

PROGRAMMA

Ore 14.00

Registrazione partecipanti

Ore 14.30

Apertura dei lavori:

Paolo Cappellini – Laura Falchi

Ore 15.00

G.O.M. ginecologico: percorso clinico e terapeutico del tumore dell'ovaio

Roberto Lucchetti

Ore 15.30

Approccio alla carcinosi peritoneale

Ida Camperchioli

Ore 16.00

Carcinosi ovarica. Stato dell'arte

Myriam Perrone

Ore 16.30

Gestione e pratica clinica in ASF:

Moderatori: Alfio Frizzi – Paola Del Carlo

Marco Giusti, Laura Falchi Ginecologia

Francesca Martella Oncologia

Andrea Bellacci Chirurgia generale

Ore 17.30

Discussione

Ore 18.00

Paolo Cappellini – Laura Falchi

Take-home messages e chiusura dei lavori.

Test di apprendimento

Faculty

Andrea Bellacci

Chirurgia Generale – ASF - Firenze

Ida Camperchioli

Chirurgia Generale Policlinico Tor Vergata - Roma

Paolo Cappellini

Chirurgia Generale – ASF - Firenze

Paola Del Carlo

Ginecologia – ASF - Firenze

Laura Falchi

Ginecologia – ASF - Firenze

Alfio Frizzi

Ginecologia – ASF - Firenze

Marco Giusti

Ginecologia – ASF - Firenze

Roberto Lucchetti

Ginecologia – ASF - Firenze

Francesca Martella

Oncologia – ASF - Firenze

Anna Myriam Perrone

Ginecologia Oncologica

Policlinico Sant'Orsola – Malpighi Bologna

Segreteria Scientifica:

Paolo Cappellini, Laura Falchi,
Giuditta Spagni, Marco Rigamonti

Segreteria Organizzativa:

Dipartimento Chirurgico

Dipartimento Materno – Infantile

segreteria.dipchirurgico@asf.toscana.it

Tel. 349.5514294



Aggiornamento professionale

Carcinosi peritoneale Focus ovaio



Venerdì 17 Aprile 2015

Aggiornamento rivolto ai Medici Chirurghi
dell'Azienda Sanitaria di Firenze, Ginecologi,
Chirurghi Generali e Oncologi

Aula Muntoni

Ospedale San Giovanni di Dio
Via di Torre Galli, 3 - Firenze

PRESENTAZIONE

Il tumore dell'ovaio esordisce nella maggioranza dei casi in stadi avanzati di malattia e la carcinosi peritoneale rappresenta il quadro più eclatante della diffusione locoregionale.

La complessità della patologia impone la necessità di offrire un approccio multidisciplinare disease oriented con stretta collaborazione tra i vari specialisti sia nella fase diagnostica che terapeutica e la costituzione dei GOM aziendali fa sì che nell'ambito della patologia neoplastica si possano definire dei percorsi comuni che hanno l'obiettivo di razionalizzare ed uniformare l'assistenza e la cura del paziente oncologico

La giornata di aggiornamento vuole contribuire a sviluppare "l'approccio terapeutico multidisciplinare" riflettendo su percorsi comuni aziendali per la cura della paziente con tumore ovarico.

Condizione clinico-patologica caratterizzata da diffusione neoplastica, variamente estesa, al foglietto mesoteliale peritoneale

Quadro di evoluzione regionale comune a tumori diversi

TABLE I. The Incidence of Peritoneal Surface Malignancies

	Worldwide incidence (new cases/year)	% Peritoneal dissemination ^a	Expected incidence of peritoneal carcinomatosis (new cases/year)
Primary PSM^b			
Primary peritoneal carcinoma	20,000	100	20,000
Peritoneal mesothelioma	2,000	100	2,000
Desmoplastic small round cell tumor	100	100	100
Secondary PSM^c			
Colorectal cancer ^d	1,023,152	15	153,472
Gastric cancer	933,937	40	373,574
Ovarian cancer	204,499	60	122,699
Pancreatic cancer	232,306	25	58,076
Total			709,941

PSM, peritoneal surface malignancies.

^aPeritoneal dissemination at diagnosis and at disease recurrence.

^bIncidence estimation from literature reports.

^cIncidence report from: Global cancer statistics 2002, GLOBOCAN (http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN_frame.htm).

^dIncluding appendiceal cancers and pseudomyxoma peritonei.

[J Surg Oncol](#). 2009

Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future.

[Nissan A](#)¹, [Stojadinovic A](#), [Garofalo A](#), [Esquivel J](#), [Piso P](#).



LUCCHETTI
ROBERTO

Aggiornamento professionale
Carcinosi peritoneale

Azienda Sanitaria Firenze

Aggiornamento professionale

Carcinosi peritoneale Focus ovaio

Firenze, 17 aprile 2015



GOM GINECOLOGICO: PERCORSO CLINICO E TERAPEUTICO DEL TUMORE DELL'OVAIO

Dr. Roberto LUCCHETTI

Coordinatore GOM Ginecologico AS Firenze

SOS Ginecologia e Ostetricia

Ospedale del Mugello



Firenze, 17 aprile 2015





EPIDEMIOLOGIA



CARCINOMA DELL'OVAIO

- 30 % dei carcinomi dell'apparato genitale femminile
- 4° causa di morte per malignità nella donna
- picco di incidenza tra 50 e 70 anni
- 80 % dei casi donne > 50 anni
- rischio stimato nel corso della vita 1:74
- incidenza 17 nuovi casi su 100.000 per anno
- prevalenza 2 %



FATTORI DI RISCHIO ED ETIOLOGIA



CARCINOMA DELL'OVAIO

- Genetici familiari
- Ormonali
- Ambientali



FATTORI DI RISCHIO ED ETIOLOGIA



CARCINOMA DELL'OVAIO

Genetici familiari (5 – 10 %)

- **storia familiare** (aumento del rischio di 3,6 volte)
- **sindromi genetiche con associazione**

carcinoma della mammella (BRCA1/BRCA2)

tumori cerebrali (mutazione di PTEN – sdr di Cowden)

nevi multipli (mutazione di PTC – sdr di Gorlin)

carcinoma del colon, endometrio, mammella (sdr di Lynch 2)



FATTORI DI RISCHIO ED ETIOLOGIA



CARCINOMA DELL'OVAIO

Ormonali

- **riduzione del rischio**

multiparità, allattamento al seno, uso contraccettivi ormonali

- **aumento del rischio**

sterilità, HRT in menopausa (?), induttori dell'ovulazione (?)



FATTORI DI RISCHIO ED ETIOLOGIA



CARCINOMA DELL'OVAIO

Ambientali

- asbesto
- talco
- abuso di alcol
- dieta ricca di grassi - obesità



ISTOPATOLOGIA



TUMORE EPITELIALE MALIGNO DELL'OVAIO PRIMITIVO (WHO)

- sieroso
- endometriode
- a cellule chiare
- mucinoso
- a cellule transizionali (Brenner)
- tumore epiteliale misto
- indifferenziato
- non classificato



STADIAZIONE (FIGO)

I Tumore limitato alle ovaie

- IA Tumore limitato ad un ovaio; assenza di cellule maligne nell'ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula integra
- IB Tumore limitato ad entrambe le ovaie; assenza di cellule maligne nell'ascite. Assenza di tumore sulla superficie esterna; capsula integra
- IC^a Tumore allo stadio IA o IB, ma con tumore sulla superficie di una od entrambe le ovaie o rottura della capsula o presenza di cellule maligne nell'ascite o lavaggio peritoneale positivo



STADIAZIONE (FIGO)

II	Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie, con diffusione pelvica
IIA	Diffusione e/o metastasi <u>all'utero e/o alle tube</u>
IIB	Diffusione ad <u>altri tessuti pelvici</u>
IIC ^a	Tumore allo stadio IIA o IIB: tumore sulla superficie di una o entrambe le ovaie o rottura della capsula o presenza di cellule maligne nell'ascite o lavaggio peritoneale positivo



STADIAZIONE (FIGO)

- III** Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie, con diffusione peritoneale extra-pelvica istologicamente documentata e/o linfonodi retroperitoneali od inguinali positivi. Metastasi epatiche superficiali. Tumore limitato alla pelvi, ma con diffusione istologicamente documentata al piccolo intestino od all'omento
- IIIA** Tumore apparentemente limitato alla pelvi, con linfonodi negativi, ma con diffusione microscopica istologicamente documentata alle superfici addominali peritoneali o diffusione istologicamente documentata al piccolo intestino o al mesentere
- IIIB** Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie, con impianti istologicamente documentati sulle superfici addominali peritoneali di diametro < 2 cm; linfonodi negativi
- IIIC** Metastasi peritoneali extrapelviche di diametro > 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi



STADIAZIONE (FIGO)

IV Tumore esteso ad una od entrambe le ovaie con metastasi a distanza. Citologia positiva del versamento pleurico. Metastasi epatiche intraparenchimali

** Allo scopo di valutarne l'impatto sulla prognosi, sarebbe utile sapere se la rottura della capsula è stata spontanea o causata dal chirurgo e se le cellule maligne sono state repertate nel lavaggio peritoneale o nell'ascite*



FATTORI PROGNOSTICI



CARCINOMA DELL'OVAIO

Sopravvivenza globale a 5 anni per stadio

I	70 – 90 %
II	50 – 60 %
III	20 – 40 %
IV	10 %



FATTORI PROGNOSTICI



CARCINOMA DELL'OVAIO

Stadi iniziali

- grading
- sottostadio (rottura della capsula)
- età
- istotipo (a cell. chiare, indifferenziato)
- crescita extracapsulare
- CA 125



FATTORI PROGNOSTICI



CARCINOMA DELL'OVAIO

Stadi iniziali

- **PAZIENTI A BASSO RISCHIO**

IA - IB G1 - 2 sv 5 anni > 90%

- **PAZIENTI AD ALTO RISCHIO**

IA - IB G3 sv 5 anni 50-60%

IC - II

cell. chiare



FATTORI PROGNOSTICI



CARCINOMA DELL'OVAIO

Stadi avanzati

- istotipo mucinoso
- istotipo a cell. chiare
- residuo di malattia dopo chirurgia primaria
- CA 125 dopo chirurgia primaria o in corso di CT I linea
- carcinoma ovarico non ereditario



MODELLO PATOGENETICO DUALISTICO



- TIPO I** BASSO GRADO
POCO SINTOMATICO
ENDOMETRIODE, MUCINOSO, CELL. CHIARE, T. DI BRENNER MALIGNO
RELATIVA STABILITÀ GENETICA
RARA MUTAZIONE P53
PIÙ FREQUENTE IN STADIO INIZIALE ALLA DIAGNOSI
- TIPO II** ALTO GRADO
SIEROSO, ENDOMETRIODE, INDIFFERENZIATO, CARCINOSARCOMA
COMPORTAMENTO BIOLOGICO MOLTO AGGRESSIVO
INSTABILITÀ GENETICA
FREQUENTE MUTAZIONE P53
PIÙ FREQUENTE IN STADIO AVANZATO ALLA DIAGNOSI



FATTORI PROGNOSTICI



ATTUALMENTE CI SONO POCHE CIRCOSTANZE NELLE QUALI LA CONOSCENZA DI UN FATTORE PROGNOSTICO GUIDA LA TERAPIA

LA CARATTERIZZAZIONE DI MARCATORI TUMORALI PREDITTIVI DI RISPOSTA POTREBBE ESSERE FONDAMENTALE PER SELEZIONARE TRATTAMENTI MODULATI E MIRATI



DIAGNOSTICA

Sintomi

SINTOMI

Tumore confinato all'ovaio

sintomi assenti o sfumati → difficile diagnosi precoce

Malattia avanzata

sintomi frequenti

dolore addomino-pelvico

alterazioni dell'alvo

disturbi urinari

astenia, nausea, anoressia

distensione addominale (ascite/massa)

sintomi respiratori (m. sopradiaframmatica)

linfadenomegalie inguinali, ascellari, sopraclaverari



DIAGNOSTICA

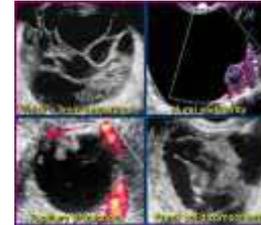


CLINICO-STRUMENTALE

- VISITA
- **ECOGRAFIA TA E TV**
- TC ADDOME/TORACE CON MDC
- RX TORACE
- RM CON MDC
- EGDS / RSCS



DIAGNOSTICA



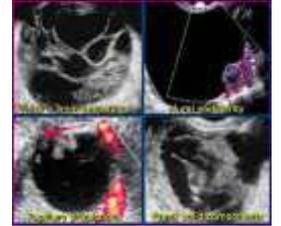
DIAGNOSI DI MASSA ANNESSIALE NELLA PRATICA CLINICA

- ecografia: metodica diagnostica principale
- classificazioni morfologiche: aumentano l'accuratezza diagnostica dell' ecografia
- score system: per calcolare il rischio di malignità
- immagine ecografica di incerto significato: valutazione da parte di ecografista esperto o RM se radiologo esperto
- classificazione IOTA: buona accuratezza diagnostica, in corso studi per la valutazione da parte di ecografisti con esperienza limitata

(Timmerman D et al Ultrasound Obstet Gynecol, 2010)



DIAGNOSTICA ECOGRAFICA

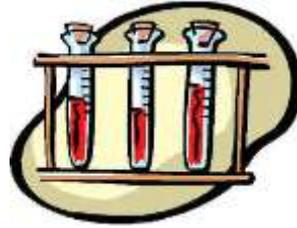


CLASSIFICAZIONE IOTA (International Ovarian Tumor Analysis)

- Contenuto cistico
- Papille e/o parti solide
- Regolarità dei contorni esterni
- Regolarità della parete interna
- Setti
- Classificazione morfologica
- Vascolarizzazione
- Reperti descrittivi aggiuntivi (cono d'ombra, ascite, ...)



