

**LA PERITONECTOMIA CON CHEMIOIPERTERMIA INTRAPERITONEALE (HIPEC)  
NEL TRATTAMENTO DELLA CARCINOSI PERITONEALE DIFFUSA DA  
CARCINOMA OVARICO**

Angelo Di Giorgio<sup>1</sup>, Simone Sibio<sup>2</sup>, Fabio Accarpio<sup>2</sup>, Daniele Biacchi<sup>2</sup>, Anna Maria Baccheschi<sup>2</sup>,  
Sergio Gazzanelli<sup>3</sup>, Marisa Di Seri<sup>4</sup>, Paolo Sammartino<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dipartimento di Chirurgia “Pietro Valdoni”, Università di Roma “La Sapienza”- Azienda Policlinico Umberto I – Fondazione Eleonora Lorillard Spencer Cenci, Roma – Italia

<sup>2</sup> Dipartimento di Chirurgia “Pietro Valdoni”, Università di Roma “La Sapienza”- Azienda Policlinico Umberto I, Roma – Italia

<sup>3</sup> Dipartimento di Anestesiologia e Terapia intensiva – Università di Roma “La Sapienza” – Azienda Policlinico Umberto I, Roma – Italia

<sup>4</sup> dipartimento di Medicina Sperimentale – Università di Roma “La Sapienza” – Azienda Policlinico Umberto I, Roma - Italia

## **INTRODUZIONE**

La carcinosi peritoneale rappresenta un frequente quadro di diffusione neoplastica nelle pazienti affette da carcinoma ovarico primitivo o recidivo. Nonostante i recenti progressi dei protocolli terapeutici e la generale chemiosensibilità di queste neoplasie, che ha recentemente condotto ad un miglioramento delle percentuali di sopravvivenza a cinque anni <sup>1,2</sup>, la percentuale di pazienti che vanno incontro ad una recidiva entro i cinque anni rimane elevata e la prognosi a lungo termine delle pazienti con malattia localmente avanzata insoddisfacente<sup>3,4</sup>. Nonostante le buone risposte iniziali alla terapia standard (citoriduzione + chemioterapia adiuvante con platino e taxolo)<sup>3,5,6</sup>, circa metà delle pazienti presenta una recidiva entro i cinque anni e raramente una sopravvivenza libera da malattia superiore ai 18 mesi<sup>4,7-10</sup>. E' noto dalla letteratura come la sopravvivenza sia

inversamente proporzionale alla massa neoplastica residua dopo l'intervento e come il grado di citoriduzione ottenuta sia il fattore prognostico principale<sup>11-15</sup>. Ciononostante, dubbi permangono riguardo la strategia da attuare nel trattamento di quelle condizioni di carcinosi peritoneale diffusa, con evidenza, cioè, di malattia macroscopica sia nei quadranti superiori che inferiori dell'addome<sup>16-19</sup>.

Le procedure di peritonectomia (citoriduzione massimale) con chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) secondo i criteri stabiliti da Sugarbaker<sup>20,21</sup> per le carcinosi di origine non ovarica hanno permesso di ottenere sopravvivenze di rilievo a fronte di morbilità e mortalità accettabili<sup>22-28</sup>. Tali procedure solo più recentemente sono state estese anche alle carcinosi di origine ovarica, con risultati contrastanti tra le varie casistiche<sup>29-37</sup>.

Le questioni che tuttora rimangono aperte riguardano la selezione delle pazienti candidate all'intervento (primarie o recidive), l'estensione della carcinosi ed i criteri per la sua valutazione, la scelta del protocollo di chemioipertermia e la tecnica chirurgica. Questo studio analizza la nostra esperienza nel trattamento delle pazienti affette da carcinosi peritoneale diffusa da carcinoma ovarico primitivo o recidivo attraverso tecniche di peritonectomia con chemioipertermia, con particolare riferimento ai criteri di selezione, alle tecniche chirurgiche ed ai risultati immediati ed a distanza.

