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The overall quality of evidence was judged VERY LOW, because of the absence of the control group (indirectness). The quality of the evidence was downgraded for indirectness also because in Désolneux G. et al. study population included patients that had not received adjuvant chemotherapy and patients with liver or lung metastasis, and in Muslow et al only patients with synchronous colorectal cancer and peritoneal metastases were included.	Solo due studi osservazionali retrospettivi possono rispondere al quesito con limitazioni dovute alla mancanza di un braccio di confronto. La variabilita' degli schemi chemioterapici utilizzati, cosi' come l'assenza di una caratterizzazione molecolare limita fortemente l'importanza dei risultati.

Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	**RESEARCH EVIDENCE**	**ADDITIONAL CONSIDERATIONS**
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	No evidence found	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison • Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced • Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	Il trattamento probabilmente avrebbe un ridotto impatto impatto in termini di equità

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no	No evidence found	Il trattamento potrebbe essere accettato dalle

• Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		parti interessati compreso il paziente

Feasibility

Is the intervention feasible to implement?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No • Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	Il trattamento non e' fattibile di implementazione .

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	**Moderate**	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	**Moderate**	Small	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies

VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	**Does not favor either the intervention or the comparison**	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	Reduced	**Probably reduced**	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	**Probably no**	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation

La CRS associata alla chemioterapia in pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma del colon retto non dovrebbe essere presa in considerazione nella routine della pratica clinica (RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE).

Justification

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): IDS, MC
Date: SEPTEMBER 2018
Question: Q4: Cytoreductive surgery plus HIPEC compared to systemic chemotherapy in patients with gastric carcinoma and synchronous peritoneal metastasis only, PCI<6, PS 0-1 and with a therapeutic response after a I line treatment
Setting: inpatients
Bibliography: Rudloff U. et al. Journal of surgical Oncology 2014; 110:275:284
Hultman B. et al Acta Oncologica 2011, 51:1, 112-121
Yarema R.R. et al Int J Hyperthermia, 2014; 30(3): 159-165
Zhibing W. et al. Hepato-gastroenterology 60 (2013): 989-994

Certainty assessment							**№ of patients**		**Effect**			
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**cytoreductive surgery plus HIPEC**	**systemic chemotherapy**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**	**Certainty**	**Importance**
5-years Overall survival - RCT												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [a]	serious [b]	none	7/9 (77.8%)	8/8 (100.0%)	**HR 0.38** (0.14 to 1.05)	**0 fewer per 100** (from 0 fewer to 0 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Overall survival - observational studies												
3	observational studies	serious [c]	not serious	very serious [d,e]	not serious [f]	none	-/82	-/79	**HR 0.81** (0.59 to 1.10)	**-- per 100** (from -- to --)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
30-days mortality rate - RCT												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [a]	not serious	none	In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC arm". Overall 90-days mortality in the surgical arm was 11% (n=1)				⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL
Local relapse free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Progression free survival - RCT - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.												
1	observational studies	serious [c]	not serious	very serious [e]	not serious [f]	none	-/52	-/49	**HR 0.74** (0.50 to 1.09)	**-- per 100** (from -- to --)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Quality of life - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Intestinal perforation - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Grade 4 hemorrhage												
1	randomised trials	not serious	not serious	very serious [a]	not serious	none	One patient suffered intraperitoneal hemorrhage on postoperative day 2 requiring surgical repair and multiple				⊕⊕◯◯ LOW	CRITICAL

							blood transfusions, however, never recovered and died 2 months later because of development of coagulopathy and septic complicacations.					
grade 3-4 renal insufficiency - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Medullar toxicity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Adverse events - observational studies												
3	observational studies	serious [c]	not serious	very serious [d,e]	not serious	none	In Zhibing et al authors reported "the main side effects were myelosuppression, nausea/vomiting, but there is no statistically significant difference between the data of two group. There were two cases of chemical peritonitis in HIPEC group, which were considered to be related to HIPEC. In Hultman et al authors stated that in HIPEC group "five patients had AE grade III-IV related to surgery [...] and one patients died within 90 days of surgery". In SCT group "One patient died within 90 days of treatment onset. Five patients had AE grade III-IV"				⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. Study population included patients with a diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the stomach either to liver, the peritoneum, the lung or combinations. Both synchronous or metachronous metastasis were included and most patients in HIPEC arm had a pre-surgery PCI <= 20. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness

b. Low number of events and patients

c. The quality of included studies was assessed according to the Newcaste-Ottawa scale. SELECTION item: in one study (Hultman. et al) the control group drawn from a different source and almost in all studies there were no description about the ascertainment of exposure. COMPARABILITY item: all studies had received 0 stars for this item. OUTCOME item: almost in all studies the follow-up were short and there was no statement of the lost to follow-up patients.

d. In Hultman et al 5 patients out of 10 treated with HIPEC had a PCI>6. In Yarema et al. patients had an apparent peritoneal dissemination, no information about PCI. Patients in the control group were treated with systemic palliative chemotherapy.

e. In Zhibing et al. patients were Asian and no information about metastasis localization and PCI was given

f. number of event not specified

QUESTION

Q4_Should cytoreductive surgery plus HIPEC vs. systemic chemotherapy be used for patients with gastric carcinoma and synchronous peritoneal metastasis only, PCI<6, PS 0-1 and with a therapeutic response after a I line treatment?	
POPULATION:	patients with gastric carcinoma and synchronous peritoneal metastasis only, PCI<6, PS 0-1 and with a therapeutic response after a I line treatment
INTERVENTION:	cytoreductive surgery plus HIPEC
COMPARISON:	systemic chemotherapy
MAIN OUTCOMES:	5-years Overall survival - RCT; Overall survival - observational studies; 30-days mortality rate - RCT; Local relapse free survival; Progression free survival - RCT; Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.; Quality of life; Intestinal perforation; Grade 4 hemorrhage; grade 3-4 renal insufficiency; Medullar toxicity; Adverse events - observational studies;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	La carcinosi peritoneale da ADK gastrico è riconosciuta come fattore prognostico sfavorevole indipendente e si associa a prognosi sfavorevole. Le opzioni di chemioterapia sistemica non differiscono da quelle della malattia metastatica anche se la carcinosi rappresenta un fattore associato a scarsa risposta al trattamento sistemico, principalmente dovuta alla scarsa biodisponibilità dei farmaci sulla superficie peritoneale. Probabilmente, allo stato delle evidenze attuali e dei dati clinici, pur rappresentando un ambito di ricerca in centri di riferimento, il trattamento locoregionale di CRS e HIPEC nella carcinosi peritoneale da ADK

		gastrico non sembra rappresentare una priorità nella pratica clinica almeno nella popolazione Occidentale.