DIAGNOSTICA



CA 125

Stadio I

- elevato solo nel 50 % dei casi

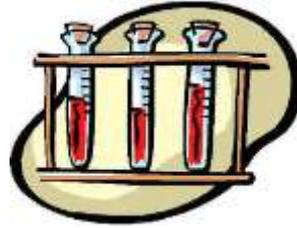
Stadi avanzati

- elevato nel 85% dei casi

Falsi positivi per patologia benigna (PID, endometriosi, ...) o maligna non ginecologica (mammella, polmone, colon, pancreas, peritoneo, ...)



DIAGNOSTICA



ALTRI MARKERS

CA 19,9

CEA

CA 15,3

- Diagnosi differenziale per masse ovariche di origine gastro-intestinale o tumore primitivo ovarico mucinoso
- Endoscopia gastro-enterica in casi dubbi
- Secondarismi da carcinoma della mammella



DIAGNOSTICA



HE 4 (Human epididymal secretory protein)

Alcuni autori sostengono una sensibilità superiore al CA 125 soprattutto negli stadi iniziali

Sono necessari studi multicentrici che confermino l'utilità del dosaggio di HE 4 in aggiunta a quello del CA 125



DIAGNOSTICA



DIAGNOSI DIFFERENZIALE

- MASSE OVARICHE METASTATICHE
- CARCINOSI PERITONEALI NON GINECOLOGICHE
- QUADRI FLOGISTICO-INFETTIVI (TBC, MASSE ASCESSUALI)



ESAME ISTOLOGICO ESTEMPORANEO



DIAGNOSTICA: PITFALLS

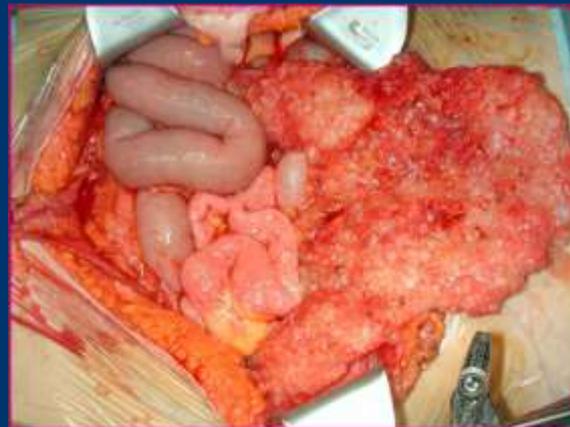


**ASCESSO
ANNESIALE**

**CARCINOSI DA
PRIMITIVITA'
APPENDICOLARE**



**TBC
MILIARE**

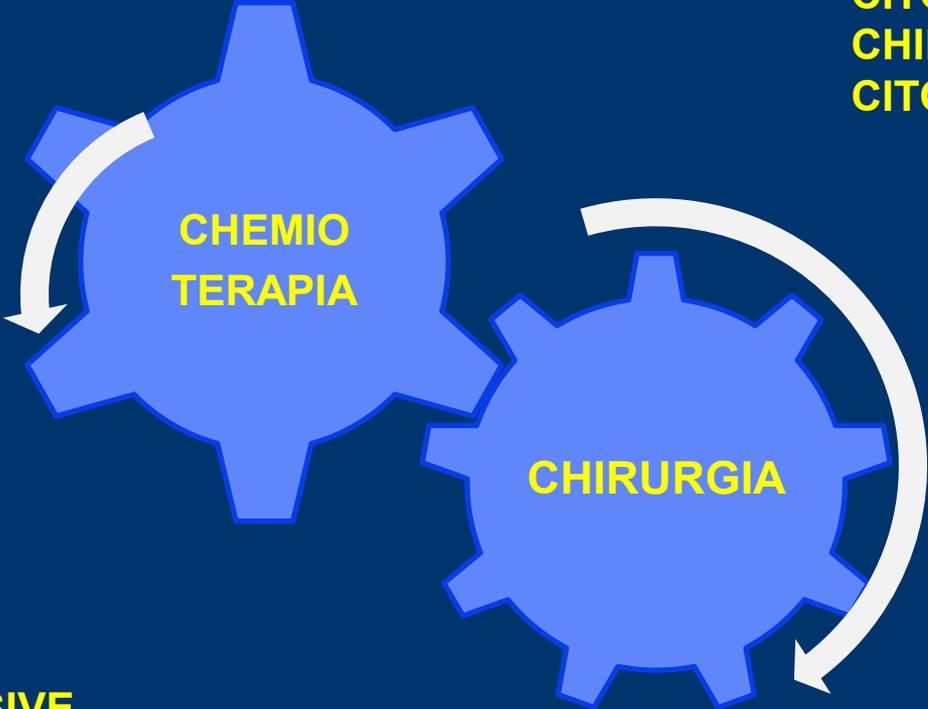




TRATTAMENTO



CITORIDUZIONE PRIMARIA
CHIRURGIA DI INTERVALLO
CITORIDUZIONE SECONDARIA



NEOADIUVANTE
I LINEA
LINEE SUCCESSIVE



CHIRURGIA PRIMARIA



OBIETTIVI

- STADIAZIONE



- CITORIDUZIONE PRIMARIA OTTIMALE → MR ASSENTE



CHIRURGIA PRIMARIA



CITORIDUZIONE OTTIMALE

Completa eliminazione del tumore macroscopicamente evidente senza malattia residua visibile

In grado di migliorare sia la PFS che la OS

(ESMO Clinical Practice Guidelines, 2013)

Chirurgia radicale e ultraradicale (resezioni intestinali, estese deperitoneizzazioni, resezioni diaframmatiche, resezioni epatiche, splenectomia, rimozione di linfonodi bulky)



CHIRURGIA PRIMARIA



CITORIDUZIONE OTTIMALE

Meta-analisi che ha valutato l'outcome chirurgico di oltre 3000 pazienti ha mostrato che il **TR è un fattore prognostico più importante dello stadio**; pazienti con debulking sub-ottimale in stadio IIB – IIIB avevano un outcome peggiore di quelle in stadio IIIC con debulking ottimale

(du Bois et al, Cancer 2009)



CHIRURGIA PRIMARIA



CITORIDUZIONE OTTIMALE: RAZIONALE

- rimozione di cloni resistenti ai farmaci
- rimozione di masse tumorali scarsamente perfuse
- più elevata frazione di crescita delle piccole masse tumorali residue
- minor numero di cicli di chemioterapia e minori probabilità di resistenza
- riduzione dell'immunosoppressione neoplastica
- miglioramento della sintomatologia clinica



CHIRURGIA PRIMARIA



DIAGNOSI CITOLOGICA

- difficile
- spesso inconcludente

DIAGNOSI ISTOLOGICA

- indispensabile
- se possibile in corso di citoriduzione primaria (estemporanea)
- se non possibile citoriduzione primaria -> biopsia guidata o VLS



CHIRURGIA PRIMARIA



Diagnosi istologica di carcinoma ovarico => **stadiazione chirurgica intensiva e citoriduzione chirurgica primaria laparotomica**

Nel caso di interventi incompleti (diagnosi incidentale, chirurgia iniziale incompleta) possibile ristadiazione chirurgica laparotomica allo scopo di definire esattamente lo stadio e ottenere una citoriduzione completa

Laparoscopia

- **solo in centri selezionati e solo operatori esperti**

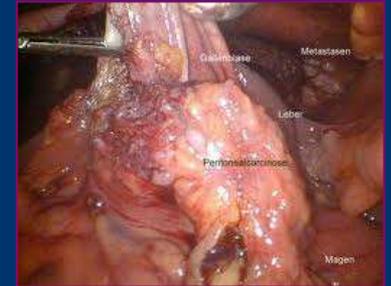


CHIRURGIA PRIMARIA



CHIRURGIA LAPAROSCOPICA

- Ristadiazione chirurgica dopo interventi incompleti in assenza di franca compromissione peritoneale
- Valutazione intraoperatoria della malattia avanzata al fine di valutare la possibilità di una citoriduzione ottimale con approccio mininvasivo che in caso di impossibilità di citoriducibilità consenta un precoce inizio di una NACT





CHIRURGIA PRIMARIA



CHIRURGIA CITORIDUTTIVA PRIMARIA

LIMITI E CONTROINDICAZIONI

- multiple lesioni polmonari
- multiple metastasi intraparenchimali epatiche
- voluminose linfoadenopatie soprarenali
- infiltrazione profonda della radice mesenterica





CHIRURGIA PRIMARIA



APPROCCIO LAPAROTOMICO

- citologia peritoneale
- isterectomia con annessiectomia bilaterale (capsula integra)
- omentectomia infracolica (radicale se lesioni macroscopiche)
- **asportazione di tutte le lesioni visibili**
- biopsie multiple random sulle superfici peritoneali più probabile sede di localizzazione (docce paracoliche, Douglas, peritoneo prevescicale, emidiframma destro, radice del mesentere, pliche epiploiche sigma)
- appendicectomia
- **linfadenectomia pelvica e lomboaortica**



CHIRURGIA PRIMARIA



Per tentare di **identificare pre-operatoriamente** le pazienti non citoriducibili, in modo da evitar loro laparotomie inutili, sono state esplorate le potenzialità di alcuni approcci quali la determinazione dei livelli sierici del marcatore CA125 e la TC, che però non hanno condotto a risultati soddisfacenti.

Sono stati inoltre effettuati studi sperimentali, nel tentativo di identificare pattern biologici suscettibili di chirurgia citoriduttiva, con il risultato di un basso valore di accuratezza predittiva.



CHIRURGIA PRIMARIA



Studi presso l'Università Cattolica di Roma hanno dimostrato come la **laparoscopia** sia una **procedura adeguata per valutare la possibilità di ottenere la citoriducibilità ottimale** nelle pazienti affette da tumore ovarico avanzato, attraverso la valutazione di alcuni parametri di diffusione intra-peritoneale di malattia.

A ciascuno di questi parametri viene fornito un punteggio e la somma di tali punteggi fornisce uno score laparoscopico specifico per ciascuna paziente, il Predictive Index (PI). I diversi valori di PI correlano con la possibilità di ottenere una citoriduzione ottimale.



CHIRURGIA PRIMARIA



Sono modelli sofisticati, sviluppati in centri di alta specializzazione

Necessitano di evidenza di riproducibilità che **garantisca che l'intervento chirurgico citoriduttivo non venga negato** a pazienti per le quali invece sarebbe stato possibile ottenere un risultato ottimale in prima istanza.





CHIRURGIA PRIMARIA



LINFOADENECTOMIA PELVICA E LOMBOAORTICA

Non c'è evidenza che in se migliori la sopravvivenza pur avendo alcuni studi dimostrato un miglioramento della PFS

INDICAZIONI

Negli stadi iniziali consente di evitare sottostadiazioni chirurgiche

Negli stadi avanzati la rimozione di linfonodi bulky costituisce parte integrante della procedura di citoriduzione massimale



TRATTAMENTO DEI CASI OPERATI IN MODO NON OTTIMALE

- Diagnosi incidentale
- Chirurgia primaria non adeguata
- **Chirurgia di intervallo**



CHIRURGIA DI INTERVALLO



- diffusione extra-addominale
- sfavorevole PS
- elevato ASA
- diffusione intraaddominale non citoriducibile in modo ottimale



CHIRURGIA DI INTERVALLO



Dopo l'inizio della CT effettuata con l'intento di ridurre la massa tumorale e ridurre la morbosità perioperatoria a parità di risultati terapeutici

Una recente metanalisi non è stata in grado di supportare evidenze esaustive se la chirurgia di intervallo comporti un beneficio o un peggioramento in termini di OS rispetto alla citoriduzione primaria.

Sembrerebbe comportare un beneficio solo nei casi di chirurgia primaria incompleta o sub-ottimale

(Tangjitgamol, Cochrane Database Syst Rev, 2010)



CHIRURGIA CONSERVATIVA



PAZIENTI GIOVANI CON DESIDERIO DI CONSERVARE LA FERTILITA'

Stadio IA G1-2

Possibile chirurgia conservativa su ovaio controlaterale e utero

Consenso informato

Biopsie superficiali sull'ovaio controlaterale

Isteroscopia con BE

Stadiazione intensiva intra-retroperitoneale



SECOND LOOK



Le procedure di *second look* LPT o LPS in pazienti che hanno avuto un intervento non radicale al fine di valutare la persistenza di un residuo di malattia in soggetti clinicamente NED non devono essere effettuate



CHIRURGIA SECONDARIA



CITORIDUZIONE DELLA MALATTI RECIDIVA

Analisi retrospettive hanno mostrato effetti benefici sulla sopravvivenza nei casi in cui era stata ottenuta una resezione tumorale completa.