## **PAZIENTI E METODI**

Il nostro studio, prospettico non randomizzato unicentrico di fase II ha preso in considerazione pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato primitivo o recidivo con evidenza di carcinosi peritoneale diffusa (stadio IIIc-IV F.I.G.O.) tra il Novembre 2000 e Giugno 2008. I criteri di inclusione sono stati l'età inferiore a 75 anni, la diagnosi istologica o citologica, PS 0-2 (WHO)<sup>38</sup>, funzionalità epatica, renale e midollare nella norma, malattia giudicata resecabile alla TC, consenso informato. Sono state escluse le pazienti con diffusione extraperitoneale della malattia, con altre localizzazioni neoplastiche ove si eccettui il carcinoma mammario, malattia considerata irresecabile alla TC, presenza di comorbilità severa. Il trattamento chirurgico è stato finalizzato al massimo

debulking possibile e seguito dalla chemioipertermia intraperitoneale e dalla chemioterapia sistemica adiuvante laddove possibile per le condizioni della paziente. La valutazione della carcinosi peritoneale è stata effettuata intraoperativamente mediante il Peritoneal cancer index (PCI)<sup>39</sup>. L'entità del debulking è stata di volta in volta mirata ad eliminare tutta la malattia macroscopicamente visibile attraverso resezioni multi viscerali, l'asportazione del peritoneo totale o parziale e la distruzione in loco di impianti. Nelle citoriduzioni primarie, il trattamento chirurgico ha compreso di principio l'isteroannessetomia, appendicectomia, omentectomia completa, resezione retto sigmoidea in blocco con i genitali interni, peritonectomia pelvica e parietale al di sotto della linea ombelicale trasversa e linfadenectomia pelvica e para-aortica. Nelle citoriduzioni secondarie l'entità delle exeresi è stata in rapporto alla diffusione di malattia ed all'esigenza di radicalità valutata di volta in volta. Il risultato chirurgico è stato classificato mediante il CC-score secondo Sugarbaker: CC0: nessuna evidenza di malattia residua, CC1: malattia residua di dimensioni inferiori a 2,5mm; CC2: malattia residua di dimensioni comprese tra 2,5 mm e 2,5 cm; CC3: malattia residua di dimensioni maggiori di 2,5cm<sup>40</sup>.

Alla fine dell'intervento, dopo la chiusura della laparotomia ed il posizionamento dei drenaggi, è stata effettuata, in anestesia generale, la chemio ipertermia intraperitoneale, monitorando i parametri emodinamici e la temperatura attraverso sonde poste sui drenaggi stessi e a livello esofageo. Per il trattamento è stata utilizzata una soluzione di cisplatino 75 mg/mq veicolata attraverso una apparecchiatura dedicata (EXIPER euromedical) ed infusa alla velocità di 500 ml/min per 60 minuti ad una temperatura di 43°C, cambiando periodicamente il decubito del paziente in modo tale da favorire una completa circolazione del farmaco. La tossicità da cisplatino è stata valutata attraverso la scala WHO<sup>38</sup> e la morbidità in quattro livelli. Il follow up ha previsto una TC, una PET e il dosaggio dei marcatori tumorali ogni sei mesi. Dal punto di vista statistico, le differenze tra gruppi sono state valutate mediante il test chi-quadrato; le curve di sopravvivenza sono state ottenute con il metodo di Kaplan Meier e le differenze tra curve valutate mediante log-rank test. L'analisi multivariata tra i vari fattori prognostici è stata valutata attraverso il metodo di Cox.