Desirable Effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		Nonostante 1 studio randomizzato dimostri un trend non significativo a favore di una maggiore OS a 5 anni, gli intervalli di confidenza sono ampi e simili risultati vengono anche riportati per il PFS. Il panel ritiene quindi che gli effetti desiderabili attesi (prolungamento della OS e del RFS/PFS) derivanti dal trattamento integrato di CRS e HIPEC nel paziente PS 0-1 con sola carcinosi peritoneale da k gastrico e PCI <6, siano nel complesso di trascurabile importanza.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with systemic chemotherapy	Risk with cytoreductive surgery plus HIPEC				
5-years Overall survival - RCT	Study population		**HR 0.38** (0.14 to 1.05)	17 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW[a,b]	
	100 per 100	**100 per 100** (100 to 100)				
Overall survival - observational studies	Study population		**HR 0.81** (0.59 to 1.10)	161 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW[c,d,e,f]	
	0 per 100	**NaN per 100** (NaN to NaN)				
30-days mortality rate - RCT	In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC arm". Overall 90-days mortality in the surgical arm was 11% (n=1)		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ LOW[a]	
Local relapse free survival - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Progression free survival - RCT - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.	Study population		**HR 0.74** (0.50 to 1.09)	101 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW[c,e,f]	
	0 per 100	**NaN per 100** (NaN to NaN)				
Quality of life - not reported	**-**	**-**	-	-	-	

Intestinal perforation - not reported	-	-	-	-	-
Grade 4 hemorrhage	One patient suffered intraperitoneal hemorrhage on postoperative day 2 requiring surgical repair and multiple blood transfusions, however, never recovered and died 2 months later because of development of coagulopathy and septic complicacations.		-	(1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[a]
grade 3-4 renal insufficiency - not reported	-	-	-	-	-
Medullar toxicity - not reported	-	-	-	-	-
Adverse events - observational studies	In Zhibing et al authors reported "the main side effects were myelosuppression, nausea/vomiting, but there is no statistically significant difference between the data of two group. There were two cases of chemical peritonitis in HIPEC group, which were considered to be related to HIPEC. In Hultman et al authors stated that in HIPEC group "five patients had AE grade III-IV related to surgery [...] and one patients died whitin 90 days of surgery". In SCT group "One patient died within 90 days of treatment onset. Five patients had AE grade III-IV"		-	(3 observational studies)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,e,f]

Study population included patients with a diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the stomach either to liver, the peritoneum, the lung or combinations. Both syncronous or metachronous metastasis were included and most patients in HIPEC arm had a pre-surgery PCI <= 20. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness
Low number of events and patients
number of event not specified
In Hultman et al 5 patients out of 10 trated with HIPEC had a PCI>6. In Yarema et al. patients had an apparent peritoneal dissemination, no information about PCI. Patients in the control group were treated with systemic palliative chemotherapy.
In Zhibing et al. patients were Asian and no information about metastasis localization and PCI was given
The quality of included studies was assessed according to the Newcaste-Ottawa scale. SELECTION item: in one study (Hultman. et al) the control group drawn from a different source and almost in all studies there were no description about the ascertainment of exposure. COMPARABILITY item: all studies had received 0 stars for this item. OUTCOME item: almost in all studies the follow-up were short and there was no statement of the lost to follow-up patients.

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ○ Small ○ Trivial ● Varies ○ Don't know		Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura siano estrememamente variabii e derivanti da studi osservazionali.

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with systemic chemotherapy	Risk with cytoreductive surgery plus HIPEC				
5-years Overall survival - RCT	Study population		**HR 0.38** (0.14 to 1.05)	17 (1 RCT)	⊕○○○ VERY LOW[a,b]	
	100 per 100	**100 per 100** (100 to 100)				
Overall survival - observational studies	Study population		**HR 0.81** (0.59 to 1.10)	161 (3 observational studies)	⊕○○○ VERY LOW[c,d,e,f]	
	0 per 100	**NaN per 100** (NaN to NaN)				
30-days mortality rate - RCT	In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC arm". Overall 90-days mortality in the surgical arm was 11% (n=1)		-	(1 RCT)	⊕⊕○○ LOW[a]	
Local relapse free survival - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Progression free survival - RCT - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.	Study population		**HR 0.74** (0.50 to 1.09)	101 (1 observational study)	⊕○○○ VERY LOW[c,e,f]	
	0 per 100	**NaN per 100** (NaN to NaN)				
Quality of life - not reported	**-**	**-**	-	-	-	

Intestinal perforation - not reported	-	-	-	-	-
Grade 4 hemorrhage	One patient suffered intraperitoneal hemorrhage on postoperative day 2 requiring surgical repair and multiple blood transfusions, however, never recovered and died 2 months later because of development of coagulopathy and septic complicacations.		-	(1 RCT)	⊕⊕◯◯ LOW[a]
grade 3-4 renal insufficiency - not reported	-	-	-	-	-
Medullar toxicity - not reported	-	-	-	-	-
Adverse events - observational studies	In Zhibing et al authors reported "the main side effects were myelosuppression, nausea/vomiting, but there is no statistically significant difference between the data of two group. There were two cases of chemical peritonitis in HIPEC group, which were considered to be related to HIPEC. In Hultman et al authors stated that in HIPEC group "five patients had AE grade III-IV related to surgery [...] and one patients died whitin 90 days of surgery". In SCT group "One patient died within 90 days of treatment onset. Five patients had AE grade III-IV"		-	(3 observational studies)	⊕◯◯◯ VERY LOW[d,e,f]

Study population included patients with a diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the stomach either to liver, the peritoneum, the lung or combinations. Both syncronous or metachronous metastasis were included and most patients in HIPEC arm had a pre-surgery PCI <= 20. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness
Low number of events and patients
number of event not specified
In Hultman et al 5 patients out of 10 trated with HIPEC had a PCI>6. In Yarema et al. patients had an apparent peritoneal dissemination, no information about PCI. Patients in the control group were treated with systemic palliative chemotherapy.
In Zhibing et al. patients were Asian and no information about metastasis localization and PCI was given
The quality of included studies was assessed according to the Newcaste-Ottawa scale. SELECTION item: in one study (Hultman. et al) the control group drawn from a different source and almost in all studies there were no description about the ascertainment of exposure. COMPARABILITY item: all studies had received 0 stars for this item. OUTCOME item: almost in all studies the follow-up were short and there was no statement of the lost to follow-up patients.

