

Chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica nel trattamento dell'ascite maligna. Case report

L. GRAZIOSI, W. BUGIANTELLA, E. CAVAZZONI, A. DONINI

RIASSUNTO: Chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica nel trattamento dell'ascite maligna. Case report.

L. GRAZIOSI, W. BUGIANTELLA, E. CAVAZZONI, A. DONINI

L'ascite maligna è una condizione patologica invalidante secondaria a diverse neoplasie addominali o extra-addominali e rappresenta una difficile sfida terapeutica. Diverse opzioni di trattamento, sia medico che chirurgico, sono state proposte, ma molte di esse non si sono dimostrate efficaci, portando a una risoluzione della sintomatologia solo parziale e temporanea. La chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica può rappresentare una valida strategia terapeutica per il trattamento dell'ascite maligna nei pazienti in cui le terapie mediche non hanno ottenuto risultati soddisfacenti e/o in cui lo shunt peritoneo-venoso è controindicato.

Una donna di 49 anni, affetta da ascite maligna secondaria a localizzazione peritoneale di mesotelioma pleurico, è stata sottoposta a chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica (cisplatino 25 mg/m²/L e doxorubicina 7 mg/m²/L), in seguito al fallimento della terapia medica. È stata documentata una importante e duratura riduzione dell'ascite e della sintomatologia addominale fino all'exitus, avvenuto a 11 mesi dal trattamento, per embolia polmonare massiva.

La chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica può dunque rappresentare una buona opzione terapeutica per il trattamento palliativo dell'ascite maligna in quei pazienti in cui non è possibile eseguire un intervento chirurgico citoreducente e nei casi di fallimento della terapia medica nel controllo della sintomatologia addominale. Tuttavia la letteratura a riguardo è ancora scarsa e sono necessari ulteriori studi per standardizzare il dosaggio dei farmaci chemioterapici e i parametri di perfusione.

SUMMARY: Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic perfusion in palliation of malignant ascites. Case report.

L. GRAZIOSI, W. BUGIANTELLA, E. CAVAZZONI, A. DONINI

Malignant ascites is a pathological condition, due to several abdominal and extra-abdominal neoplasms, representing a difficult challenge in treatment. Different medical and surgical options have been proposed, but none of them have shown efficacy, leading only to partial and temporary relief of symptoms. Laparoscopic intraperitoneal chemotherapy may be a valid therapeutic option in patients in whom medical therapies have failed and peritoneovenous shunting is contraindicated.

A 49-years old woman with malignant ascites, secondary to peritoneal localization of right pleural mesothelioma, underwent, after failure of medical therapy, laparoscopic intraperitoneal chemotherapy (with Cisplatin 25 mg/m²/L and Doxorubicin 7 mg/m²/L).

An important and lasting reduction of ascites and abdominal symptoms was documented till the exitus, due to pulmonary embolism after 11 months.

Laparoscopic intraperitoneal chemotherapy may be a good therapeutic option to palliate malignant ascites in patient not eligible for a radical cytoreductive treatment, but further investigations are needed to standardize dosage and perfusion procedure.

KEY WORDS: Ascite maligna - Chemioipertermia - Laparoscopia - Chirurgia.
Malignant ascites - Hyperthermic chemotherapy - Laparoscopy - Surgery.

Introduzione

L'ascite neoplastica rappresenta il 10% di tutti i casi di ascite. Le neoplasie che più frequentemente causano ascite sono quelle dell'ovaio, dell'endometrio, del co-

lon-retto, del pancreas, del peritoneo e della mammella (1). L'accumulo di liquido nella cavità peritoneale, che determina aumento della pressione intra-addominale e perdita di proteine, è responsabile del quadro sintomatologico caratterizzato da dolore e tensione addominale, dispnea, malnutrizione e nausea.

Le opzioni terapeutiche attualmente disponibili per il trattamento dell'ascite maligna sono rappresentate dalla paracentesi, dalla terapia diuretica e dallo shunt peritoneo-venoso, che vengono impiegate per palliare i sintomi nei pazienti con ridotta aspettativa di vita (2). La paracentesi è una procedura non invasiva che compor-

ta comunque una importante deplezione non solo di liquidi ma anche di proteine, ed è gravata dal rischio di complicanze, quali ipotensione infezioni, sanguinamento e danni agli organi intra-addominali. I diuretici danno un beneficio, spesso nel breve periodo, solo in una piccola percentuale di pazienti affetti da ascite maligna (3). Lo shunt peritoneo-venoso dà ottimi risultati solo nei pazienti con ascite maligna da neoplasia della mammella e dell'ovaio, ma non in quella da tumori gastrointestinali, ed è inoltre gravato da una alta percentuale di complicanze e mortalità (4).

Il *management* dell'ascite maligna non è quindi ancora chiaro e mancano linee-guida a riguardo (5). Solo recentemente due studi retrospettivi hanno descritto l'impiego della chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica come trattamento dell'ascite maligna nei pazienti non candidati a terapia chirurgica con chemioipertermia intraperitoneale associata; essi riportano una risposta al trattamento nel 100% dei casi (6).