## RISULTATI

Nel nostro studio sono state arruolate complessivamente 55 pazienti. L'età media è stata di 60.6 anni (range 32-75). 27 sono state sottoposte a citoriduzione primaria e 28 secondaria. Il Ca125 medio era pari a 577,4 mU/l (range 20-6800). Il 29,1% delle pazienti era occlusa o subocclusa ed il 56,4% presentava ascite (Tab.I). Il PCI medio è stato 15,1 (range 6-35); le 55 pazienti sono state sottoposte in totale a 349 procedure chirurgiche (media 6,4 per pz., range 4-10). In 50 pazienti (90,9%) la citoriduzione ottenuta è stata ottimale (CC0 o CC1), mentre in 5 (9,1%) è stato lasciato un residuo macroscopico (CC2 o CC3). Tutte le pazienti con PCI inferiore o uguale a 15 hanno ottenuto una citoriduzione ottimale, mentre ciò è stato possibile nell' 80% delle pazienti con PCI>15 (chi square test  $p<0.0002$ ) (tab.II). La tabella III riassume i parametri principali riguardanti l'intervento chirurgico. 53 pazienti sono state sottoposte ad HIPEC mentre le due rimanenti, in cui ciò non è stato possibile per l'instabilità emodinamica a fine intervento, sono state sottoposte a chemioterapia intraperitoneale isotermica per 5 giorni. Non si sono avute reazioni avverse all'ipertermia, mentre la tossicità da cisplatino si è manifestata in due pazienti, rispettivamente di grado I e II, risolte entrambe con terapia medica. Il 56,4% delle pazienti non ha presentato complicanze, il 28,1% complicanze lievi ed il 20% complicanze che hanno richiesto il reintervento, una procedura interventistica o il ricovero in terapia intensiva.

La mortalità operatoria è stata del 5,5%, dovuta ad embolia polmonare nel periodo postoperatorio in due pazienti e ad insufficienza cardiaca in una'altra.

Il 53,8% delle pazienti è tuttora vivo e libero da malattia, il 9,6% è vivo con recidiva di malattia in trattamento, il 30,7% è deceduto per causa della malattia ed il 5,8% è deceduto per cause non correlate alla malattia. La sopravvivenza media è stata di 28,2 mesi, la mediana di 23,5. La sopravvivenza media libera da malattia è stata 27,4 mesi, mediana 20 mesi. La sopravvivenza generale a cinque anni è del 18,6% (fig.1). L'analisi univariata ha evidenziato il CC score e l'età come i due fattori prognosticamente più importanti ( $p<0.02$  e  $<0.01$  rispettivamente) (fig.2,3).

L'analisi multivariata, condotta con metodo di Cox sulle variabili citoriduzione primaria o

secondaria, CC score, stato linfonodale, PCI ed età ha messo in evidenza il CC score come unico fattore prognostico in grado di influenzare indipendentemente la sopravvivenza (Tab.IV).

## **DISCUSSIONE**

I nostri risultati basati sull'analisi di 55 casi consecutivamente trattati per carcinosi peritoneale da carcinoma ovarico primario o recidivo hanno dimostrato come una citoriduzione massimale basata su procedure di peritonectomia e integrata dalla perfusione chemioterapica ipertermica intraperitoneale (HIPEC) sia in grado di fornire risultati di rilievo. In particolare, la nostra ricerca sottolinea come tale approccio chirurgico garantisca risultati sovrapponibili sia per le citoriduzioni primarie che per le secondarie. Fino a questo momento quest'approccio è stato riservato principalmente ai pazienti con carcinosi recidive, in quanto è stato considerato esclusivamente come un trattamento di salvataggio in pazienti con malattia ricorrente e resistenti alla terapia.

Ciononostante, in accordo con altri, considerando l'alta incidenza di recidive locali dopo trattamento standard per le forme di carcinoma ovarico avanzato e i buoni risultati che le procedure di peritonectomia associate ad HIPEC hanno ottenuto sia nelle nostre che in altre esperienze, riteniamo di poter affermare che questo approccio chirurgico può essere considerato un trattamento di prima linea per pazienti selezionati con carcinoma ovarico avanzato e che presentino una carcinosi peritoneale diffusa all'esordio. Andando ad analizzare i criteri di selezione (età, PS, comorbidità ed estensione di malattia), riteniamo in accordo con altri autori che pazienti con più di 75 anni di età e con PS compromesso o una co-morbidità di rilievo debbano generalmente essere considerati esclusi da questo tipo di trattamento. Purtroppo, al momento non esistono sicuri criteri desumibili dalla diagnostica di imaging in grado di selezionare i pazienti da candidare a questo tipo di interventi sulla base dell'estensione della malattia intraddominale. In linea di massima mancano criteri radiologici certi per poter escludere con precisione un paziente, sulla base di una presunta irresecabilità chirurgica; da taluni autori viene sottolineata la possibilità in futuro di poter contare su parametri biologici come il profilo genetico. Nella nostra esperienza, al contrario di molti autori, nella valutazione dell'estensione di malattia e della predittività della resecabilità chirurgica non