Certainty of evidence What is the overall certainty of the evidence of effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	see table of evidence above	Studies limitations: The quality of included observational studies was assessed according to the Newcaste-Ottawa scale. SELECTION item: in one study (Hultman. et al) the control group drawn from a different source and almost in all studies there were no description about the ascertainment of exposure. COMPARABILITY item: all studies had received 0 stars for this item. OUTCOME item: almost in all studies the follow-up were short and there was no statement of the lost to follow-up patients. In Rudloff et al. study population included patients with a diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the stomach either to liver, the peritoneum, the lung or combinations. Both syncronous or metachronous metastasis were included and most patients in HIPEC arm had a pre-surgery PCI <= 20. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness In Hultman et al 5 patients out of 10 trated with HIPEC had a PCI>6. In Yarema et al. patients had an apparent peritoneal dissemination, no information about PCI. Patients in the control group were treated with systemic palliative chemotherapy. In Zhibing et al. patients were Asian and no information about metastasis

		localization and PCI was given (indirectness downgrading) Low number f patients and events or number of events not specified (imprecision)
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ● Probably no important uncertainty or variability ○ No important uncertainty or variability	no evidence found	
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ● Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	See table of evidence above	La paucità di dati valutanti il rapporto rischio beneficio del trattamento locoregionale di CRS e HIPEC, associata alla prognosi infausta della sede di malattia, rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati ne' a favore del trattamento di CRS e HIPEC ne a favore del trattamento standard.
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Reduced ○ Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No	no evidence found	

○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	**Probably no**	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	**Trivial**	Small	Moderate	Large		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	Trivial		**Varies**	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	**Probably no important uncertainty or variability**	No important uncertainty or variability			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	**Does not favor either the intervention or the comparison**	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don't know
EQUITY	**Reduced**	Probably reduced	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	**Probably no**	Probably yes	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention ●	Conditional recommendation against the intervention ○	Conditional recommendation for the intervention ○	Strong recommendation for the intervention ○

CONCLUSIONS

Recommendation

Il trattamento della carcinosi peritoneale da adenocarcinoma gastrico con CRS e HIPEC in pazienti con PS 0-1 e PCI <6 deve essere considerato investigazionale e non dovrebbe essere raccomandato di routine nella pratica clinica nella popolazione non asiatica (RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE).

Justification

La prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale è estremamente infausta. La sopravvivenza non sembra essere stata migliorata né con le terapie farmacologiche né con la chirurgia aggressiva associata ad HIPEC. Nelle casistiche occidentali i dati di sopravvivenza a lungo termine sono estremamente vari e rapportabili a quelli che si osservano con chemioterapia a fronte di tossicità e mortalità non a favore di una strategia aggressiva che contempli CRS e HIPEC. I risultati di uno studio randomizzato europeo (GYMSSA) sono stati riportati solo per 16 pazienti valutabili con intervalli di confidenza non significativi e con potenziale vantaggio solo in casi ben selezionati. A fronte di ciò, e stante la scarsa disponibilità di studi randomizzati su larga scala nella popolazione nonasiatica, il panel non ritiene (coerentemente con quello riportato dalle principali linee guida internazionali) che CRS e HIPEC debba essere considerato un trattamento da implementare nei pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale seppure con PS 0-1, PCI <6 e controllo di malattia con chemioterapia.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): IDS, MC

Date: SEPTEMBER 2018
Question: Q5: CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles) compared to CRS and chemotherapy (3 cycles) in patients who had received neoadjuvant chemotherapy for high grade stage IIIC serous ovarian cancer
Setting: inpatients
Bibliography: Van Driel W.J. et al. N Engl J Med 2018; 378:230-40

Certainty assessment							**№ of patients**		**Effect**			
№ of studies	**Study design**	**Risk of bias**	**Inconsistency**	**Indirectness**	**Imprecision**	**Other considerations**	**CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles)**	**CRS and chemotherapy (3 cycles)**	**Relative (95% CI)**	**Absolute (95% CI)**	**Certainty**	**Importance**
Overall survival (follow up: median 4.7 years)												
1	randomised trials	not serious [a]	not serious	not serious [b]	not serious	none	61/122 (50.0%)	76/123 (61.8%)	**HR 0.67** (0.48 to 0.94)	**14 fewer per 100** (from 2 fewer to 25 fewer)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Relapse free survival (follow up: median 4.7 years)												
1	randomised trials	serious [a,c]	not serious	not serious [b]	not serious	none	99/122 (81.1%)	110/123 (89.4%)	**HR 0.66** (0.50 to 0.87)	**12 fewer per 100** (from 4 fewer to 22 fewer)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Progression free survival - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Quality of life												
1	randomised trials	serious [a,c]	not serious	not serious [b]	not serious	none	Authors stated that "We observed no significant differences between the two groups in health-related quality of life outcomes over time"				⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
30-days mortlity												
1	randomised trials	not serious [a]	not serious	not serious [b]	not serious	none	0/122 (0.0%)	1/123 (0.8%)	**RR 0.34** (0.01 to 8.17)	**1 fewer per 100** (from 1 fewer to 6 more)	⊕⊕⊕⊕ HIGH	CRITICAL
Grade 3-4 intestinal perforation												

1	randomised trials	not serious [a,c]	not serious	not serious [b]	serious [d]	none	0/118 (0.0%) [e]	2/122 (1.6%) [e]	**RR 0.21** (0.01 to 4.26)	**1 fewer per 100** (from 2 fewer to 5 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL
Grade 3-4 postoperative hemorrhage												
1	randomised trials	not serious [a,c]	not serious	not serious [b]	serious [d]	none	1/118 (0.8%) [e]	1/122 (0.8%) [e]	**RR 1.03** (0.07 to 16.34)	**0 fewer per 100** (from 1 fewer to 13 more)	⊕⊕⊕◯ MODERATE	CRITICAL

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. The paucity of information raised some concerns regarding the risk of selection bias. Baseline characteristics were well balanced

b. 87% and 92% of tumor histology was high-grade serous in surgery arm and surgery plus HIPEC arm, respectively

c. This was an open label study

d. Low number of events

e. Authors stated that "The data from five patients who did not undergo cytoreductive surgery (one patient) or did not receive HIPEC as assigned (Four patients) were not included in the analysis of adverse events"

QUESTION

Q5: Should CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles) vs. CRS and chemotherapy (3 cycles) be used for patients who had received neoadjuvant chemotherapy for high grade stage IIIC serous ovarian cancer?	
POPULATION:	patients who had received neoadjuvant chemotherapy for high grade stage IIIC serous ovarian cancer
INTERVENTION:	CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles)
COMPARISON:	CRS and chemotherapy (3 cycles)
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Relapse free survival; Progression free survival; Quality of life; 30-days mortlity; Grade 3-4 intestinal perforation; Grade 3-4 postoperative hemorrhage;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Alla luce dei recenti dati pubblicati è prioritario poter disporre di centri di riferimento in grado di effettuare il trattamento integrato (CRS + HIPEC) nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio (stadio IIIC) al fine di prolungare la sopravvivenza e il RFS. Tale trattamento però non dovrà impattare sulla qualità di vita, le complicanze acute di grado 3-4 e sulla mortalità a 30 giorni.	