Sebbene siano necessari studi randomizzati, la chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica rappresenta al momento una promettente opzione terapeutica per l'ascite maligna in pazienti selezionati.

In questo articolo presentiamo un caso di ascite maligna da mesotelioma pleurico trattata con successo con chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica.

Caso clinico

Una donna di 49 anni è giunta alla nostra osservazione nel gennaio 2007 per ascite invalidante da localizzazione peritoneale di mesotelioma pleurico destro, diagnosticato nel luglio 2003 e trattato con decorticazione pleurica e successiva chemioterapia adiuvante con carboplatino e pemetrexed. Nel settembre 2006, in seguito a ripresa della malattia pleurica e abbondante versamento ascitico, la paziente aveva iniziato trattamento chemioterapico con gencitabina e diuretico (furosemide 25 mg/die), sostituito dopo due mesi con canrenoato di potassio (25 mg/die) ed acido etacrinico (25 mg/die). Nello stesso periodo l'esame ^{18}F FDG-PET-TC metteva in evidenza progressione della malattia neoplastica con captazione metabolica a livello del fegato e della pleura destra, infiltrazione della parete toracica, oltre all'abbondante versamento ascitico (Fig. 1).

Il trattamento medico e le ripetute paracentesi si dimostravano inefficaci nel controllo della distensione addominale e della conseguente dispnea, fino al verificarsi nel gennaio 2007 di un episodio di crisi dispnoica acuta, ipocaliemia e alcalosi mista, che necessitava del ricovero. In seguito ad attenta valutazione multidisciplinare la paziente è stata indirizzata alla procedura chirurgica di chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica. La paziente presentava al momento del trattamento un Karnofsky *performance status* del 70% e malnutrizione modesta.

L'intervento chirurgico ha avuto inizio posizionando la paziente supina con arti inferiori e superiori addotti. Le sonde per il monitoraggio delle temperature sono state posizionate in esofago e nei cavi ascellari. Lo pneumoperitoneo è stato indotto mediante trocar di Hasson, introdotto in fianco sinistro per la presenza di cicatrice in regione sottocostale destra, esito di pregresso intervento di colecistectomia. L'esplorazione della cavità addominale, dopo drenaggio dell'ascite, mostrava la presenza di multipli noduli neoplastici a li-

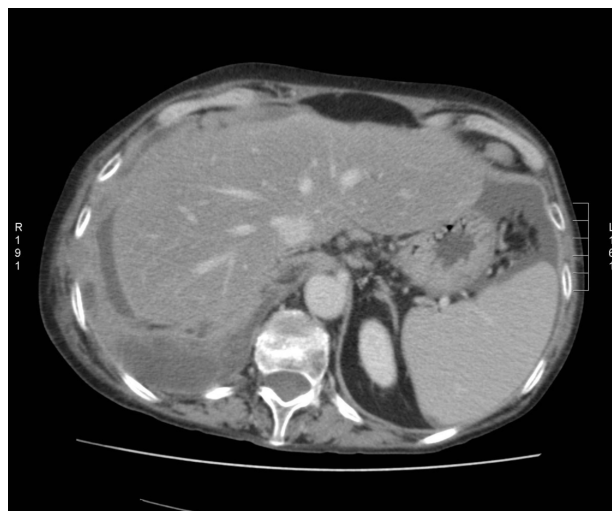


Fig. 1 - La TC pre-operatoria mostra versamento ascitico periepatico e perisplenico.

vello della cupola diaframmatica epatica, del piccolo intestino e del peritoneo parietale. Successivamente sono stati introdotti quattro trocar da 10 mm, rispettivamente in ipocondrio e fossa iliaca bilateralmente, e attraverso di essi quattro drenaggi tubulari del diametro di 32 Fr. I due drenaggi di ingresso sono stati posizionati a livello dello spazio sottodiaframmatico destro e tra le anse intestinali, mentre i due drenaggi di aspirazione sono stati posizionati a livello dello spazio sottodiaframmatico sinistro e nella pelvi. Dopo aver assicurato alla cute i drenaggi e aver rimosso il trocar di Hasson, suturandone la sede di incisione e inserendo una sonda per il monitoraggio della temperatura intra-addominale, i drenaggi di ingresso e quelli di uscita sono stati collegati al circuito della macchina per la chemioipertermia (Performer LTR, Rand, Mirandola, Italia), riempita con soluzione di destrosio al 5% e settata ad una temperatura di 44°C e ad un flusso di 800 ml/min. Una volta raggiunta la temperatura di 42°C i chemioterapici sono stati aggiunti al circuito alle seguenti dosi: cisplatino 25 mg/m²/L e doxorubicina 7 mg/m²/L (8). La perfusione è stata mantenuta per 60 minuti ad una temperatura corporea compresa tra 42°C e 43°C, monitorizzando continuamente il flusso del perfusato e la temperatura delle diverse sonde. La temperatura esofagea non ha superato mai i 38,5°C. Una più omogenea distribuzione del chemioterapico è stata ottenuta basculando continuamente il tavolo operatorio durante la perfusione e clamping selettivamente uno dei due drenaggi di ingresso o di uscita. Al termine della perfusione la cavità addominale è stata lavata con 1,5 litri di soluzione fisiologica ed ispezionata per verificare eventuali sedi di sanguinamento o lesioni agli organi avvenute durante la procedura.