abbiamo mai utilizzato la laparoscopia diagnostica in quanto, al di là delle difficoltà tecniche della sua esecuzione in pazienti con carcinosi peritoneale diffusa, riteniamo che possa selezionare esclusivamente i pazienti con minori problematiche tecniche, escludendo però dalla possibilità chirurgica una quota parte di malati nei quali una attenta esplorazione permetterebbe comunque una citoriduzione soddisfacente. Benchè la maggioranza dei nostri pazienti presentasse un notevole coinvolgimento peritoneale (PCI medio 15,1), nel 90,1% di essi è stato possibile ottenere una citoriduzione soddisfacente (CC0-CC1) con una percentuale di citoriduzione completa (CC0) del 67,2%. L'entità della citoriduzione da noi ottenuta si colloca tra le più alte della letteratura, in pazienti sia con carcinoma ovarico primario avanzato che recidivo, trattati sia con tecnica standard che con peritonectomia ed HIPEC. La nostra esperienza suggerisce altresì che benché un PCI inferiore a 15 rappresenti un fattore determinante nell'ottenere una citoriduzione ottimale, un PCI superiore non preclude l'ottenimento di risultati di citoriduzione soddisfacente (TAB.II). A nostro avviso, tale dato è in accordo con quanto osservato da Eisenkop nel carcinoma ovarico riguardo la prognosi, che sembra maggiormente legata all'entità della citoriduzione ottenuta e molto meno influenzata dall'estensione iniziale di malattia. Per quanto concerne le problematiche di tecnica chirurgica riteniamo di poter contribuire con la nostra esperienza all'analisi di alcuni punti specifici per le carcinosi ovariche. Durante la peritonectomia pelvica, condotta secondo la tecnica di Sugarbaker, e che prevede l'exeresi in blocco dell'apparato riproduttivo femminile, della pouch del Douglas e del retto, in tutti i casi effettuiamo la peritonectomia parietale sino all'ombelicale trasversa; per molte ragioni raramente ricostruiamo la continuità intestinale con il moncone rettale. In primo luogo perché molti nostri pazienti si presentano in fase sub-occlusiva e non potendo effettuare una adeguata preparazione intestinale, cerchiamo di limitare il più possibile l'incidenza delle complicanze in pazienti che già devono essere sottoposti ad un trattamento chirurgico molto aggressivo. In secondo luogo, dal momento che la pelvi è la principale sede di recidiva preferiamo optare per una colostomia terminale in fossa iliaca sinistra e posporre la ricostruzione della continuità intestinale ad un successivo intervento di second look. Nella maggioranza dei casi