Desirable Effects
How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know		Il panel ritiene che gli effetti desiderabili attesi (riduzione del rischio di morte del 33%) derivanti dal trattamento integrato siano di ampia magnitudo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with CRS and chemotherapy (3 cycles)	Risk with CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles)				
Overall survival follow up: median 4.7 years	Study population		**HR 0.67** (0.48 to 0.94)	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[a,b]	
	62 per 100	**48 per 100** (37 to 60)				
Relapse free survival follow up: median 4.7 years	Study population		**HR 0.66** (0.50 to 0.87)	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c]	
	89 per 100	**77 per 100** (67 to 86)				
Progression free survival - not reported	**-**	**-**	-	-	-	
Quality of life	Authors stated that "We observed no significant differences between the two groups in health-related quality of life outcomes over time"		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c]	
30-days mortlity	Study population		**RR 0.34**	245	⊕⊕⊕⊕	

	1 per 100	**0** per **100** (0 to 7)	(0.01 to 8.17)	(1 RCT)	HIGH[a,b]	
Grade 3-4 intestinal perforation	Study population		**RR 0.21** (0.01 to 4.26)	240 (1 RCT)[d]	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c,e]	
	2 per 100[d]	**0** per **100** (0 to 7)[d]				
Grade 3-4 postoperative hemorrhage	Study population		**RR 1.03** (0.07 to 16.34)	240 (1 RCT)[d]	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c,e]	
	1 per 100[d]	**1** per **100** (0 to 13)[d]				

The paucity of information raised some concerns regarding the risk of selection bias. Baseline characteristics were well balanced
87% and 92% of tumor histology was high-grade serous in surgery arm and surgery plus HIPEC arm, respectively
This was an open label study
Authors stated that "The data from five patients who did not undergo cytoreductive surgery (one patient) or did not receive HIPEC as assigned (Four patients) were not included in the analysis of adverse events"
Low number of events

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ○ Small ● Trivial ○ Varies ○ Don't know		Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura (mortalità a 30 giorni, perforazioni ed emorragie di grado 3-4 e qualità di vita) siano trascurabili

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with CRS and chemotherapy (3 cycles)	Risk with CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles)				
Overall survival follow up: median 4.7 years	Study population		**HR 0.67** (0.48 to 0.94)	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[a,b]	
	62 per 100	**48** per **100** (37 to 60)				
Relapse free survival follow up: median	Study population		**HR 0.66** (0.50 to 0.87)	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c]	
	89 per 100	**77** per **100**				

4.7 years		(67 to 86)				
Progression free survival - not reported	-	-	-	-	-	
Quality of life	Authors stated that "We observed no significant differences between the two groups in health-related quality of life outcomes over time"		-	(1 RCT)	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c]	
30-days mortlity	Study population		**RR 0.34** (0.01 to 8.17)	245 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ HIGH[a,b]	
	1 per 100	**0 per 100** (0 to 7)				
Grade 3-4 intestinal perforation	Study population		**RR 0.21** (0.01 to 4.26)	240 (1 RCT)[d]	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c,e]	
	2 per 100[d]	**0 per 100** (0 to 7)[d]				
Grade 3-4 postoperative hemorrhage	Study population		**RR 1.03** (0.07 to 16.34)	240 (1 RCT)[d]	⊕⊕⊕◯ MODERATE[a,b,c,e]	
	1 per 100[d]	**1 per 100** (0 to 13)[d]				

The paucity of information raised some concerns regarding the risk of selection bias. Baseline characteristics were well balanced
87% and 92% of tumor histology was high-grade serous in surgery arm and surgery plus HIPEC arm, respectively
This was an open label study
Authors stated that "The data from five patients who did not undergo cytoreductive surgery (one patient) or did not receive HIPEC as assigned (Four patients) were not included in the analysis of adverse events"
Low number of events

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Very low ○ Low ● Moderate ○ High ○ No included studies	see table of evidence	The overall quality of evidence was MODERATE: This was an open label study, even the oucome assessors was not blinded. The paucity of information raised some concerns regarding the risk of selection bias. Baseline characteristics were well balanced Low number of events for the safety outcome. For this reason we decided to downgrade the quality of evidence for imprecision
Values Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	no evidence found	La sopravvivenza e quindi la guarigione è l'endpoint primario del trattamento del tumore ovarico. Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici (os e rfs) votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ● Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know	See table of evidence above	Il vantaggio in sopravvivenza rapportato ad un relativamente basso rischio di complicanze associate alla procedura rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati a favore del trattamento integrato con CRS e HIPEC

Resources required How large are the resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large costs ● Moderate costs ○ Negligible costs and savings ○ Moderate savings ○ Large savings ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Considerato che il costo aggiuntivo della procedura rispetto al trattamento standard (CRS + CT) è rappresentato dall'infusione in ipertermia di farmaci citotossici standard (platino), il panel ritiene che i potenziali costi aggiuntivi della procedura di CRS e HIPEC siano moderati.
Certainty of evidence of required resources What is the certainty of the evidence of resource requirements (costs)?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ● No included studies	not applicable	
Cost effectiveness Does the cost-effectiveness of the intervention favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ● No included studies	not applicable	Non esistono al momento studi che abbiamo valutato il rapporto tra benefici attesi e risorse necessarie (costi)
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS

○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Al momento stante il numero limitato di centri ad alto volume operanti con il trattamento integrato di CRS e HIPEC, fa ritenere che l'accesso dei pazienti sia probabilmente ridotto sul territorio nazionale.
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Non sono disponibili dati di letteratura. Il panel tuttavia ipotizza una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di trattamento il cui l'endpoint primario (sopravvivenza) è ampiamente soddisfatto dai dati di letteratura.
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Al momento il panel ritiene che il trattamento di CRS e HIPEC sia ampiamente fattibile nei centri di riferimento in cui il trattamento viene praticato. Si auspica che l'oncologo medico ed il ginecologo oncologo possano selezionare ed indirizzare tutte le nuove pazienti con tale stadio di malattia e suscettibili di tale trattamento presso i centri ad alto volume dove tale trattamento è comune pratica clinica.

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	Small	**Trivial**		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	Very low	Low	**Moderate**	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	**Favors the intervention**	Varies	Don't know
RESOURCES REQUIRED	Large costs	**Moderate costs**	Negligible costs and savings	Moderate savings	Large savings	Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE OF REQUIRED RESOURCES	Very low	Low	Moderate	High			**No included studies**

COST EFFECTIVENESS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	**No included studies**
EQUITY	Reduced	**Probably reduced**	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	**Conditional recommendation for the intervention**	Strong recommendation for the intervention
○	○	●	○

CONCLUSIONS

Recommendation

Il trattamento di prima linea del carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC, dove via sia controllo di malattia dopo 3 cicli di chemioterapia standard, dovrebbe poter prevedere una CRS ottimale associata ad HIPEC da effettuarsi in centri di riferimento (ad alto volume) dove tale trattamento venga praticato di ruotine (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE).