(Zang, Br J Cancer, 2011)



CHIRURGIA SECONDARIA



CITORIDUZIONE DELLA MALATTI RECIDIVA

Ruolo controverso

Non può essere considerato uno standard di cura dato che **evidenti benefici di questo approccio non sono ancora stati dimostrati in studi prospettici**





CHIRURGIA SECONDARIA

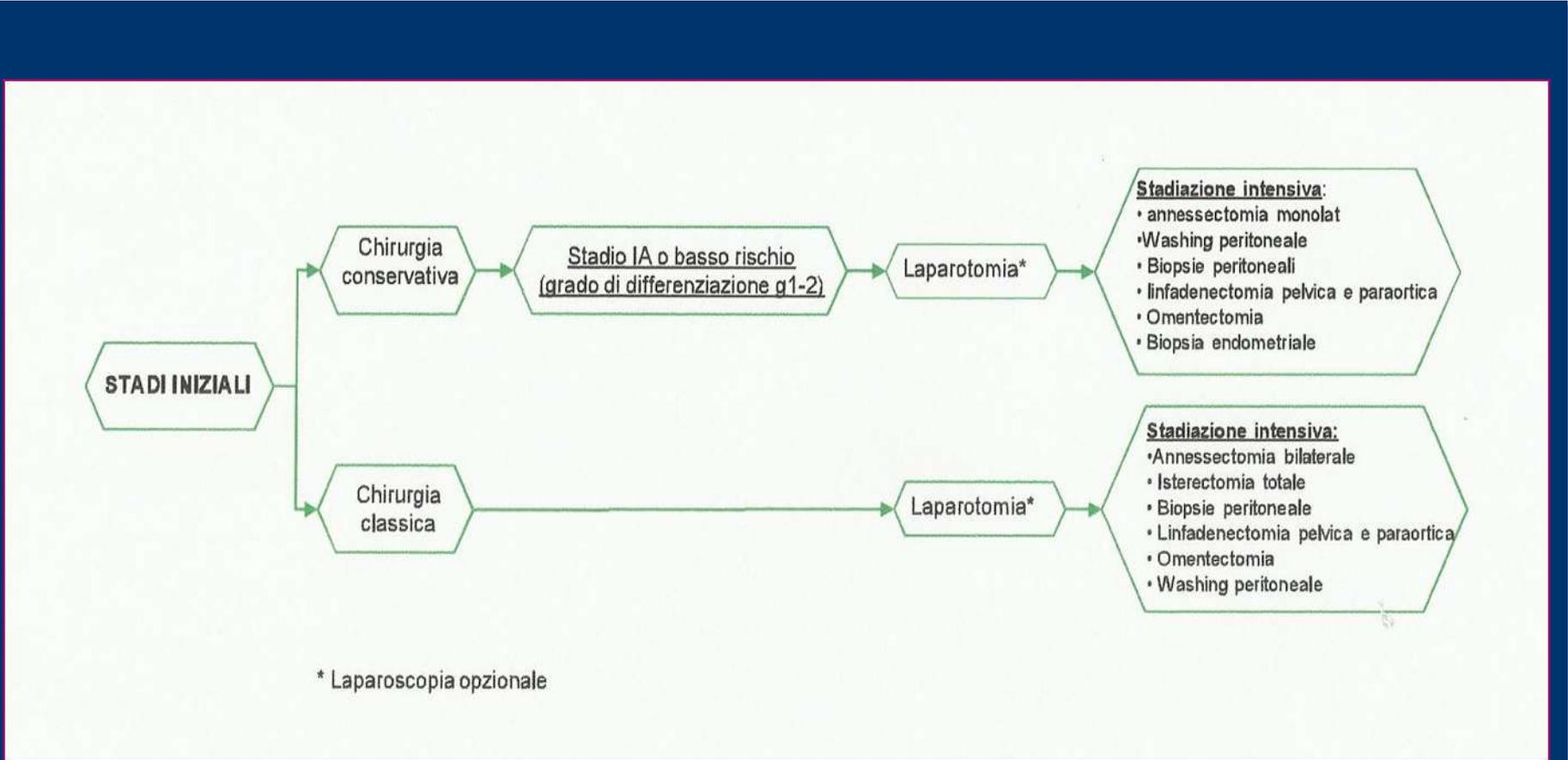


CITORIDUZIONE DELLA MALATTI RECIDIVA

- Risoluzione dell'ostruzione intestinale in casi selezionati
- Debulking del tumore in pazienti con recidiva platino-sensibile
- Rimozione di singoli siti di malattia sintomatici o a crescita lenta

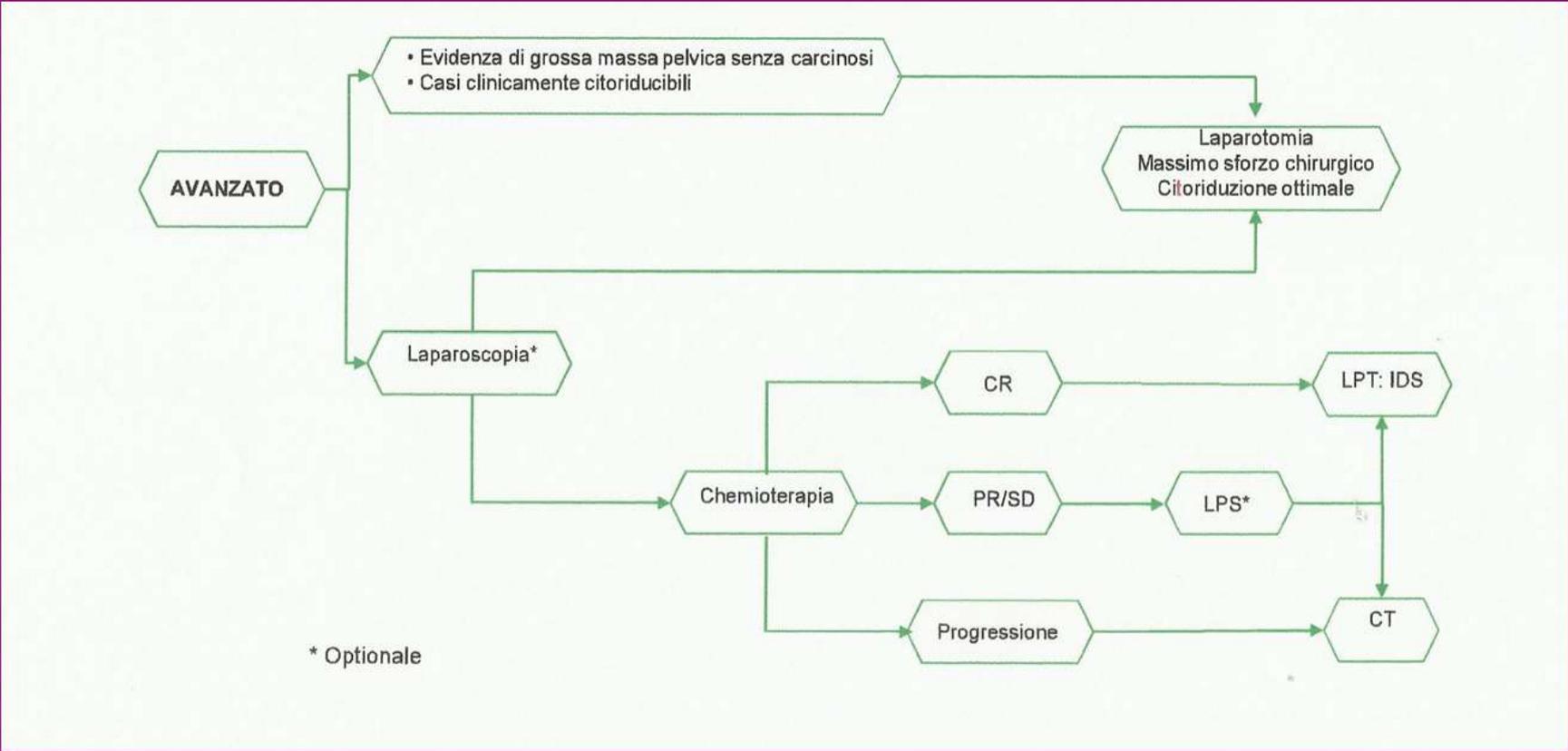


STADI INIZIALI





STADI AVANZATI





FOLLOW UP



VISITA GINECOLOGICA +/- ECOGRAFIA TA E TV E CA 125 OGNI 3 MESI PER 2 ANNI E QUINDI OGNI 6 MESI PER 3 ANNI

IL CA 125 CONSENTE DI SELEZIONARE LE PAZIENTI DA SOTTOPORRE AD ESAMI RADIOLOGICI DI II LIVELLO

NON E' DIMOSTRATO CHE L'ESECUZIONE DI ESAMI RADIOLOGICI PROGRAMMATI ABBA IMPATTO SULLA SOPRAVVIVENZA (LG AIOM 2013)



FOLLOW UP



CA 125

Gli studi condotti fino adesso non hanno dimostrato alcun beneficio del trattamento CT precoce alle recidiva biochimica in pazienti asintomatiche

Studio MRC OV05 / EORTC 55955 randomizzato su pazienti con recidiva biochimica (aumento del CA 125) tra terapia precoce e terapia tardiva alla comparsa di sintomi

- Non vantaggio in termini di OS
- Peggioramento della QoL

(Rustin, Lancet 2010)



FOLLOW UP



CA 125

Il raddoppiamento dei valori di CA 125 rispetto al limite superiore del range indica la presenza di una recidiva con sensibilità 86 % e specificità 91 % .

Un incremento isolato del CA 125 in assenza di sintomi o recidiva radiologica precede in media di 4 mesi la progressione clinica nel 70 % delle pazienti

(Rustin, GCIIG, Int J Gynecol Cancer, 2011)



FOLLOW UP



RECIDIVE

Stadi iniziali 25 % dei casi

Stadi avanzati 80% dei casi

80 % entro 2 anni



FOLLOW UP



DIAGNOSTICA PER IMMAGINI

SENSIBILITA' PER L'IDENTIFICAZIONE DELLA RECIDIVA

TC mdc 40 – 60%

RM mdc 61 – 91 %

PET / TC 88 – 90 %



Elogio del dubbio



CASO CLINICO

- Paziente di 65 anni
- Non comorbosità
- Ascite massiva
- Paracentesi evacuativa positiva per CTM (adenoca)
- CA 125 = 800 / CA 15,3 = 150 / CEA e CA 19,9 NEG
- TC TORACE-ADDOME carcinosi peritoneale a grossi noduli (anche epatici superficiali), omental cake, sospetta infiltrazione retto-sigma
- EGDS negativa
- RSCS positiva -> EI infiltrazione da adenoca



CASO CLINICO

1. NACT

2. VLS per valutazione citoriduzione primaria

3. LPT per citoriduzione primaria





CAMPERCHIOLI
IDA

SSF **RSSE**
Ricerca Scientifica
Fondazione
Fondazione
Fondazione

Aggiornamento professionale
Carcinosi peritoneale
Focus ovaio

UOC di Chirurgia Digestiva Oncologica Istituto Nazionale dei Tumori “Regina Elena”

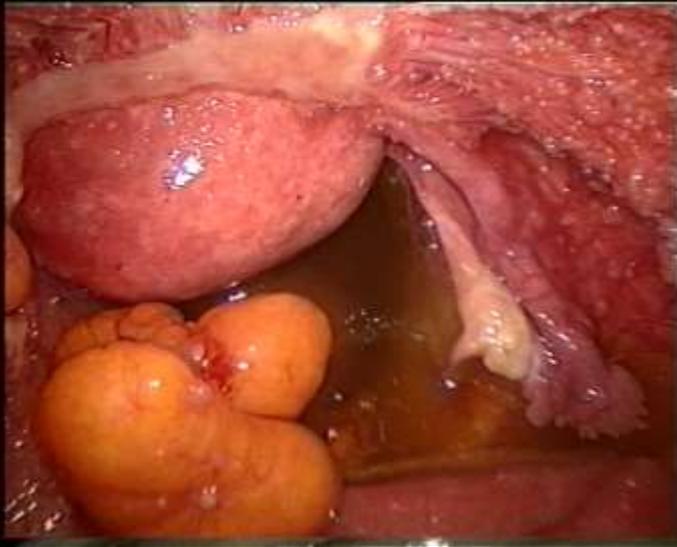
Direttore Prof.A.Garofalo

I. Camperchioli

Approccio alla Carcinosi Peritoneale



Per Carcinosi Peritoneale si intende la disseminazione peritoneale di una neoplasia primitiva che origina o dal peritoneo stesso o da un organo intraperitoneale.



Coinvolgendo con lesioni di diverse dimensioni sia il peritoneo viscerale che parietale

Malattie del Peritoneo:
F. Duprè, P. Ribierre, UTET 1911

Peritoneal carcinomatosis

Acute miliary carcinomatosis kills the patient in some weeks.....

In its chronic form ... death occurs for progressive cachexia.....

from one month to one year after the first clinical manifestations.

....nowadays?

Median survival for PC from (months)

Colorectal 7

Chu, 1989; (EVOCAPE 2000 ; Jayne, 2002)

Ovarian 10

Linee Guida AIOM 2013



Cytoreduction and HIPEC in the treatment of peritoneal carcinomatosis

The paradigm change

Can J Surg 1989 May;32(3):164-70

Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture.

Sugarbaker PH.

Department of Surgery, Emory University School of Medicine, Winship Clinic and Cancer Center, Atlanta, Ga 30322.

Tumour spread onto peritoneal surfaces is frequent in patients who have recurrent gastrointestinal cancer. In this study the author describes (a) a **cytoreductive surgical technique** of ball-tipped electrocautery dissection, which can rapidly and definitively remove large volumes of intra-abdominal tumour, (b) a procedure for **immediate postoperative lavage** of the abdominal cavity to remove blood and tissue debris, and (c) a regimen of early and delayed intraperitoneal chemotherapy to destroy small quantities of residual cancer cells on intra-abdominal surfaces.

Peritoneum considered
as a Compartment
and Peritoneal Carcinomatosis
as an Extended
Locoregional Disease

The paradigm change

— involving a move away from a fatalistic approach ... toward a curative treatment with cytoreductive surgery and HIPEC —
is justified by the current state of the international data.