attendiamo sei mesi dopo il trattamento sistemico post-peritonectomia prima di sottoporre il paziente ad un intervento di ricanalizzazione. In 17 pazienti della nostra serie il coinvolgimento massivo di tutto il grosso intestino ha condizionato un intervento di colectomia totale; peraltro in qualche caso siamo riusciti a mantenere una piccola parte della metà sinistra del colon trasverso, la flessura splenica ed una porzione di colon discendente in modo da rendere migliore la qualità di vita della paziente. Un'importante problematica di questa chirurgia è la strategia da adottare nel trattamento del piccolo intestino. Il numero delle resezioni e l'estensione di queste necessitano di una particolare attenzione per limitare il danno funzionale ed allo stesso tempo garantire una adeguata citoriduzione. I tratti di ileo meno coinvolti nella carcinosi sono generalmente trattati in situ con l'asportazione dei singoli impianti attraverso varie tecnologie che prevedono l'adozione del laser ad argon, l'elettrovaporizzazione o tecnologie di radiofrequenza (Tissue Link BPS 6.0; Salient Surgical Technologies Dover NH). In molti casi la diffusione neoplastica condiziona l'estensione di procedure di citoriduzione ai quadranti superiori dell'addome ed in tutti i casi una completa omentectomia con asportazione dell'intera arcata gastroepiploica. In tutti i pazienti che abbiamo operato per recidiva e che erano stati sottoposti ad una prima procedura chirurgica in altra sede, la laparotomia ha dimostrato carcinosi nei residui omentali. I criteri che condizionano la splenectomia in questi pazienti non sono a tutt'oggi standardizzati. Nella nostra esperienza, a parte i pazienti in cui era evidente un coinvolgimento diretto della milza da parte della malattia, noi abbiamo proceduto alla splenectomia in tutti i casi in cui impianti macroscopici interessavano il legamento gastro-splenico. In queste condizioni è possibile la presenza di linfonodi metastatici all'ilo splenico, come risulta dalla nostra esperienza (21%). In accordo con altri, la presenza di metastasi epatiche non sia di per sé un criterio sufficiente a controindicare un intervento di citoriduzione. Nella nostra serie una paziente sottoposta a citoriduzione secondaria, una lobectomia epatica sinistra ha permesso di ottenere una sorprendente sopravvivenza, essendo la paziente viva e libera da malattia dopo 95 mesi. Nelle nostre pazienti la linfadenectomia pelvica e para-aortica è stata effettuata routinariamente in tutti i casi sottoposti a citoriduzione primaria ed in molti sottoposti a

citoriduzione secondaria. L'analisi della sede dei linfonodi metastatici ha nondimeno dimostrato come una diffusione peritoneale della malattia favorisca un coinvolgimento delle stazioni linfonodali molto al di là delle sedi regionali di drenaggio linfatico (meso ileale, ilo splenico, radice dell'arteria mesenterica inferiore). Considerando le numerose procedure chirurgiche per ogni paziente (media 6,3), la lunghezza della procedura chirurgica + HIPEC (media 522 minuti), la percentuale di complicanze maggiori e di mortalità operatoria è rimasta contenuta e nell'ambito di quanto descritto in letteratura per queste procedure (TAB.III). La più frequente complicanza è stata la fistola enterica determinata dall'ampio numero di resezioni intestinali richieste, dall'assottigliamento della parete intestinale durante le manovre di distruzione degli impianti e dalla applicazione dell'HIPEC con metodo chiuso al termine dell'intervento chirurgico e quindi dopo l'effettuazione delle anastomosi. Tre pazienti sono decedute nel decorso post-operatorio, due per massiva embolia polmonare ed una per insufficienza cardiaca. La maggioranza delle nostre pazienti ha avuto un lungo decorso post-operatorio (circa 20 giorni) e questa è risultata correlata all'entità del debulking chirurgico; al contrario, il tempo relativamente ridotto di permanenza in terapia intensiva fa fede dell'applicazione di criteri di selezione adeguati e di tecniche chirurgiche ed anestesologiche specifiche. Va sottolineata l'importanza di avere un team operatorio affiatato e che abbia superato la fatale curva di apprendimento. Tutti gli interventi della nostra serie sono stati effettuati da un solo chirurgo (A.D.) coadiuvato dallo stesso staff chirurgico ed anestesologico. Quando analizziamo i nostri risultati a lungo termine l'analisi della sopravvivenza dimostra che la prognosi a cinque anni valutata secondo il metodo di Kaplan-meier è pari al 18,6%, simile a quella di molti ricercatori che hanno trattato pazienti analoghi con la medesima estensione di malattia e con le medesime tecniche di citoriduzione ed HIPEC. Analizzando infatti i nostri dati e quelli riportati in letteratura osserviamo che i nostri pazienti presentavano uno dei più alti valori di PCI (media 15,1 range 6-35), mentre gli autori che hanno riferito sopravvivenze maggiori delle nostre hanno considerato malati con stadi inferiori al IIIc o non hanno fatto riferimento alla metodica utilizzata per classificare la carcinosi.