Justification

Uno studio di fase 3 che ha randomizzato le pazienti a CT seguita da CRS con o senza HIPEC ha mostrato un ampio vantaggio di OS a favore del trattamento sperimentale (riduzione del rischio di morte del 33%) tale da raccomandarlo come trattamento di scelta per le pazienti con carcinoma sieroso ovarico di alto grado in stadio IIIC rispetto al trattamento standard (CT seguita da CRS). Sulla base di queste evidenze, e sulla base di effetti trascurabili sulla mortalità e la morbilità, il panel raccomanda tale trattamento come di scelta per queste pazienti. La condivisione di percorsi multidisciplinari, la standardizzazione della tecnica chirurgica e l'identificazione di centri ad alto volume sono cruciali per l'applicabilità su larga scala di tale procedura.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

QUESTION

Dovrebbe la citoriduzione con o senza HIPEC in associazione alla terapia sistemica vs. sola terapia sistemica essere usata per i pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio recidivato dopo almeno 1 anno dalla fine della chemioterapia adiuvante (malattia platino-sensibile)?	
POPULATION:	pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio recidivato dopo almeno 1 anno dalla fine della chemioterapia adiuvante (malattia platino-sensibile)
INTERVENTION:	la citoriduzione con o senza HIPEC in associazione alla terapia sistemica
COMPARISON:	sola terapia sistemica
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; 30-d mortality; Morbidity; Bleeding; Perforations; Start chemoterapy delayed; Infections; Renal insufficiency;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem Is the problem a priority?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	Epithelial ovarian carcinoma (EOC) is one of the most common gynecological malignancies, and is the fifth most frequent cause of death from cancer in women [1]. The majority of patients present with advanced-stage disease. Despite maximal effort of surgical care and platinum-based chemotherapy, approximately 70% of women diagnosed with advanced-stage cancer will suffer from disease recurrence [2]. Since rEOC is rarely cured, the goal of treatment is to extend disease-free survival and improve overall survival (OS). To achieve this goal, several modalities have been suggested. First, aggressive surgical cytoreduction is performed. This procedure includes peritoneal stripping, diaphragmatic resection, splenectomy, partial hepatectomy, and bowel resections, to achieve a “no residual tumor” end point [3]. Second, intraperitoneal chemotherapy should be attempted. In the front line setting, this procedure has been shown to have an advantage in progression-free survival (PFS) as well as in OS [4]. Third, intraperitoneal chemotherapy heating may improve tumor penetration, increase platinum adducts, and induce immune effects [5]. These three modalities were combined into a protocol of secondary cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for treatment of rEOC. Mulier et al. [6] have suggested that HIPEC with secondary cytoreduction for advanced-stage EOC has a “higher impact than that of initial cytoreduction.” Preliminary data from case-control studies showed that this procedure has promising effects in this specific setting [7–11]. Safra T. et al. J Surg Oncol 2014; 110:661-665	

Desirable Effects How substantial are the desirable anticipated effects?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Trivial ○ Small ○ Moderate ● Large ○ Varies ○ Don't know		Il panel ritiene che gli effetti desiderati attesi dal trattamento con HIPEC associato a citoriduzione ed in particolare riguardo la sopravvivenza globale e libera da progressione, siano iimportanti

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sola terapia sistemica	Risk with la citoriduzione con o senza HIPEC in associazione alla terapia sistemica				
Overall survival	Study population		**HR 0.45** (0.28	114 (1 observational	⊕◯◯◯ VERY	
	54 per 100	**30 per 100**				

		(20 to 46)	to 0.79)	study)	LOW[a,b]	
Progression free survival	Study population		**HR 0.36** (0.16 to 0.77)	114 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c]	
	0 per 100	**NaN per 100** (NaN to NaN)				
30-d mortality - not reported	-	-	-	-	-	
Morbidity - not reported	-	-	-	-	-	
Bleeding - not reported	-	-	-	-	-	
Perforations - not reported	-	-	-	-	-	
Start chemoterapy delayed - not reported	-	-	-	-	-	
Infections - not reported	-	-	-	-	-	
Renal insufficiency - not reported	-	-	-	-	-	

a. The quality of the included study was assessed by the Newcastle Ottawa scale for the case control studies and achieved 3 stars out of 4 for the Selection category: the case definition had not an indipendent validation; one star for the Comparability category and 3 stars for the Exposure category
b. The study population included both platinum sensitive or resistant disease. In the experimental group no patients was treated with systemic chemotherapy, for this reason we decided to downgrade the quality of the study for indirectness
c. We decided to downgrade the quality of the study for outcome selective reporting bias because of the number of events was not reported

Undesirable Effects
How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura siano di modesta entità in centri ad ampio volume di trattamento. Al contrario le tossicità attese potrebbero essere di moderata entità in centri secondari

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with sola terapia sistemica	Risk with la citoriduzione con o senza HIPEC in associazione alla terapia sistemica				
Overall survival	Study population		**HR 0.45** (0.28 to 0.79)	114 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	54 per 100	**30 per 100** (20 to 46)				
Progression free survival	Study population		**HR 0.36** (0.16 to 0.77)	114 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c]	
	0 per 100	**NaN per 100** (NaN to NaN)				
30-d mortality - not reported	-	-	-	-	-	
Morbidity - not reported	-	-	-	-	-	
Bleeding - not reported	-	-	-	-	-	
Perforations - not reported	-	-	-	-	-	
Start chemoterapy delayed - not reported	-	-	-	-	-	

Infections - not reported	-	-	-	-	-	
Renal insufficiency - not reported	-	-	-	-	-	

a. The quality of the included study was assessed by the Newcastle Ottawa scale for the case control studies and achieved 3 stars out of 4 for the Selection category: the case definition had not an indipendent validation; one star for the Comparability category and 3 stars for the Exposure category
b. The study population included both platinum sensitive or resistant disease. In the experimental group no patients was treated with systemic chemotherapy, for this reason we decided to downgrade the quality of the study for indirectness
c. We decided to downgrade the quality of the study for outcome selective reporting bias because of the number of events was not reported

Certainty of evidence
What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The overall quality of the evidence was judged VERY LOW. The quality of the evidence was downgraded for indirectness and imprecision	Le evidenze ottenute dalla letteratura di bassa qualità in quanto derivanti da casisitiche modeste e non da studi randomizzati. Gli studi in corso di fase 3 al momento non riportano ancora dati di sopravvivenza definitive. Dallo studio osservazionale riportato emerge comunque un apparente ampio vantaggio a favore della citoriduzione e HIPEC rispetto alla sola chemioterapia sistemica. Gli studi ongoing chiariranno inoltre se la chirurgia + HIPEC sarà superior alla chemioterapia standard associate a bevacizumab.

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important	No evidence found	

uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability		
Balance of effects Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ○ Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ● Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		La qualità delle evidenze, seppur di natura osservazionale, rende il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati probabilmente a favore del trattamento con citoriduzione + HIPEC.
Equity What would be the impact on health equity?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ● Probably reduced ○ Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	Il trattamento con citoriduzione e HIPEC qualora indicato probabilmente avrebbe un impatto in termini di equità
Acceptability Is the intervention acceptable to key stakeholders?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no	No evidence found	Il trattamento di citoriduzione e HIPEC qualora indicato sarebbe probabilmente accettato da tutte le parti

● Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know		interessate paziente compreso
Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ● Probably no ○ Probably yes ○ Yes ○ Varies ○ Don't know	No evidence found	Il trattamento con citoriduzione e HIPEC qualora indicato non sarebbe fattibile su ampia scala

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don't know
DESIRABLE EFFECTS	Trivial	Small	Moderate	**Large**		Varies	Don't know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don't know
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No included studies
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	Probably favors the comparison	Does not favor either the intervention	**Probably favors the intervention**	Favors the intervention	Varies	Don't know

			or the comparison				
EQUITY	Reduced	**Probably reduced**	Probably no impact	Probably increased	Increased	Varies	Don't know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don't know
FEASIBILITY	No	**Probably no**	Probably yes	Yes		Varies	Don't know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	○	●	○

CONCLUSIONS

Recommendation

La citoriduzione chirurgica associata ad HIPEC e terapia sistemica può essere raccomandata di routine nella pratica clinica nel carcinoma sieroso ovarico di alto grado platino sensibile (RACCOMANDAZIONE POSITIVA DEBOLE).