Rationale

RATIONALE: Disseminazione Neoplastica

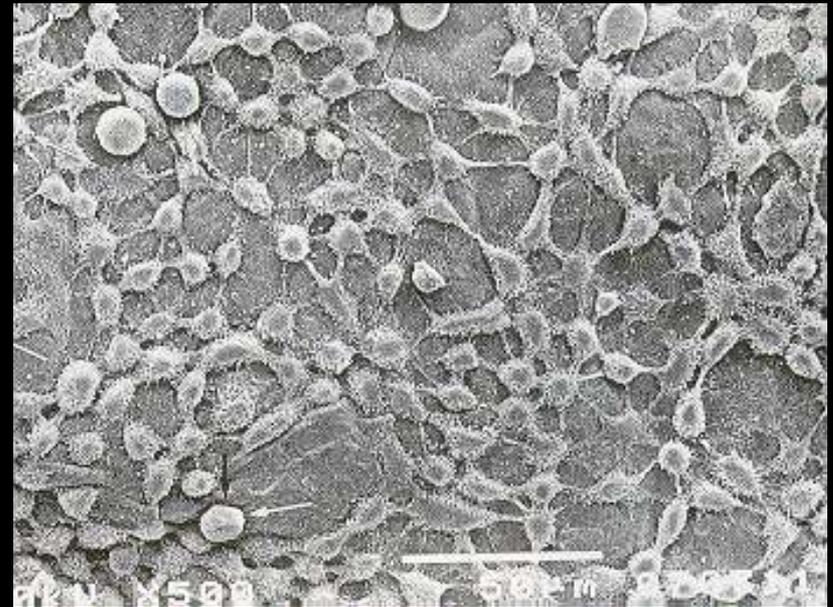
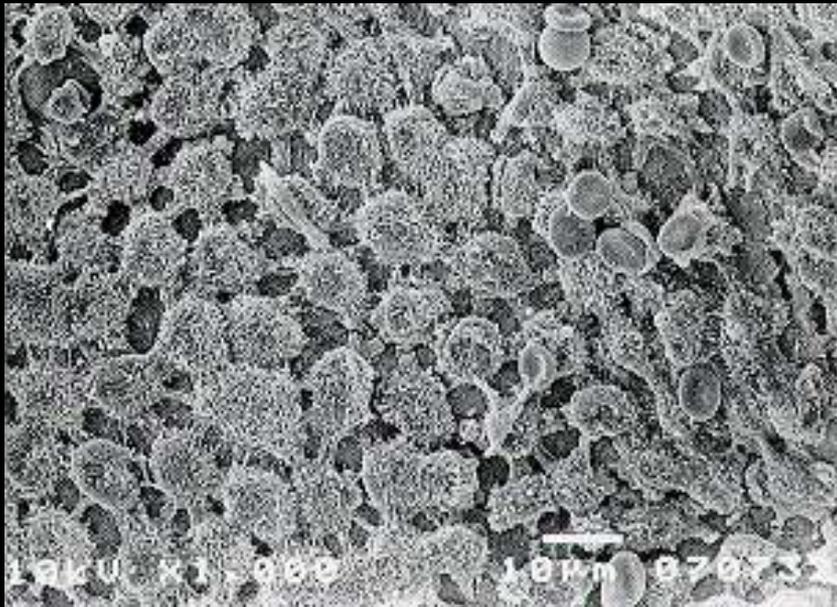
MECCANISMO	VIA	SITO	TIMING
metastasi	linfatica	linfonodi	pre-op.
	ematogena	fegato	pre-op.
propagazione	locale	resezione	intra-op.
	intraperitoneale	peritoneo	pre-intra-op.

Sugarbaker

MKN è una linea cellulare umana di adc gastrico resa altamente metastatica con passaggi seriati in nudes.

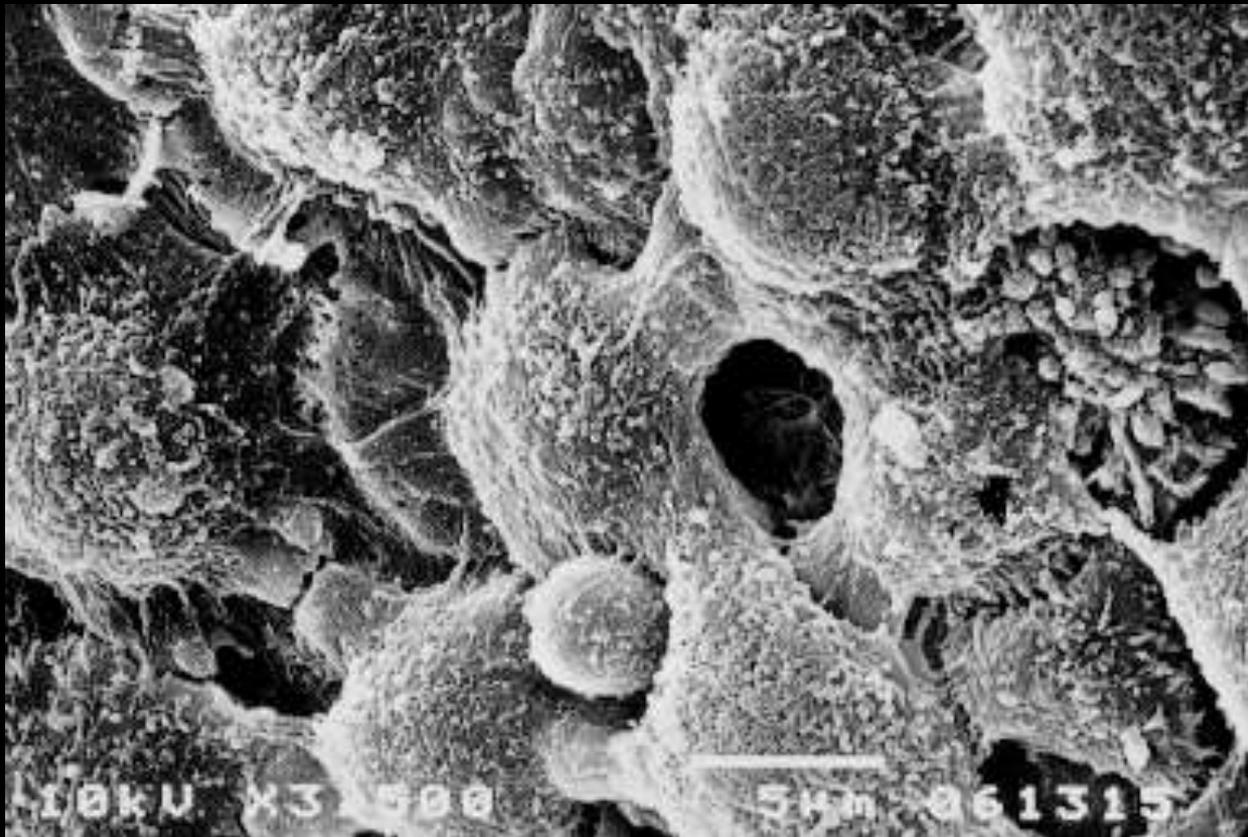
Le cellule mesoteliali si attivano al contatto con la cellula neoplastica e si ritirano esponendo larghe porzioni di submesotelio: la cellula cancerosa non è in grado di attaccare le cellule mesoteliali, ma ha capacità di impianto sul connettivo sub-mesoteliale mediante molecole di adesione quali CD44.

Control

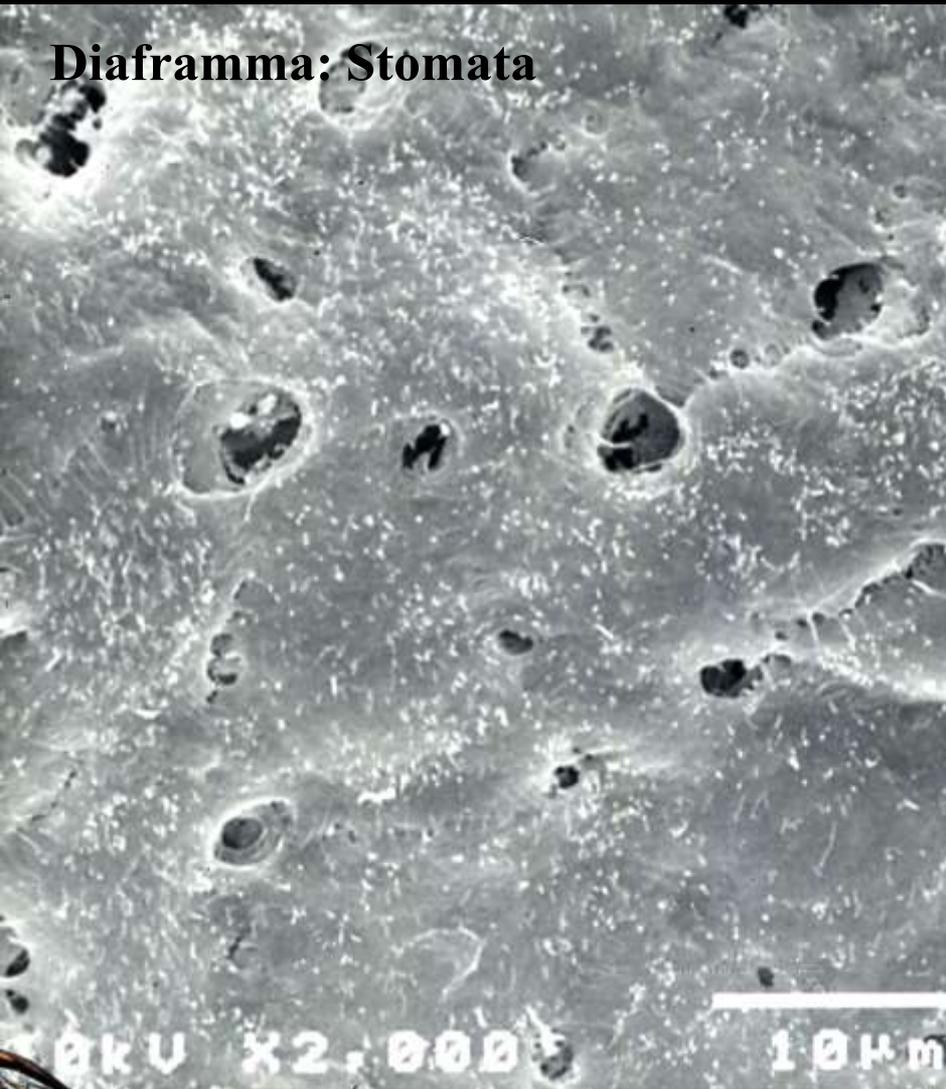


dopo 4 h. su colture cellulari

i milky spots possiedono piccoli pori attraverso i quali migrano in peritoneo leucociti e macrofagi nei processi infiammatori



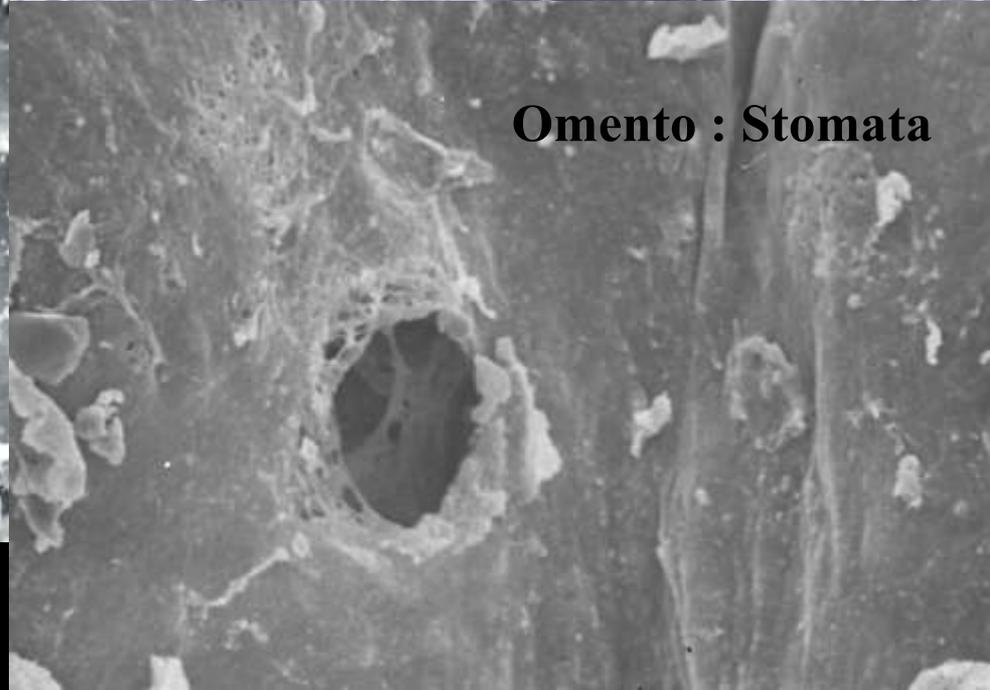
Yonemura



Diaframma: Stomata

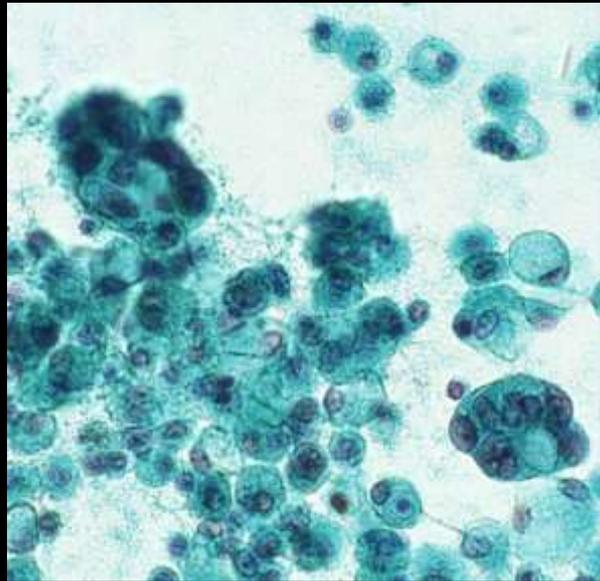


Omento: Milky spot



Omento : Stomata

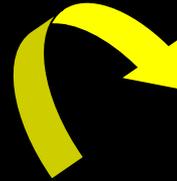
Meccanismo di disseminazione attraverso gli stomata