Gli indicatori prognostici valutati nella nostra analisi univariata hanno dimostrato come la sopravvivenza sia correlata al grado di citoreduzione ottenuta ed all'età della paziente. L'analisi multivariata (modello di COX) effettuata valutando il CC score e l'età della paziente insieme ad altri fattori prognostici come lo stato linfonodale, il PCI e la citoreduzione primaria o secondaria ha identificato il CC score come l'unico fattore prognostico indipendente in grado di influenzare significativamente la prognosi. Tale significatività non è stata ottenuta per l'età né per il tipo di citoreduzione praticata (primaria o secondaria). Infatti i pazienti sottoposti a citoreduzione secondaria per recidiva si sono comportati dal punto di vista prognostico come quelli trattati in prima istanza, dal momento che abbiamo ottenuto nei due gruppi le stesse percentuali di citoreduzione ottimale.

## **CONCLUSIONI**

In conclusione possiamo affermare che le procedure di peritonectomia associate all'HIPEC sono in grado di garantire soddisfacenti risultati a distanza in pazienti con carcinoma peritoneale diffuso da carcinoma ovarico e tali procedure appaiono indicate sia per le citoreduzioni primarie che per le secondarie. L'entità di citoreduzione ottenuta è rilevante e la morbilità e mortalità sono contenute. Il ruolo di una chemioterapia sistemica neoadiuvante nelle citoreduzioni primarie può rimanere oggetto di ulteriori studi.

## BIBLIOGRAFIA

1. Piccart MJ, Floquet A, Scarfone G, et al. Intraperitoneal cisplatin versus no further treatment: 8-year results of EORTC 55875, a randomized phase III study in ovarian cancer patients with a pathologically complete remission after platinum-based intravenous chemotherapy. *Int J Gynecol Cancer*. 2003 Nov-Dec;13 Suppl 2:196-203.
2. Jemal A, Murray T, Samuels A, et al. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin*. 2003 Jan-Feb;53(1):5-26.
3. 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.
4. Karlan BY, Markman MA, Eifel PJ: Ovarian cancer peritoneal carcinoma and fallopian tube carcinoma. DE Vita, Hellman, Rosenberg: *Cancer: Principles and practice of oncology*. Ed. Lippincott Williams and Wilkins 7<sup>th</sup> edition 2005.
5. Conte PF, Gadducci A, Cianci C, et al. Second-line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer*. 2001;11 Suppl 1:52-6. Review.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Diaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol Rep*. 2005 Nov;7(6):451-8. Review.
10. 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. Epub 2006 Dec 1.
11. Surgical resections of tumour bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *NCI monogr*. 1975;42:101-4.
12. Hacker NF, Berek JS, Lagasse LD, et al. Primary cytoreductive surgery for epithelial ovarian cancer. *Obstet Gynecol*. 1983 Apr;61(4):413-20.
13. Hoskins WJ, McGuire WP, Brady MF, et al. 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 Apr;170(4):974-9; discussion 979-80.
14. 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.
15. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol*. 2002 Mar 1;20(5):1248-59.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.

20. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995 Jan;221(1):29-42.
21. Vasquez V de L, Sugarbaker PH. Total anterior parietal peritonectomy. *J Surg Oncol*. 2003 Aug;83(4):261-3.
22. Sugarbaker PM, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 727-731.
23. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, 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 Aug 15;22(16):3284-92.
24. Giovanella BC, Stehlin JS, Morgan AC, et al. Selective lethal effect of supranormal temperatures on human neoplastic cells. *Cancer Res* 1976; 36: 3944-50.
25. Los G, Van Vugt MJ, Pinedo HM, et al. Response of peritoneal solid tumours after intraperitoneal chemohyperthermia treatment with cisplatin or carboplatin. *Br J Cancer* 1994; 69: 235-241.
26. Akaboshi M, Tanaka Y, Kawai K, et al. Effect of hyperthermia on the number of platinum atoms binding to DNA of HeLa cells treated with 195 mPt-radiolabelled cis-diamminedichloroplatinum(II). *Int J Radiat Biol* 1994; 66:215-20.
27. Van der Vaart PJ, Van der Vange N, Zoetmulder FA, 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; 34:148-154.
28. Herman TS, Teicher BA, Cathcart KN, et al. Effect of hyperthermia on cis-diamminedichloroplatinum(II) (rhodamine 123) 2 [tetrachloroplatinum (II)] in human squamous cell carcinoma line and a cis-diamminedichloroplatinum(II)- resistant subline. *Cancer Res* 1988; 48:5101-5.
29. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer*. 2004 Jan-Feb;14(1):35-41.
30. Zanon C, Clara R, Chiappino I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg*. 2004 Oct;28(10):1040-5.
31. Piso P, Dahlke MH, Loss M, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2004 Jun 28;2(1):21.
32. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005; 90:51-58.
33. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Sep 15;94(4):316-24.
34. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, 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 Aug;32(6):671-5.
35. Cotte E, Glemen O, Mohamed F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for chemoresistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007; 31:1813-1820.
36. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol* 2007; 105:90-96.
37. 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; May 12.