Nel decorso post-operatorio, in terapia intensiva per le prime 24 ore, la paziente in prima giornata ha presentato iponatremia di grado 4 (120 mEq/l) corretta con infusione di soluzione ipertonica. Ha quindi iniziato a rialimentarsi in seconda giornata e i drenaggi sono stati rimossi in quarta giornata. È stata dimessa in settima giornata post-operatoria, in buone condizioni cliniche, senza la necessità di terapia diuretica.

La TC a un mese dalla procedura ha documentato risposta completa al trattamento, confermata dalla completa remissione della sintomatologia addominale e respiratoria (Fig. 2). Il miglioramento delle condizioni cliniche generali hanno permesso alla paziente di iniziare chemioterapia di terza linea. L'exitus è avvenuto undici mesi dopo la dimissione, per embolia polmonare massiva da trombosi venosa profonda.



Fig. 2 - La TC post-operatoria (chemioipertermia laparoscopica), eseguita a un mese, mostra assenza di versamento ascitico.

Discussione e conclusioni

L'ascite maligna è una condizione patologica altamente invalidante la cui terapia è ancora oggi dibattuta ma tende comunque ad essere individualizzata. Per palliare la sintomatologia possono essere adottati diversi trattamenti, sia medici che chirurgici, che hanno però dimostrato scarsi risultati.

La chemioipertermia intraperitoneale laparoscopica rappresenta una nuova valida opzione nei pazienti affetti da ascite maligna in cui i trattamenti medici hanno fallito nel controllare la sintomatologia e/o lo shunt peri-

toneo-venoso è controindicato. Il contatto diretto del chemioterapico con la neoplasia e l'elevata temperatura di perfusione assicurano la massima azione citotossica del farmaco (9). Il principale vantaggio di questa tecnica rispetto alla chemioipertermia intraperitoneale "aperta" è dato dalla minore invasività, che assicura al paziente una più rapida ripresa post-operatoria.

I farmaci e i dosaggi da noi impiegati sono gli stessi proposti da Derapo et al. (8) per il trattamento del mesotelioma peritoneale mediante chirurgia citoreduktiva e chemioipertermia intraoperatoria. In assenza di evidenze scientifiche a riguardo, è ragionevole ipotizzare che anche nel trattamento dell'ascite maligna da mesotelioma pleurico metastatico, mediante chemioipertermia intraoperatoria, i farmaci più efficaci siano il cisplatino e la doxorubicina.

Il meccanismo d'azione di questa procedura sull'ascite maligna non è tuttavia ancora chiaro. Sia Garofalo et al. (6) che Facchiano et al. (11) hanno ipotizzato che l'azione sinergica della ipertermia e della chemioterapia intraperitoneale determini la formazione di uno strato di fibrina che ostacola la diffusione di liquidi dai capillari alla cavità intraperitoneale. Un ruolo importante inoltre potrebbe svolto dall'aumento della pressione intra-addominale, che faciliterebbe una maggiore penetrazione del chemioterapico attraverso il tessuto neoplastico (11).

Sono necessari comunque ulteriori studi randomizzati che dimostrino la superiorità della chemioipertermia intraoperatoria laparoscopica nel trattamento dell'ascite maligna rispetto alle altre terapie proposte, e indichino quale siano i chemioterapici e i dosaggi più efficaci.

Bibliografia

1. Runyon BA. Care of patients with ascites. *N Engl J Med* 1994; 330(5):337-42.
2. Becker G, Galandi D, Blum HE. Malignant ascites: systematic review and guideline for treatment. *Eur J Cancer* 2006; 42(5):589-97.
3. Lee CW, Bociek G, Faught W. A survey of practice in management of malignant ascites. *J Pain Symptom Manage* 1998; 16(2):96-101.
4. Adam RA, Adam YG. Malignant ascites: past, present, and future. *J Am Coll Surg* 2004; 198(6):999-1011.
5. Smith EM, Jayson GC. The current and future management of malignant ascites. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2003; 15(2):59-72.
6. Garofalo A, Valle M, Garcia J, Sugarbaker PH. Laparoscopic intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for palliation of debilitating malignant ascites. *Eur J Surg Oncol* 2006; 32(6):682-5.
7. Elias D, Liberale G, Manganas D, et al. [Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis]. *Ann Chir* 2004; 129(9):530-3.
8. Deraco M, Casali P, Inglese MG, et al. Peritoneal mesothelioma treated by induction chemotherapy, cytoreductive surgery, and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *J Surg Oncol* 2003; 83(3):147-53.
9. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am* 2001; 10(4):915-33, XI.
10. Facchiano E, Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Castel B, Flamant Y, Coffin B, Msika S. Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for the treatment of malignant ascites secondary to unresectable peritoneal carcinomatosis from advanced gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2008 Feb;34(2):154-8. Epub 2007 Jul 20.
11. Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration. *Anticancer Drugs* 1996; 7(5):596-603.