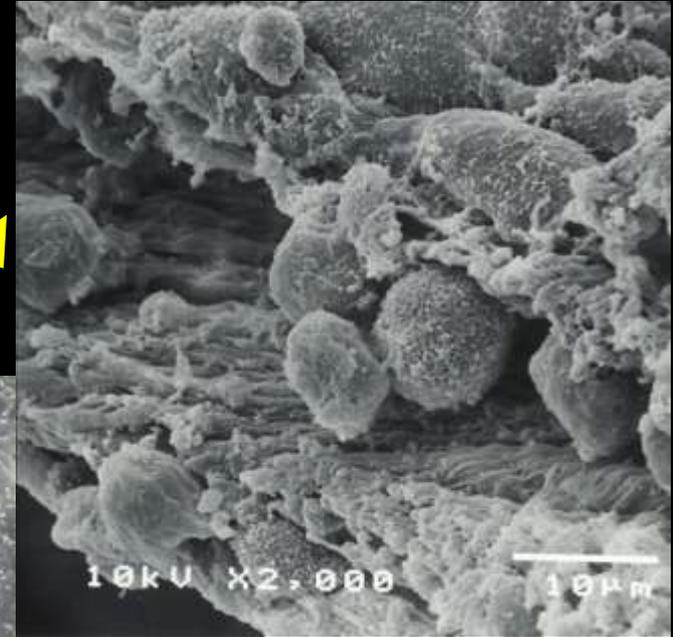
Cellule libere
in peritoneo



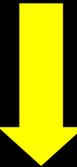
Orifici dei vasi linfatici
subperitoneali



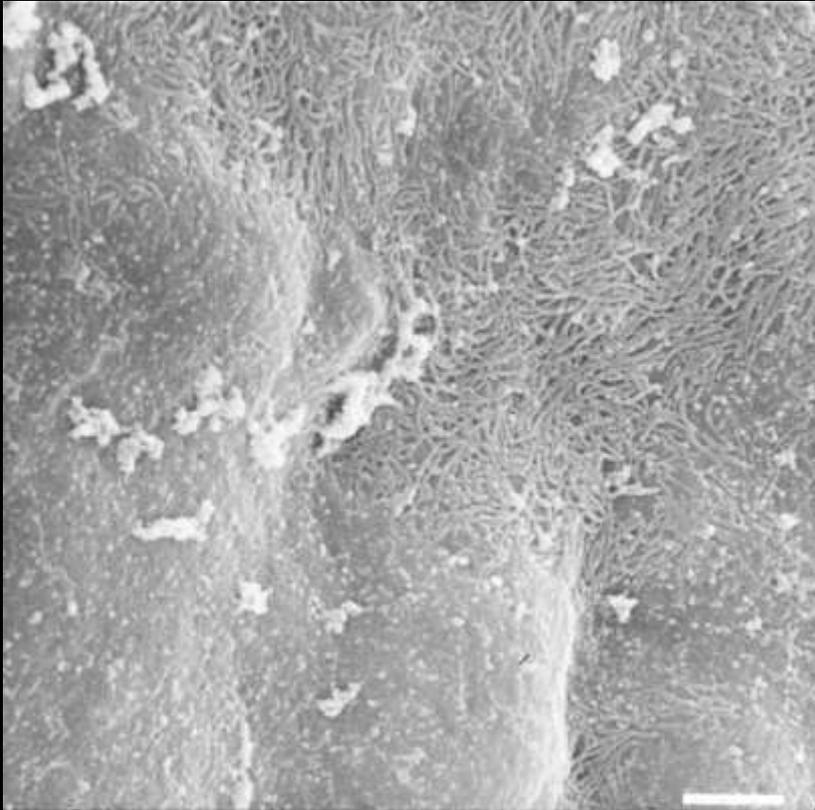
Stomata



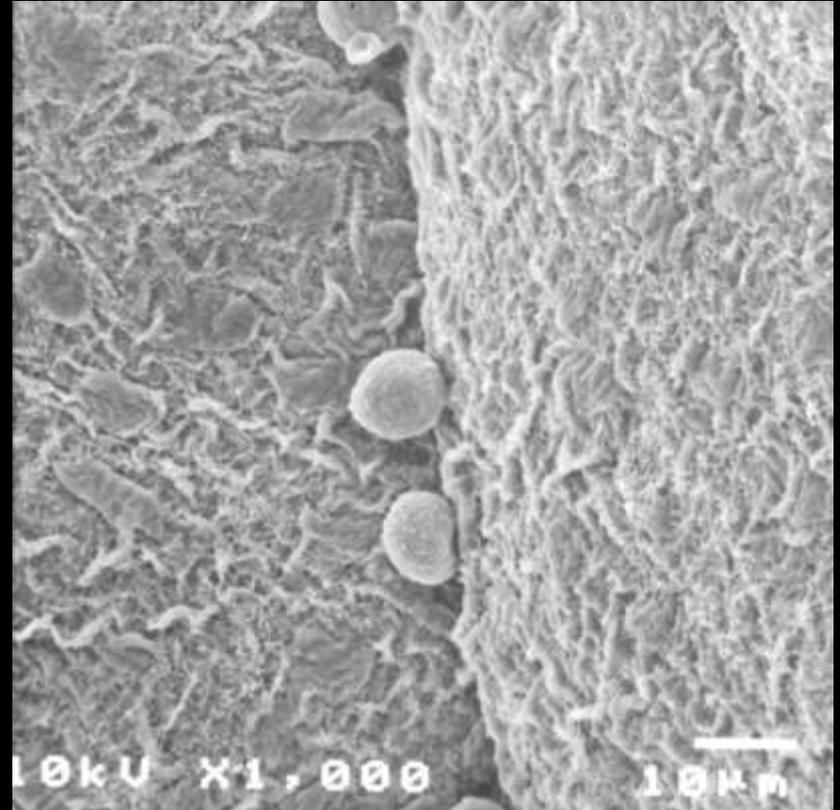
Vasi linfatici sub mesoteliali



Glissoniana



Capsula splenica



MECCANISMI DI DIFFUSIONE E IMPIANTO DELLE CELLULE NEOPLASTICHE IN PERITONEO

- Gravita'



Pelvi, spazio retroepatico dx ,
docce parietocoliche

- Siti
assorbenti



Grande omento, peritoneo
diaframmatico dx

- Peristalsi
intestinale



Regione antropilorica, valvola
ileociecale, Treitz, rettosigma



J.S.Spratt : 1980

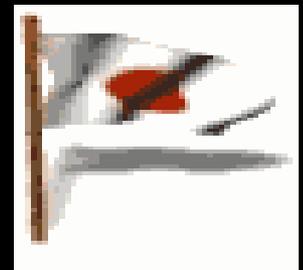
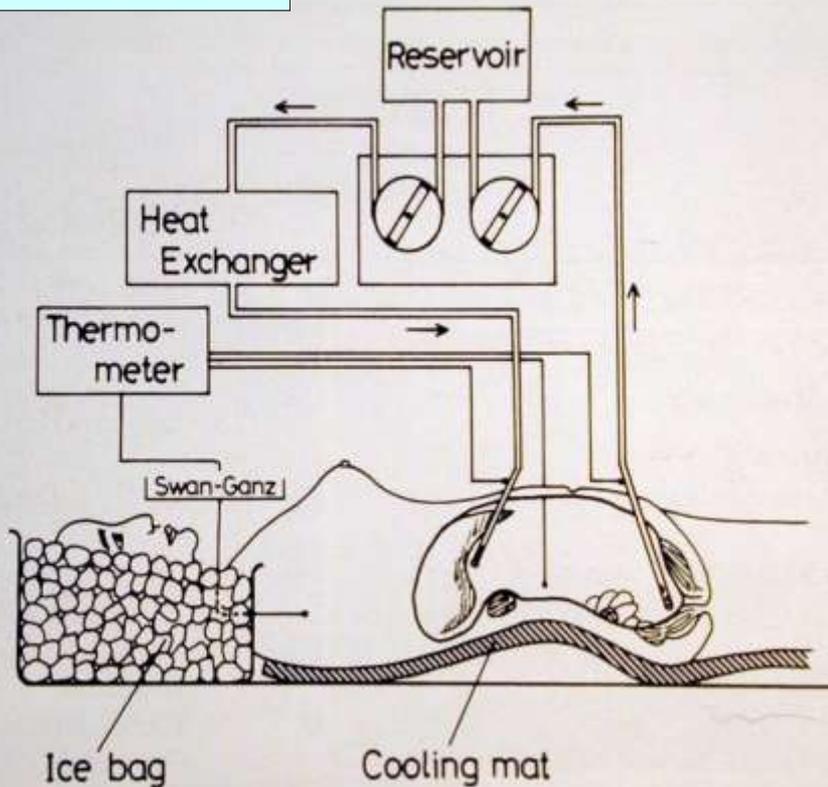
S.KOGA

1984

S.FUJIMOTO



In Giappone a partire dal 1984 si va sviluppando la Chemioipertermia Intraperitoneale.



L'associazione chemioterapia + ipertermia si basa su dei dati sperimentali

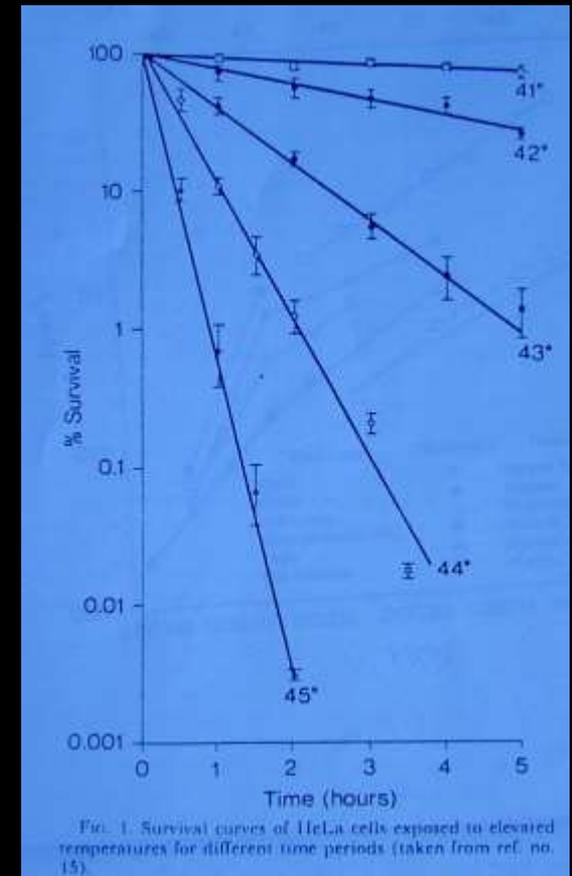
- **Vantaggio dal punto di vista farmacocinetico della chemioterapia utilizzata per via intraperitoneale.**
- **Effetto citotossico del calore, dimostrato in vitro al di sopra di 42,5°C.**
- **Effetto sinergico della coppia « calore – chemioterapia » per certi farmaci (Mitomicina, Cisplatino...)**

1980: J.Spratt

1984: S.Koga (Yonago)

1986: S.Fujimoto (Chiba)

1989: F.Gilly (Lyon)



Can J Surg 1989 May;32(3):164-70

Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture.

Sugarbaker PH.

Department of Surgery, Emory University School of Medicine, Winship Clinic and Cancer Center, Atlanta, Ga 30322.

Tumour spread onto peritoneal surfaces is frequent in patients who have recurrent gastrointestinal cancer. In this study the author describes (a) a **cytoreductive surgical technique** of ball-tipped electrocautery dissection, which can rapidly and definitively remove large volumes of intra-abdominal tumour, (b) a procedure for **immediate postoperative lavage** of the abdominal cavity to remove blood and tissue debris, and (c) a regimen of early and delayed intraperitoneal chemotherapy to destroy small quantities of residual cancer cells on intra-abdominal surfaces.

**CON LA PERITONECTOMIA ASSOCIATA A
CHEMIOIPERTERMIA INTRAOPERATORIA
SUGARBAKER NEL 1989 INSERISCE IL NUOVO
CONCETTO DI**

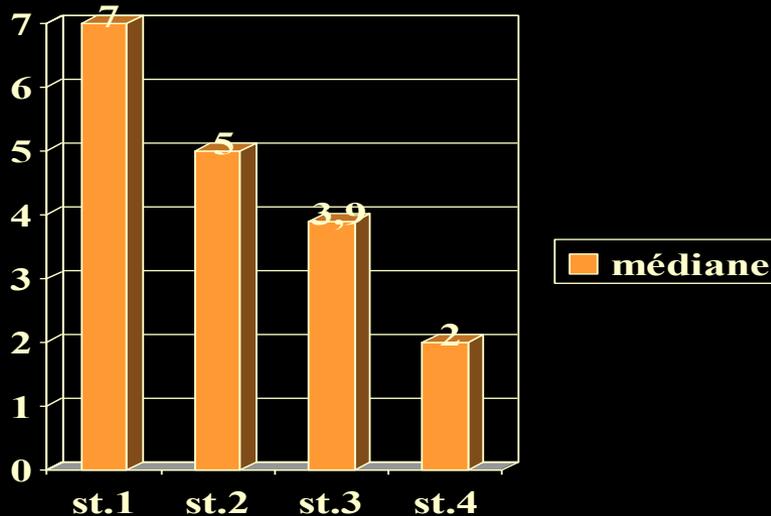
- CITORIDUZIONE AD INTENTO CURATIVO

**IN CONTRAPPOSIZIONE AL VECCHIO CONCETTO DI
DEBULKING PALLIATIVO**

**E MODIFICA LA VIA E IL TIMING DI
SOMMINISTRAZIONE DELLA CHEMIOTERAPIA**

Le carcinosi peritoneali

- Studio prospettivo EVOCAPE 1 (*Cancer*, 2000) sulla storia naturale (421 CP – trattate con intento palliativo).



Peritoneal Carcinomatosis from Non-Gynecologic Malignancies

Results of the EVOCAPE 1 Multicentric Prospective Study

Babak Sadeghi, M.D.^{1,2}
Catherine Arvieux, M.D.³
Olivier Glehen, M.D.²
Annie C. Beaujard, M.D.²
Michel Rivoire, M.D.⁴
Jacques Baulieux, M.D.⁵
Eric Fontaunard, M.D.⁶
Alain Brachet, M.D.⁷
Jean L. Callot, M.D.¹
Jean L. Faure, M.D.⁸
Jack Porcheron, M.D.⁹
Jean L. Peix, M.D.¹⁰
Yves François, M.D.^{1,2}
Jacques Vignal, M.D.^{1,2}
François N. Gilly, M.D.^{1,2}

BACKGROUND. Peritoneal carcinomatosis (PC) is a common evolution of digestive cancer, associated with a poor prognosis. Yet it is poorly documented in the literature.