38. World Health Organization: WHO handbook for reporting results of cancer treatment. World health organization Geneva 1979.
39. Jacquet P, Sugarbaker PH: Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal Carcinomatosis. Sugarbaker PH editor "Peritoneal carcinomatosis: principles of management" – BOSTON, Kluwer Academic Publishers 1996 p. 359-74.
40. Sugarbaker PH editor "Peritoneal carcinomatosis: principles of management" – BOSTON, Kluwer Academic Publishers 1996.

**TAB.I: Caratteristiche delle pazienti**

<b>Variabili</b>	
	Media
Età:	60.6 (32-75)
Citoriduzione:	No. (%)
primaria:	27 (49,1)
secondaria:	28 (50,9)
Precedenti chemioterapie:	No. (%)
no:	22
si:	23
neoadjuvante	6
adiuvante	27
Performance status (WHO)	No. (%)
0	24 (43,6)
1	15 (27,2)
2	16 (29,2)
Occlusione Intestinale:	No. (%)
assente	39 (70,9)
presente	16 (29,1)
Ascite:	No. (%)
assente	24 (43,6)
presente	31 (56,4)
Comorbidità:	No. (%)
Assente	42 (76,4)
Presente	13 (23,6)
Ca125 (U/ml):	Media
	577,4 (20-6800)

**TAB. II: PCI e CC score**

<b>CC score</b>	<b>PCI≤15 No. casi (%)</b>	<b>PCI &gt;15 No. casi (%)</b>
0	27 (93,1)	10 (38,5)
1	2 (6,9)	11 (42,3)
2	0	3 (11,6)
3	0	2 (7,7)
<b>Totale</b>	<b>29</b>	<b>26</b>

**PCI medio: 15,1 (6-35); Chi-square test: p = 0.0002**

**TAB. III** Risultati chirurgici

Durata dell'intervento min	522 (180-780)		
primarie	506 (300-780)		
secondarie	477 (180-720)		
Perdita ematica ml	1499 (100-4900)		
primarie	1662 (600-4900)		
secondarie	1353 (100-3100)		
Trasfusioni sangue unità	3.5 (0-8)		
Trasfusioni Plasma unità	5.2 (2-10)		
Terapia intensiva ore	49.3 (0-480)		
<b>Morbilità:</b>	<b>No. (%)</b>	<b>Complicanze (No.)</b>	<b>Trattamento</b>
Grado 1	31 (56,4)		
Grado 2	10 (18,1)	Versamento pleurico (4) Infezione ferita (4) TIA (2)	
Grado 3	11 (20)	Fistola intestinale (4) Emorragia endoperitoneale(3) Eventratio addominale (1) Fistola urinaria (1) I.M.A (2)	chirurgia chirurgia chirurgia radiologia interventistica terapia intensiva
Grado 4	3 (5,5)	Embolia polmonare(2) Insufficienza cardiac (1)	
Degenza post-operatoria giorni	21,5 (8-93)		
primarie	23.6 (9-90)		
secondarie	20.8 (8-93)		

**TAB.IV: Modello di Cox**

<b>Variabile</b>	<b>Devianza (Chi-Square)</b>	<b>P-value</b>
<b>Citoriduzione Primaria / Secondaria</b>	2.7150	n.s.
<b>CC score</b>	<b>7.2289</b>	<b>0.0072</b>
<b>Stato linfonodale</b>	2.9063	n.s.
<b>Peritoneal Cancer Index</b>	2.2495	n.s.
<b>Età</b>	3.4791	n.s.