Justification

Il carcinoma sieroso ovarico di alto grado platino sensibile (recidivato dopo almeno 1 anno dal termine della chemioterapia adiuvante a base di platino) è una condizione in cui un ritrattamento con una combinazione a base di platino più eventuale bevacizumab, con o senza PARP inibitore di mantenimento, rappresenta lo standard attuale di cura. La citoriduzione secondaria con o senza HIPEC è controversa. Non ci sono studi prospettici randomizzati che hanno dimostrato un beneficio in termini di outcome con tale procedura in associazione alla sola terapia sistemica, ma più serie retrospettive hanno riportato un miglioramento della sopravvivenza in pazienti selezionati. Nonostante 2 studi di fase 3 siano in attesa di pubblicazione dei dati definitivi di sopravvivenza (DESKTOP III e GOG 213), i dati di natura osservazionale presenti in letteratura sembrano suggerire un vantaggio di sopravvivenza con un piccolo carico di effetti collaterali. Nonostante gli studi randomizzati vadano interpretati in funzione del braccio di controllo rispetto all'attuale standard (chemioterapia e bevacizumab) e della completezza della citoriduzione (R0), si può suggerire una raccomandazione positiva debole per l'aggiunta di citoruduzione e HIPEC alla sola terapia sistemica standard in pazienti con carcinoma sieroso ovarico G3 e recidiva platino sensibile, previa selezione del paziente e del centro esecutore del trattamento.

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s):
Date:
Question: La citoriduzione con o senza HIPEC in associazione alla terapia sistemica compared to sola terapia sistemica in pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio recidivato dopo almeno 1 anno dalla fine della chemioterapia adiuvante (malattia platino-sensibile)
Setting: inpatients
Bibliography: Safra t. et al. J Surg. Oncol. 2014; 110:661-665

Certainty assessment	№ of patients	Effect	Certainty	Importance

№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	la citoriduzione con o senza HIPEC in associazione alla terapia sistemica	sola terapia sistemica	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Overall survival												
1	observational studies	not serious [a]	not serious	serious [b]	not serious	none	6/27 (22.2%)	47/87 (54.0%)	**HR 0.45** (0.28 to 0.79)	**25 fewer per 100** (from 34 fewer to 8 fewer)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival												
1	observational studies	serious [a,c]	not serious	serious [b]	not serious	none	-/27	-/87	**HR 0.36** (0.16 to 0.77)	**-- per 100** (from -- to --)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
30-d mortality - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Morbidity - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Perforations - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Start chemoterapy delayed - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Renal insufficiency - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; **HR:** Hazard Ratio

Explanations

a. The quality of the included study was assessed by the Newcastle Ottawa scale for the case control studies and achieved 3 stars out of 4 for the Selection category: the case definition had not an independent validation; one star for the Comparability category and 3 stars for the Exposure category

b. The study population included both platinum sensitive or resistant disease. In the experimental group no patients was treated with systemic chemotherapy, for this reason we decided to downgrade the quality of the study for indirectness
c. We decided to downgrade the quality of the study for outcome selective reporting bias because of the number of events was not reported

QUESTION

Dovrebbe una chemioterapia sistemica adiuvante vs. nessun trattamento essere usata per pazienti con diagnosi di mesotelioma peritoneale sottoposti a CRS HIPEC?	
POPULATION:	pazienti con diagnosi di mesotelioma peritoneale sottoposti a CRS HIPEC
INTERVENTION:	una chemioterapia sistemica dopo l'intervento di citoriduzione in presenza di fattori prognostici sfavorevoli
COMPARISON:	nessun trattamento
MAIN OUTCOMES:	Overall survival; Progression free survival; 90-d postoperative mortality; Major morbidity (grade III-IV); Infections; Bleeding; Perforations; Start chemotherapy delayed;
SETTING:	inpatients
PERSPECTIVE:	
BACKGROUND:	
CONFLICT OF INTERESTS:	

ASSESSMENT

Problem

Is the problem a priority?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	[...] With fewer than two cases per million per year in industrialised countries, DMPM represents a quarter of all mesothelioma cases and is a highly aggressive disease [3e5]. Evolution of DMPM is almost exclusively locoregional and patients usually die from intestinal obstruction or terminal starvation [6]. Without dedicated treatment, death occurs within 6e12 months [7]. In contrast with pleural mesothelioma, systemic chemotherapy has not been shown to significantly improve patients' prognosis. [...] . For treatment with curative intent, systemic chemotherapy is commonly used in association with CRSHIPEC, either to downstage the disease or to consolidate the surgical result. However, there is no strong evidence whether systemic chemotherapy should be performed and when. Most of the reported	

data were extrapolated from studies performed in pleural mesotheliomas [5,10,19]. The few studies available in DMPM patients were done in non-operable patients without randomisation

Kepenekian V. et al. European journal of cancer 65 (2016) 69-79

Desirable Effects

How substantial are the desirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Trivial ○ Small ○ Moderate ○ Large ○ Varies ○ Don't know		**Il panel ritiene che gli effetti desiderati attesi dal trattamento sCT adiuvante ed in particolare riguardo la sopravvivenza globale elibera da progressione, siano insignificanti**

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with nessun trattamento	Risk with una chemioterapia sistemica dopo l'intervento di CRS HIPEC				
Overall survival (OS) follow up: median 61 months	Study population		**RR 0.97** (0.70 to 1.34)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	77 per 100	**75 per 100** (54 to 100)				
Progression free survival	Study population		**RR 1.00** (0.72 to 1.39)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	75 per 100	**75 per 100** (54 to 100)				
90-d postoperative mortality	Study population		**RR 0.75** (0.04 to 15.80)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c]	
	4 per 100	**3 per 100** (0 to 66)				
Major morbidity (grade III-IV)	Study population		**RR 1.11** (0.57 to 2.13)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	40 per 100	**44 per 100** (23 to 84)				
Infections - not reported	-	-	-	-	-	

Bleeding - not reported	-	-	-	-	-	
Perforations - not reported	-	-	-	-	-	
Start chemotherapy delayed - not reported	-	-	-	-	-	

a. The quality of the included study was assessed by the Newcastle -Ottawa scale for cohort studies. The study achieved 4 stars for the selection category, 1 star for the comparability item and 1 star for the Outcome category because of the lack of information about the outcome assessment and the adequacy of the follow-up of the cohorts
b. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.
c. 30-d postoperative mortality was not a study outcome and we decided to use 90-d postoperative mortality as a proxy and downgrade the quality of the evidence for imprecision.

Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Large ○ Moderate ● Small ○ Trivial ○ Varies ○ Don't know		**Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura (infezioni, emorragie, perforazioni, insufficienza renale e tossicità ematologica) siano di modesta entità**

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with nessun trattamento	Risk with una chemioterapia sistemica dopo l'intervento di CRS HIPEC				
Overall survival (OS)	Study population		**RR 0.97** (0.70 to 1.34)	64 (1 observational	⊕◯◯◯ VERY	
	77 per 100	**75 per 100**				

follow up: median 61 months		(54 to 100)		study)	LOW[a,b]	
Progression free survival	Study population		**RR 1.00** (0.72 to 1.39)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	75 per 100	**75 per 100** (54 to 100)				
90-d postoperative mortality	Study population		**RR 0.75** (0.04 to 15.80)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b,c]	
	4 per 100	**3 per 100** (0 to 66)				
Major morbidity (grade III-IV)	Study population		**RR 1.11** (0.57 to 2.13)	64 (1 observational study)	⊕◯◯◯ VERY LOW[a,b]	
	40 per 100	**44 per 100** (23 to 84)				
Infections - not reported	-	-	-	-	-	
Bleeding - not reported	-	-	-	-	-	
Perforations - not reported	-	-	-	-	-	
Start chemotherapy delayed - not reported	-	-	-	-	-	

a. The quality of the included study was assessed by the Newcastle -Ottawa scale for cohort studies. The study achieved 4 stars for the selection category, 1 star for the comparability item and 1 star for the Outcome category because of the lack of information about the outcome assessment and the adequacy of the follow-up of the cohorts
b. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.
c. 30-d postoperative mortality was not a study outcome and we decided to use 90-d postoperative mortality as a proxy and downgrade the quality of the evidence for imprecision.

Certainty of evidence

What is the overall certainty of the evidence of effects?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
● Very low ○ Low ○ Moderate ○ High ○ No included studies	The overall quality of evidence was considered VERY LOW because of the imprecision of the results indirectness	Vi sono pochi studi e solo osservazionali orientati a definire l'impatto delle strategie di chemioterapia sistemica perioperatoria sulla sopravvivenza e sugli esiti postoperatori nei pazienti con DMPM trattati con intento curativo con CRS-HIPEC. Utilizzando un database multi istituzionale (la rete francese RENAPE) Kepenekian et al. hanno valutato 126 pazienti con DMPM sono stati sottoposti a CRS-HIPEC dal 1991 al 2014 e distinti in gruppi a seconda del timing in cui la sCT è stata somministrata. Un gruppo di pazienti non ha ricevuto sCT. La qualità globale dell'evidenza è stata considerata molto bassa in quanto lo studio è osservazionale e i risultati sono indiretti in quanto non vi è stata una comparazione di gruppi che risponda al quesito. Tuttavia dallo studio non emerge una differenza di sopravvivenza statisticamente significativa nei due gruppi trattati o meno ricevuto sCT adiuvante dopo CRS HIPEC.

Values

Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Important uncertainty or variability ○ Possibly important uncertainty or variability ○ Probably no important uncertainty or variability ● No important uncertainty or variability	no evidence found	

Balance of effects

Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Favors the comparison ● Probably favors the comparison ○ Does not favor either the intervention or the comparison ○ Probably favors the intervention ○ Favors the intervention ○ Varies ○ Don't know		La paucità dei risultati attesi dalla sCT adiuvante pur considerando i limitati effetti indesiderati derivanti dal trattamento, rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati probabilmente a favore dell'astensione dal trattamento stesso.

Equity

What would be the impact on health equity?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ Reduced ○ Probably reduced ● Probably no impact ○ Probably increased ○ Increased ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Il trattamento sCt adiuvante qualora indicato probabilmente non avrebbe alcun impatto in termini di equità

Acceptability

Is the intervention acceptable to key stakeholders?

JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Il trattamento sCt adiuvante qualora indicato sarebbe accettato da tutte le parti interessate paziente compreso

Feasibility Is the intervention feasible to implement?		
JUDGEMENT	RESEARCH EVIDENCE	ADDITIONAL CONSIDERATIONS
○ No ○ Probably no ○ Probably yes ● Yes ○ Varies ○ Don't know	no evidence found	Il trattamento sCt adiuvante qualora indicato sarebbe fattibile

SUMMARY OF JUDGEMENTS

	JUDGEMENT						
PROBLEM	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don' know
DESIRABLE EFFECTS	**Trivial**	Small	Moderate	Large		Varies	Don' know
UNDESIRABLE EFFECTS	Large	Moderate	**Small**	Trivial		Varies	Don' know
CERTAINTY OF EVIDENCE	**Very low**	Low	Moderate	High			No includ studie
VALUES	Important uncertainty or variability	Possibly important uncertainty or variability	Probably no important uncertainty or variability	**No important uncertainty or variability**			
BALANCE OF EFFECTS	Favors the comparison	**Probably favors the comparison**	Does not favor either the intervention or the comparison	Probably favors the intervention	Favors the intervention	Varies	Don' know
EQUITY	Reduced	Probably reduced	**Probably no impact**	Probably increased	Increased	Varies	Don' know
ACCEPTABILITY	No	Probably no	**Probably yes**	Yes		Varies	Don' know
FEASIBILITY	No	Probably no	Probably yes	**Yes**		Varies	Don' know

TYPE OF RECOMMENDATION

Strong recommendation against the intervention	Conditional recommendation against the intervention	Conditional recommendation for the intervention	Strong recommendation for the intervention
○	●	○	○

CONCLUSIONS

Recommendation

La chemioterapia siatemica adiuvante nei pazienti con mesotelioma Peritoneale Maligno e sottoposti a CRS HIPEC non dovrebbe essere raccomandata di routine nella pratica clinica (RACCOMANDAZIONE NEGATIVA DEBOLE).