METHODS. Three hundred seventy patients with PC from non-gynecologic malignancies were followed prospectively: the PC was of gastric origin in 125 cases, of colorectal origin in 118 cases, of pancreatic origin in 58 cases, of unknown origin in 43 cases, and of various origins in 26 cases. A previously reported PC staging system was used to classify these 370 patients.

RESULTS. Median survival periods were 6.0 and 3.1 months, respectively, for stages 1 and 2. Median survival was significantly affected by the initial PC stage (9.8 months for Stage 1, 6.0 months for Stage 2, 3.1 months for Stage 3, and 2.0 months for Stage 4). Median survival was also significantly affected by the initial PC stage (9.8 months for Stage 1, 6.0 months for Stage 2, 3.1 months for Stage 3, and 2.0 months for Stage 4). Median survival was also significantly affected by the initial PC stage (9.8 months for Stage 1, 6.0 months for Stage 2, 3.1 months for Stage 3, and 2.0 months for Stage 4). Median survival was also significantly affected by the initial PC stage (9.8 months for Stage 1, 6.0 months for Stage 2, 3.1 months for Stage 3, and 2.0 months for Stage 4).

Mediana globale : 3.1 mesi

**Randomized Trial of Cytoreduction and Hyperthermic
Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy
and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal
Carcinomatosis of Colorectal Cancer**

By Vic J. Verwaal, Serge van Ruth, Eelco de Bree, Gooike W. van Slooten, Harm van Tinteren, Henk Boot,
and Frans A.N. Zoetmulder

Febbraio 1998

Agosto 2001

**105 pz randomizzati
in 2 bracci**

- 1) Chemioterapia standard con
o senza chirurgia palliativa**
- 2) Chirurgia citoriduttiva +HIPEC
Seguita da chemioterapia sistemica**

Dopo F.U. medio di 21.6 mesi

Mediana di sopravvivenza

1) 12.6 m 2) 22.3 m

(P= .032)

Dopo questi risultati lo studio è stato interrotto

Perché considerato “ non etico”

Randomized Trial of Cytorreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Versus Systemic Chemotherapy and Palliative Surgery in Patients With Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Cancer

By Vic J. Verwaal, Serge van Ruth, Eelco de Bree, Gooike W. van Slooten, Harm van Tinteren, Henk Boot, and Frans A.N. Zoetmulder

CYTOREDUCTION AND HIPEC VERSUS CHEMOTHERAPY

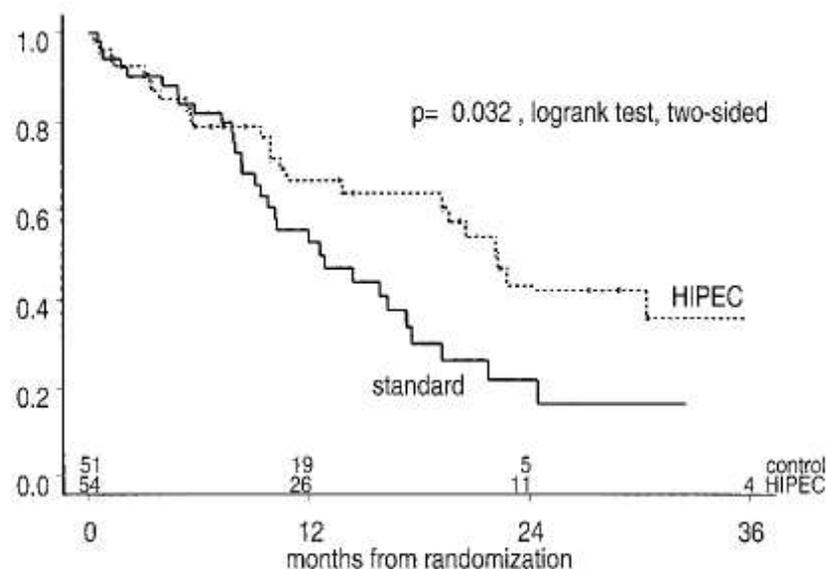


Fig 2. Kaplan-Meier survival curve, comparing standard treatment to hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

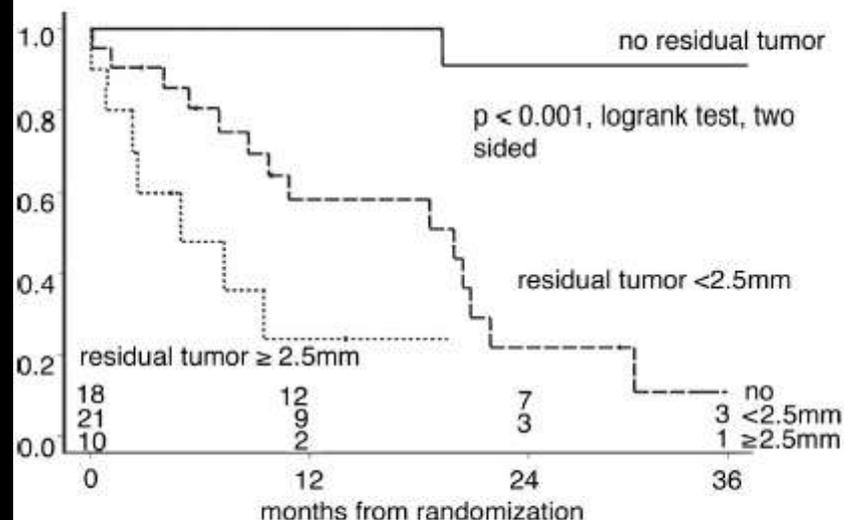
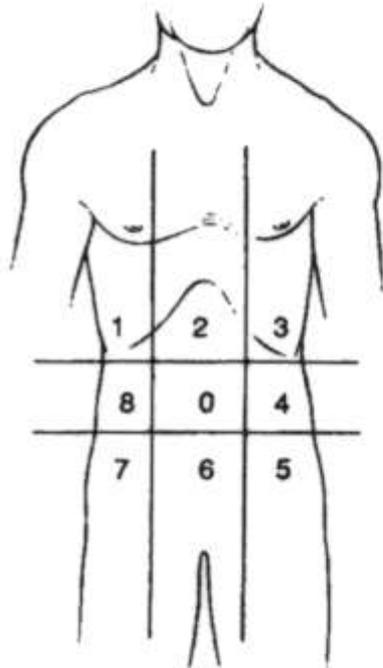


Fig 4. Kaplan-Meier survival curve of 49 patients with peritoneal Carcinomatosis (PC) treated by cytorreduction followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, comparing the number of regions affected with PC.

Diagnostica

Peritoneal Cancer Index



Regions

- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

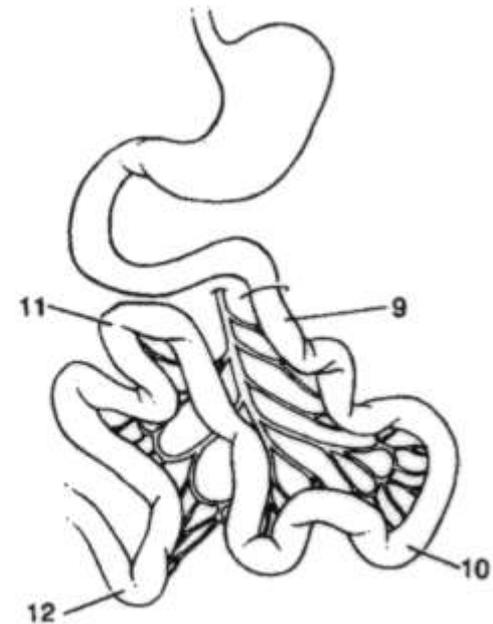
PCI

Lesion Size

□

Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 0.5 cm
- LS 2 Tumor up to 5.0 cm
- LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence



La strada della Chirurgia Delle Carcinomi peritoneali è costellata di Complicanze postoperatorie.

%

Elias '97	61
Cavaliere '00	46
Jacquet '96	35
Sugarbaker'99	27
Yonemura Y '05	21.5
Guner Z '05	36.5
Glehen O '04	23.0
Antos F '04	85.7



La laparotomia esplorativa nelle neoplasie

Avanzate prevede una morbidità che va dal

12 al 23% e una mortalità dal 20 al 36%

Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH.

Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding:

when to and when not to proceed

G Chir. 1999 Mar;20(3):81-6.

XXVII CONGRESSO NAZIONALE SICO

Dalla chirurgia oncologica all'oncologia
chirurgica?

Cagliari, 29-31 maggio 2003

STAGING VIDEOLAPAROSCOPICO
DELLE CARCINOSI PERITONEALI

A Garofalo, M Valle

Struttura Complessa di Chirurgia Generale-Oncologica, Azienda Ospedaliera S Camillo-Forlanini, Roma

VIDEOLAPAROSCOPIC STAGING OF PERITONEAL SURFACE MALIGNANCIES:
A NEW TECHNIQUE OF PCI (PERITONEAL CANCER INDEX) DEFINITION.
80 CONSECUTIVE CASES: RESULTS

Mario Valle, MD*; Alfredo Garofalo, MD**

*Laparoscopic Unit - **General - Oncological Surgery
Department of Surgery, S. Camillo Hospital, Rome, Italy

4th
International
Workshop on
Peritoneal
Surface
Malignancy



Available online at www.sciencedirect.com

SCIENCE @ DIRECT®

EJSO 32 (2006) 625–627

EJSO
The Journal of Gastroenterology
and Hepatology

www.ejso.com

Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies

Mario Valle ^{a,*}, Alfredo Garofalo ^b

^a Laparoscopic Unit, Department of Surgery, S. Camillo Hospital, Rome, Italy

^b General – Oncological Surgery, S. Camillo Hospital, Rome, Italy

Accepted 2 March 2006
Available online 5 July 2006

Patient Selection for
Cytoreductive Surgery and
Hyperthermic Intraperitoneal
Chemotherapy, and Role of
Laparoscopy in Diagnosis,
Staging, and Treatment

Mario Valle, MD, Orietta Federici, MD, Alfredo Garofalo, MD*

SURGICAL ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA
October 2012 volume 21 Number 4

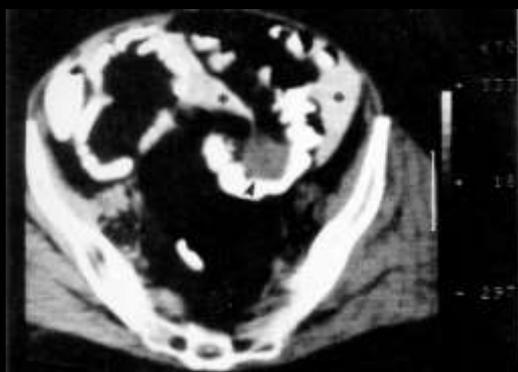
ORIGINAL ARTICLE

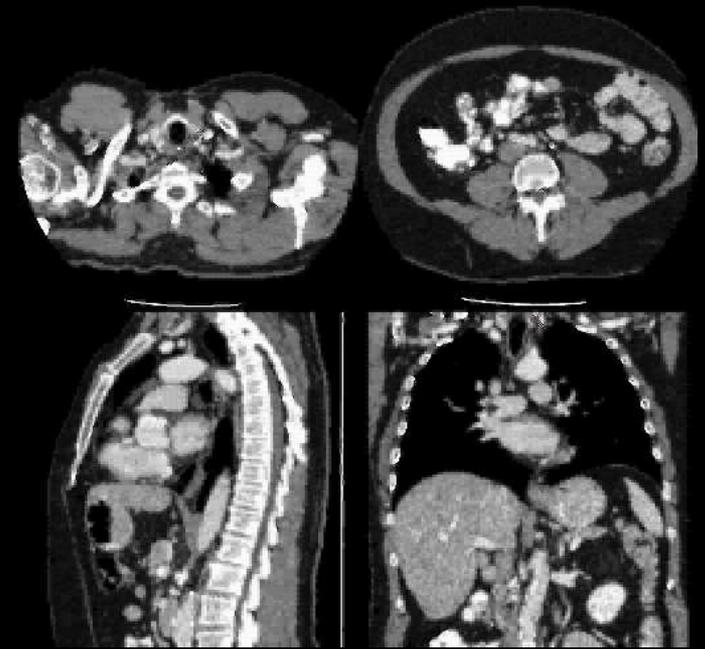
Laparoscopy in the Management of Peritoneal Carcinomatosis

Alfredo Garofalo, MD, and Mario Valle, MD

The Cancer Journal • Volume 15, Number 3, May/June 2009

Management of Peritoneal Carcinomatosis





Uno studio di Denzen evidenzia come una carcinosi peritoneale sia stata dimostrata nel 100% dei pazienti sottoposti a VLS

Mentre una TC preventivamente effettuata l'abbia evidenziata

nel 47,8% dei casi . $P < 0.1$

Denzen U, Hoffmann S., Helmreich-Becker I, Kauczor HU, Thelen M, Kanzler S, Galle PR, Lohse AW. *Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography Surg.Endosc.May 27 2004*

LAPAROSCOPIA DI STADIAZIONE INDICAZIONI

- **Staging di carcinosi già diagnosticate con metodiche di imaging (Tc –Rm)**
- **Staging di carcinosi di origine dubbia**
- **Restaging dopo chemio neoadiuvante**
- **Restaging in corso di follow up con imaging dubbio**
- **Restaging dopo chemioterapia adiuvante**