Fig. 1 Sopravvivenza globale a 5 anni

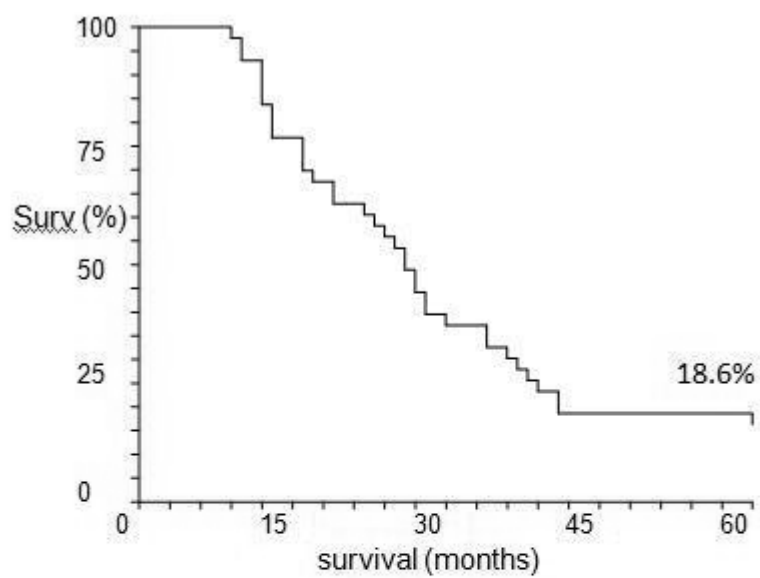


Fig. 2 Sopravvivenza e CC score

FIGURE 2

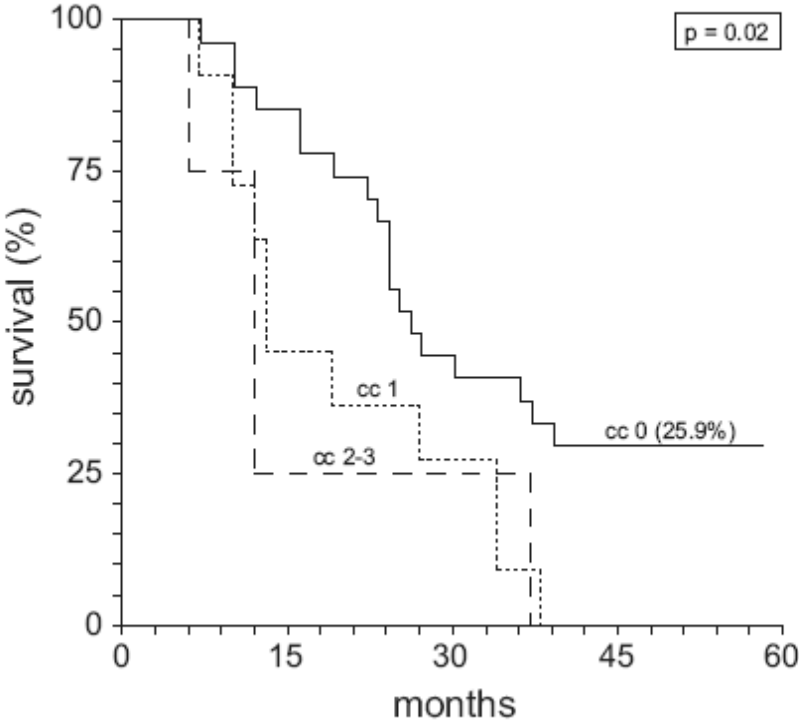


Fig.3 : sopravvivenza ed età