Justification

Il mesotelioma peritoneale maligno diffuso (DMPM) è una malattia grave con evoluzione prevalentemente locoregionale. La Chirurgia citoriduttiva (CRS) associata alla Chemio Ipertermia intraperitoneale (HIPEC) è il trattamento riportato con la sopravvivenza più lunga e pertanto raccomandato.Vi sono pochi studi e solo osservazionali orientati a definire l'impatto delle strategie di chemioterapia sistemica perioperatoria sulla sopravvivenza e sugli esiti postoperatori nei pazienti con DMPM trattati con intento curativo con CRS-HIPEC.
Utilizzando un database multi istituzionale (la rete francese RENAPE) Kepenekian et al. hanno valutato 126 pazienti con DMPM sono stati sottoposti a CRS-HIPEC dal 1991 al 2014. La popolazione divisa in quattro gruppi comparabili per quanto riguarda i dati clinicopatologici e i principali fattori prognostici del DMPM in base al trattamento perioperatorio: solo chemioterapia neoadiuvante (NA), solo chemioterapia adiuvante (ADJ), perioperatoria chemioterapia (PO) e nessuna chemioterapia prima o dopo CRS-HIPEC (NoC). Deraco et al. hanno analizzato retrospettivamente i dati del database istituzionale presso l'NCI di Milano. Il gruppo di studio comprendeva 116 pazienti con DMPM trattati con CRS e HIPEC da agosto 1995 a ottobre 2011. Un totale di 60 casi sono stati sottoposti a TC preoperatoria (NA), 30 sottoposti a TC postoperatoria (ADJ)e 26 non ha ricevuto trattamenti di chemioterapia (NoC). Per entrambi gli studi non è stata identificata alcuna differenza di sopravvivenza statisticamente significativa nei due gruppi che hanno o meno ricevuto sCT adiuvante dopo CRS HIPEC.
Da sottolineare tuttavia che in alcuni sottogruppi di pazienti con Mesotelioma Peritoneale, presentano caratteristiche clinico patologiche che maggiormente espongono a progressione di malattia. In tali casi il trattamento sCT adiuvante potrebbe essere preso in considerazione dopo attenta valutazione multidisciplinare. Hanno prognosi peggiore i pazienti presentano una o più delle seguenti condizioni: elevato indice proliferativo (Ki67>10%), Citoriduzione Chirurgica Incompleta (cc-1),elevato PCI (>30), positività linfonodale (N+).

Subgroup considerations

Implementation considerations

Monitoring and evaluation

Research priorities

Author(s): MC
Date: September 2019
Question: Una chemioterapia sistemica dopo l'intervento di citoriduzione compared to nessun trattamento in pazienti con diagnosi di mesotelioma peritoneale sottoposti a CRS HIPEC
Setting: inpatients
Bibliography: Kepenekien V. et al. European journal of Cancer 65 (2016) 69-79

Certainty assessment							№ of patients		Effect			
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	una chemioterapia sistemica dopo l'intervento di citoriduzione in presenza di fattori prognostici sfavorevoli (cc=1, N+, Ki67>10%, PCI>30)	nessun trattamento	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)	Certainty	Importance
Overall survival (follow up: median 61 months)												
1	observational studies	not serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	12/16 (75.0%)	37/48 (77.1%)	**RR 0.97** (0.70 to 1.34)	**2 fewer per 100** (from 23 fewer to 26 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Progression free survival												
1	observational studies	not serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	12/16 (75.0%)	36/48 (75.0%)	**RR 1.00** (0.72 to 1.39)	**0 fewer per 100** (from 21 fewer to 29 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
90-d postoperative mortality												
1	observational studies	not serious [a]	not serious	not serious	very serious [b,c]	none	0/16 (0.0%)	2/48 (4.2%)	**RR 0.75** (0.04 to 15.80)	**1 fewer per 100** (from 4 fewer to 62 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL

Major morbidity (grade III-IV)												
1	observational studies	not serious [a]	not serious	not serious	serious [b]	none	7/16 (43.8%)	19/48 (39.6%)	**RR 1.11** (0.57 to 2.13)	**4 more per 100** (from 17 fewer to 45 more)	⊕◯◯◯ VERY LOW	CRITICAL
Infections - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Bleeding - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Perforations - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL
Start chemotherapy delayed - not reported												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRITICAL

CI: Confidence interval; **RR:** Risk ratio

Explanations

a. The quality of the included study was assessed by the Newcastle -Ottawa scale for cohort studies. The study achieved 4 stars for the selection category, 1 star for the comparability item and 1 star for the Outcome category because of the lack of information about the outcome assessment and the adequacy of the follow-up of the cohorts

b. According to the GRADE Handbook, we decided to downgrade the quality of evidences for imprecision, as the 95% confidence interval around the difference in effect between intervention and control included 1. The 95% CI fails to exclude harm.

c. 30-d postoperative mortality was not a study outcome and we decided to use 90-d postoperative mortality as a proxy and downgrade the quality of the evidence for imprecision.

Appendice 2: Flow degli studi

Quesito 1

((((((("Mesothelioma"[Mesh])) AND "Peritoneal Neoplasms"[Mesh])) OR "peritoneal mesothelioma"[Title/Abstract])) AND (((((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR “Cytoreduction Surgical Procedure”[Title/Abstract] OR “Debulking Surgical Procedures”[Title/Abstract] OR “Cytoreductive Surgery”[Title/Abstract]))) OR (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR (("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))))) AND (((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))

Quesito 2

((((((("Pseudomyxoma Peritonei"[Mesh]) AND "Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "Pseudomyxoma Peritonei"[Title/Abstract])) AND (("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR “Cytoreduction Surgical Procedure”[Title/Abstract] OR “Debulking Surgical Procedures”[Title/Abstract] OR “Cytoreductive Surgery”[Title/Abstract]))) AND (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) AND (("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract])))) AND (((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh])))

Quesito 3

(((((("Ovarian Neoplasms"[Mesh]) OR ("ovarian neoplasms"[Title/Abstract] OR "ovarian cancer"[Title/Abstract]))) AND ("stageIIIC"[Title/Abstract] OR advanced[Title/Abstract] OR inoperable[Title/Abstract]))) AND (((((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR “Cytoreduction Surgical Procedure”[Title/Abstract] OR “Debulking Surgical Procedures”[Title/Abstract] OR “Cytoreductive Surgery”[Title/Abstract]))) OR (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR "Induction Chemotherapy"[Mesh])))
AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Quesito 4

((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR "colorectal neoplasms"[Title/Abstract])) AND (("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR metastasis[Title/Abstract])) AND (("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "Peritoneal Neoplasms"[Title/Abstract]))) AND (((((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR “Cytoreduction Surgical

Procedure”[Title/Abstract] OR “Debulking Surgical Procedures”[Title/Abstract] OR “Cytoreductive Surgery”[Title/Abstract]))) OR (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR (("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))))) AND (((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))

Quesito 5

(((((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("gastric adenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "gastric cancer"[Title/Abstract] OR "gastric neoplasms"[Title/Abstract]))) AND (("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "Peritoneal Neoplasms"[Title/Abstract])) AND (("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR metastasis[Title/Abstract])))) AND ((((((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR “Cytoreduction Surgical Procedure”[Title/Abstract] OR “Debulking Surgical Procedures”[Title/Abstract] OR “Cytoreductive Surgery”[Title/Abstract]))) OR (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR (("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract])))) AND ((((((((("Randomized Controlled Trial" [Publication Type]) OR "Clinical Trial" [Publication Type]) OR "drug therapy" [Subheading])) OR ((randomized[Title/Abstract] OR randomised[Title/Abstract] OR placebo[Title/Abstract] OR randomly[Title/Abstract] OR trial[Title/Abstract] OR groups OR)))) NOT ((("Animals"[Mesh]) NOT "Animals"[Mesh]) AND "Humans"[Mesh]))))))