LAPAROSCOPIA DI STADIAZIONE PUNTI DI FORZA

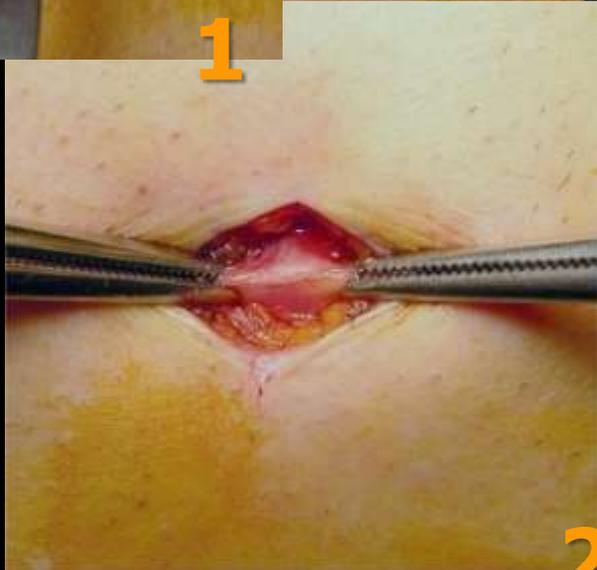
- **Ottima valutazione del mesentere (lesioni superficiali e retrazioni)**
- **Ottima valutazione di lesioni sul margine antimesenterico**
- **Ottima valutazione della retrocavità, scavo pelvico, diaframmi e parete**
- **Buona valutazione per settori secondo il Cancer Index**
- **Possibilità di Washing peritoneale e biopsie per tipizzazione**
- **Valutazione predittiva dell'indice di citoriduzione dopo peritonectomia**

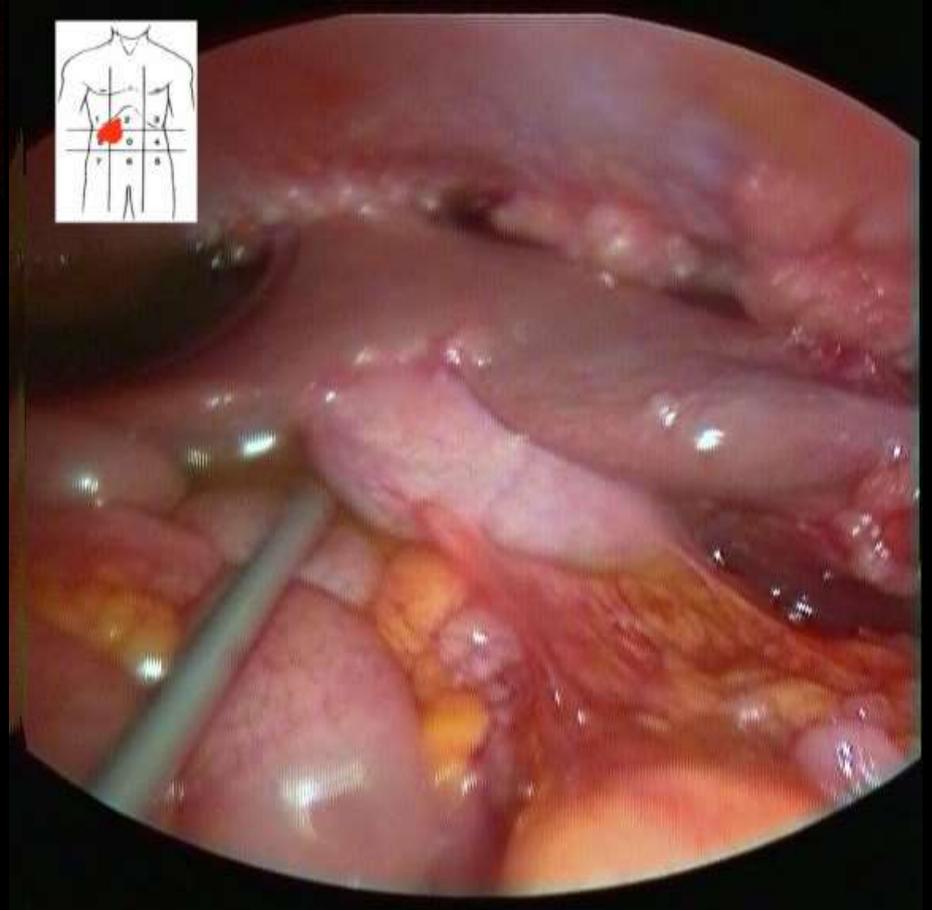
**Indicazione certa sulla "fattibilità" e rapporto
Costo/Beneficio**

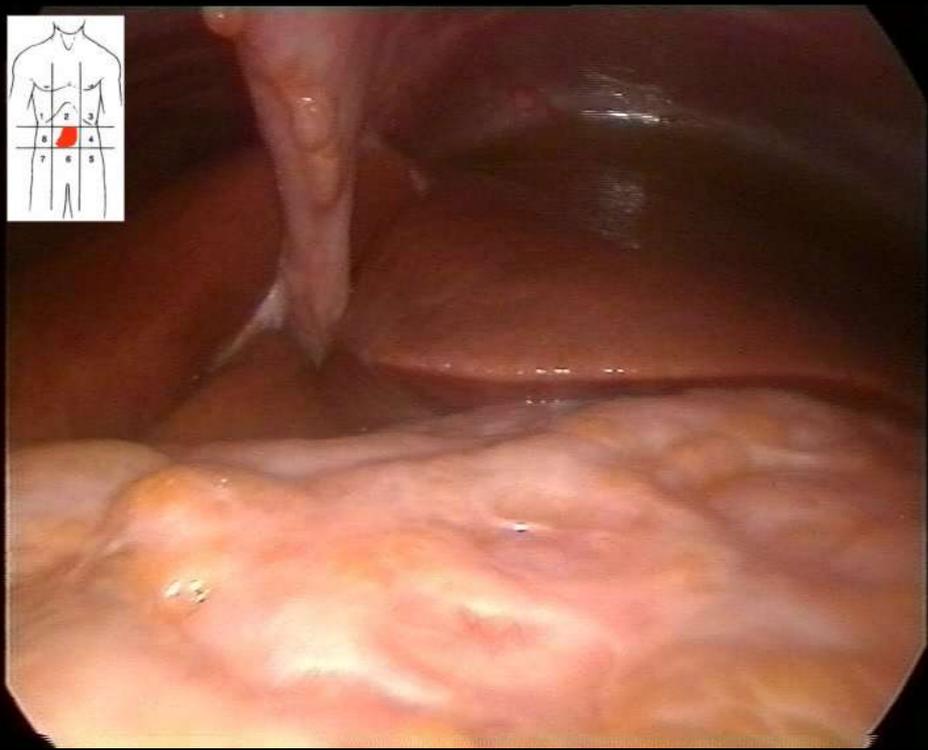
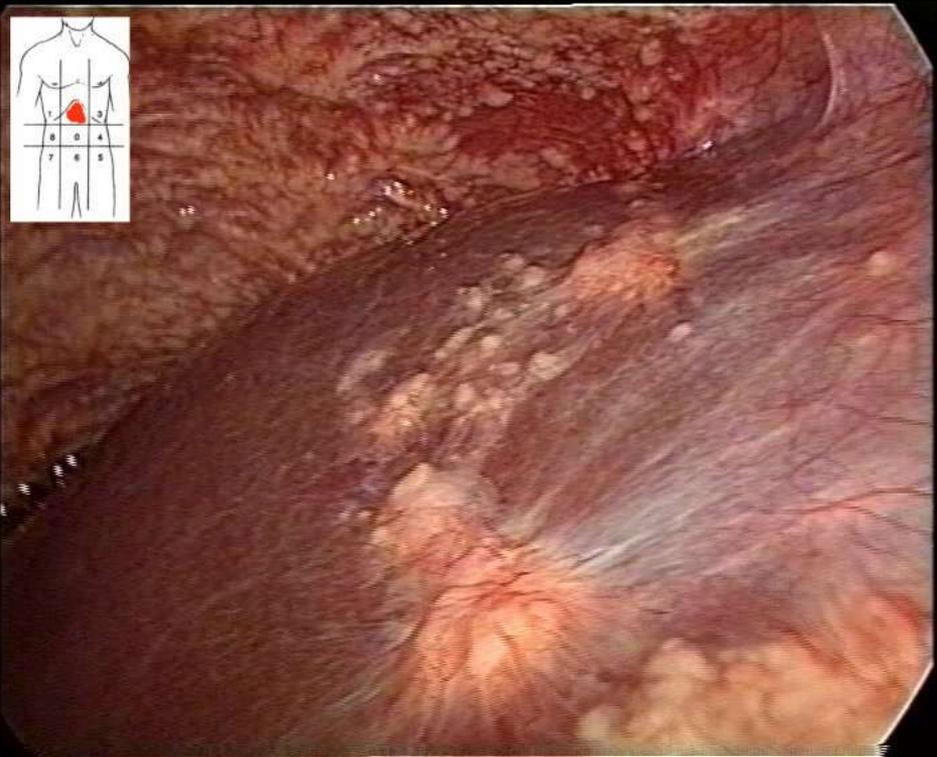
Della peritonectomia con HIPEC

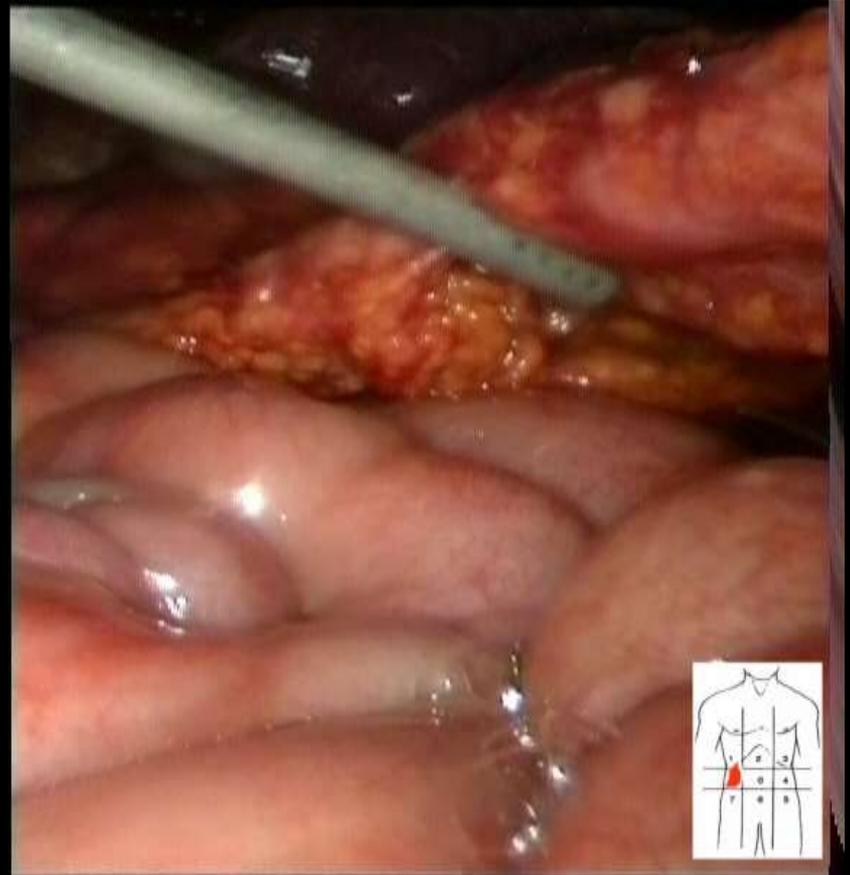
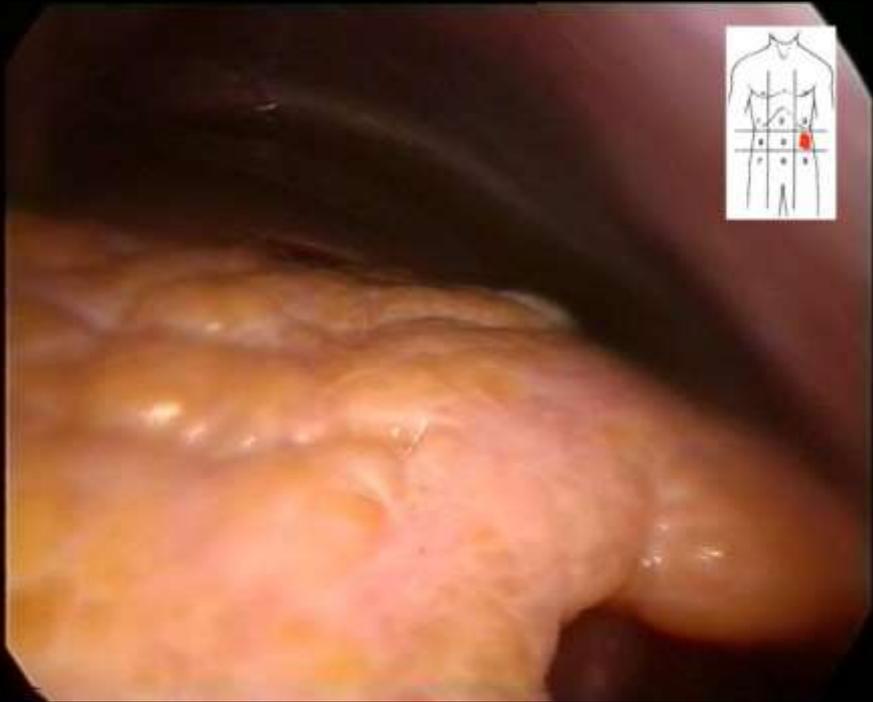
LAPAROSCOPIA DI STADIAZIONE LA TECNICA

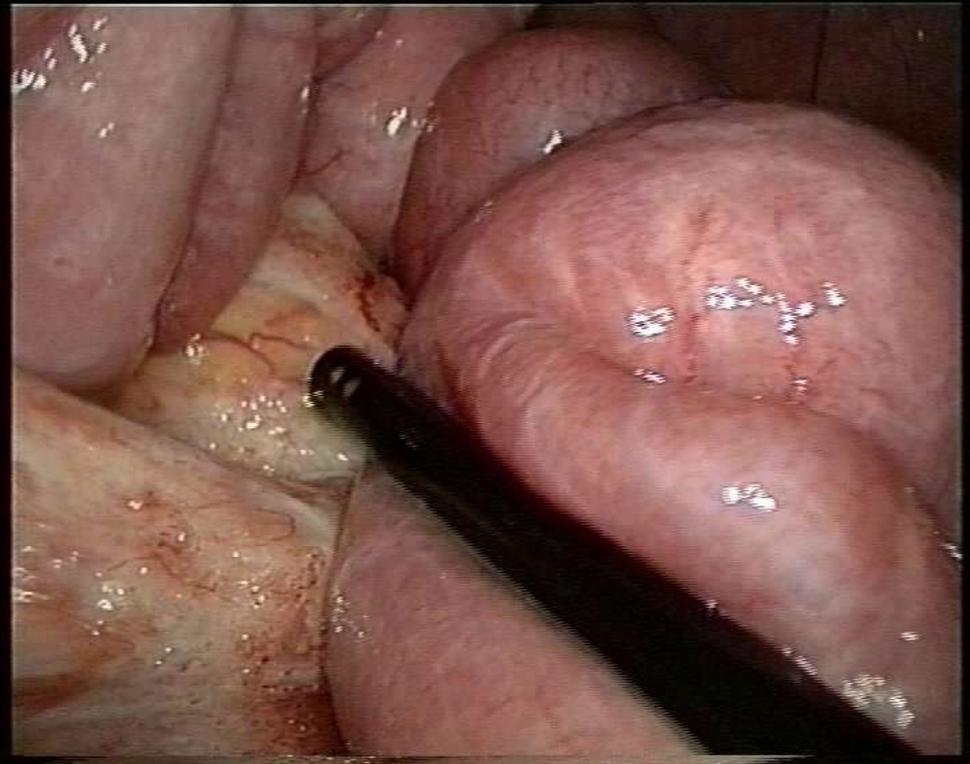
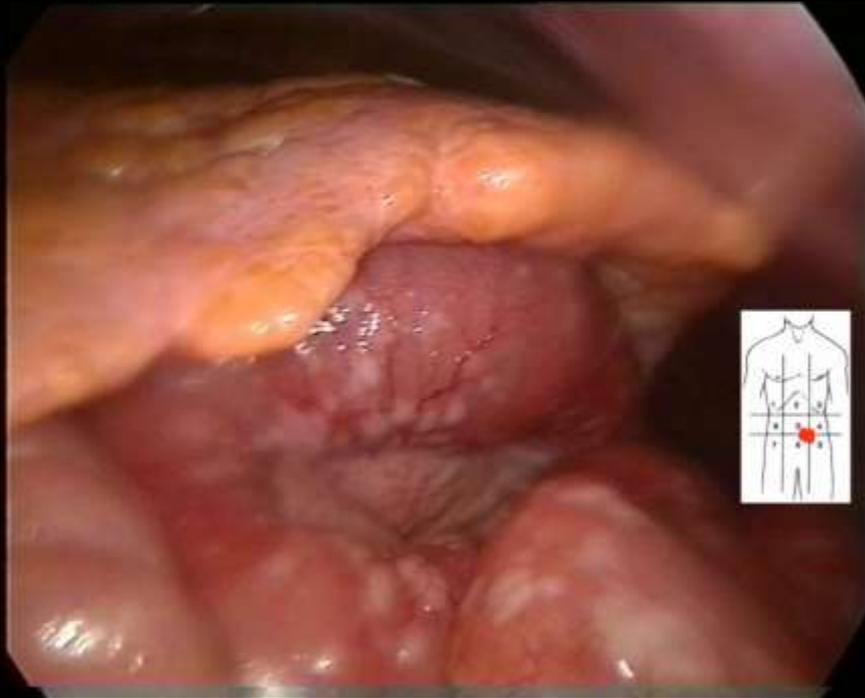
INSERIMENTO PRIMO TROCAR













**LA VLS DI STADIAZIONE PERMETTE L'ESCLUSIONE
DI UN ALTO NUMERO DI PAZIENTI DA SOTTOPORRE A
PERITONECTOMIA GIA' DEFINITI
CITORIDUCIBILI CON GLI ESAMI DI IMAGING CLASSICI (TC
– RM – PET)
CON UN TASSO DI MORTALITA' PARI A ZERO E UN TASSO
DI MORBILITA' (INFEZIONI TROCAR) INFERIORE AL 2%
TENDENTE ALLO ZERO IN MANI ESPERTE**

**RITENIAMO LA VLS UN ESAME IRRINUNCIABILE NELLE
CARCINOSI PERITONEALI SIA IN FASE DIAGNOSTICO
STADIATIVA CHE NEL RESTAGING DELLE CARCINOSI
DOPO CHT NEOADIUVANTE**

Peritonectomy

CITORIDUZIONE SISTEMATICA

**E' L'ASPORTAZIONE CHIRURGICA DI TUTTO
IL PERITONEO PARIETALE COINVOLTO
DALLA NEOPLASIA E DI TUTTI GLI
ORGANI COLPITI DA CARCINOSI**

INDICE DI CITORIDUZIONE

CC 0 : non residui neoplastici macroscopici

CC 1 : residui multipli < 2.5 mm

CC 2 : residui multipli > 2.5 mm

EFFETTI DELLA CHEMIOIPERTERMIA INTRAOPERATORIA DOPO PERITONECTOMIA

- *Citolisi delle cellule libere potenziata dal calore (azione diretta, potenziamento del chemioterapico con maggiore penetrazione)**
 - *Prevenzione sequestri di fibrina**
 - *Alte concentrazioni peritoneali**
 - *Basse concentrazioni sistemiche**
 - *Metabolizzazione diretta epatica**
 - *Distribuzione manuale dei flussi**

DISTRUZIONE DI LESIONI FINO A 5mm

La somma dei punteggi relativi alle varie regioni addominali permette sia una valutazione della prognosi che della fattibilità della peritonectomia

punteggio massimo: 39 (13x3)

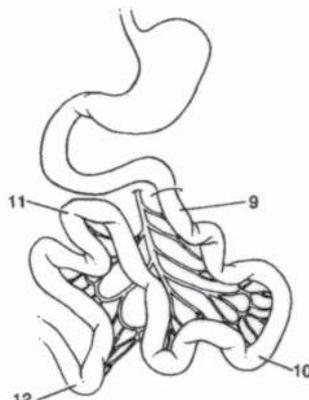
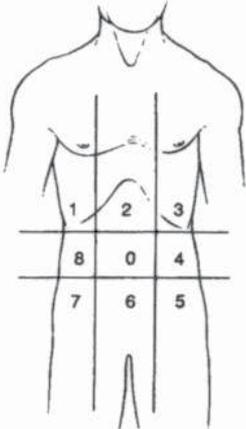
prognosi peggiore se >13 (sopravv. 75 %vs 12% a 5 anni)

variabile in funzione tipo neoplasia, estensione, localizzazioni, citoriduzione

Peritoneal Cancer Index

<u>Regions</u>	<u>Lesion Size</u>	<u>Lesion Size Score</u>
0 Central	—	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	—	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	—	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	—	LS 3 Tumor > 5.0 cm or confluence
4 Left Flank	—	
5 Left Lower	—	
6 Pelvis	—	
7 Right Lower	—	
8 Right Flank	—	
9 Upper Jejunum	—	
10 Lower Jejunum	—	
11 Upper Ileum	—	
12 Lower Ileum	—	

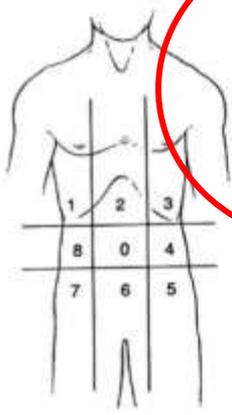
PCI



Settori 0 – 8
 Sempre citoriducibili CC0 salvo cut off

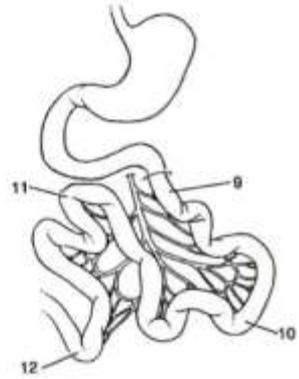
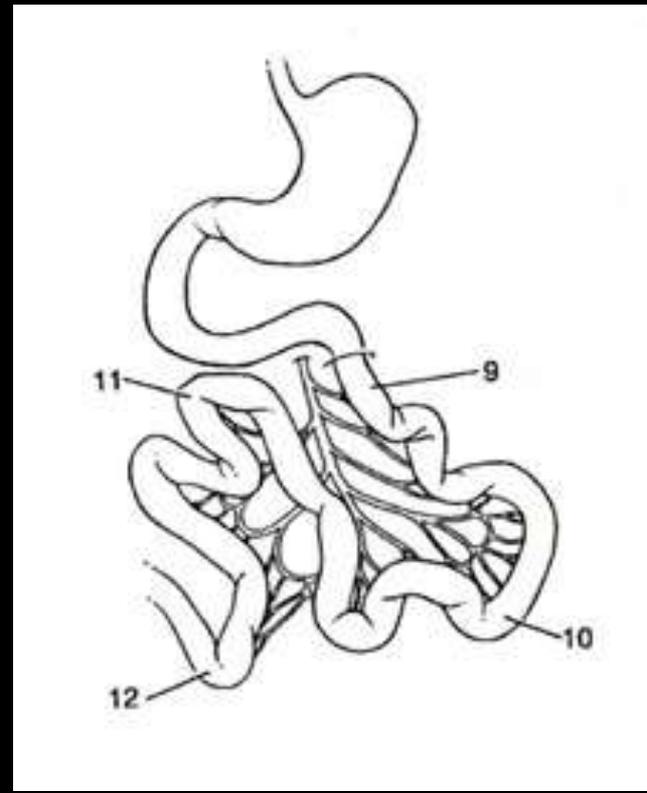
Il coinvolgimento del piccolo intestino è l'elemento determinante per il raggiungimento di una citoriduzione CC0

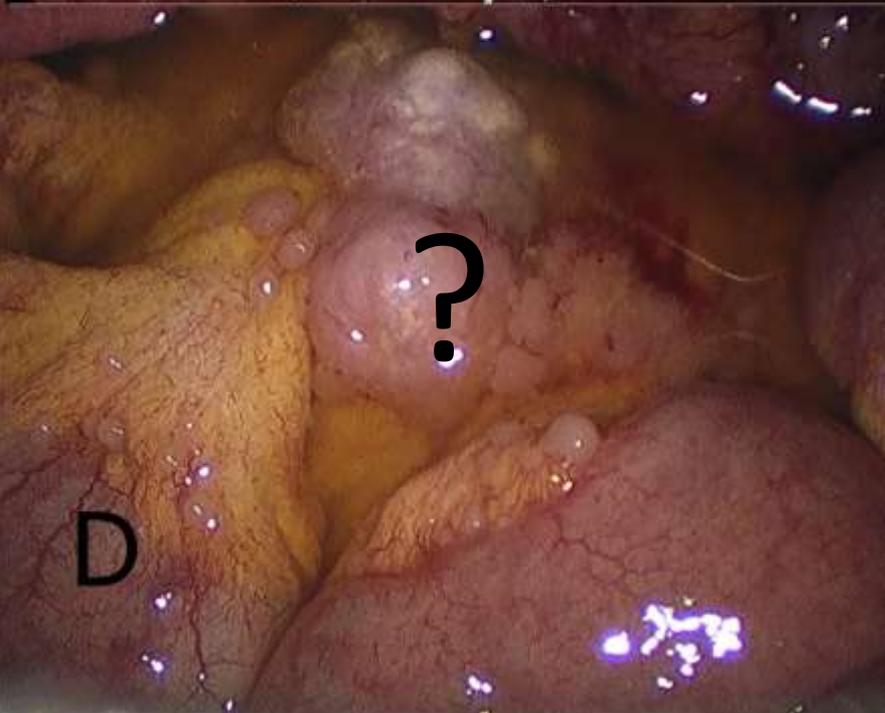
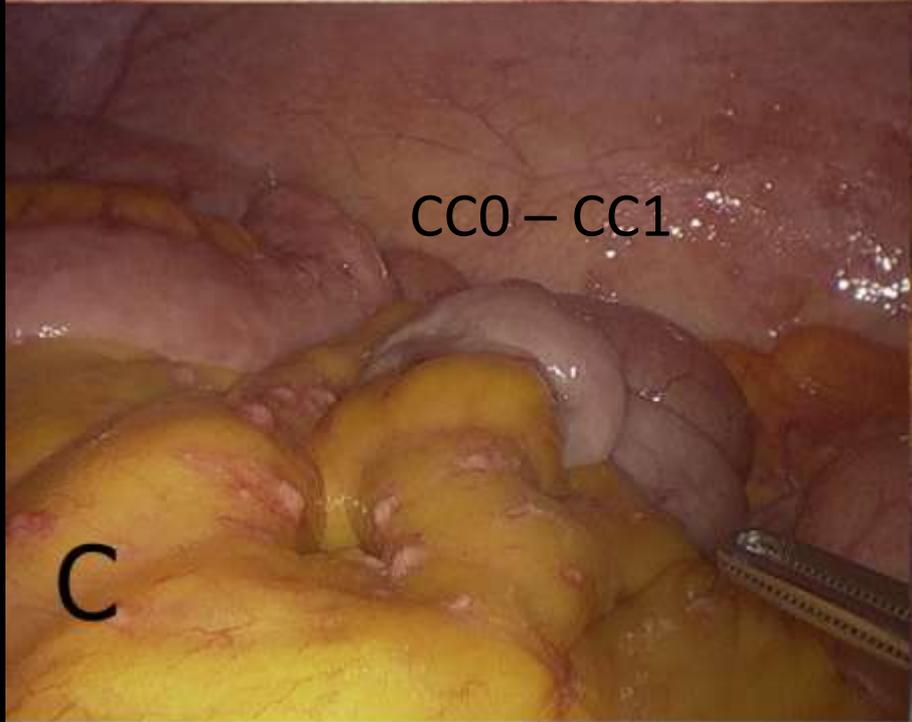
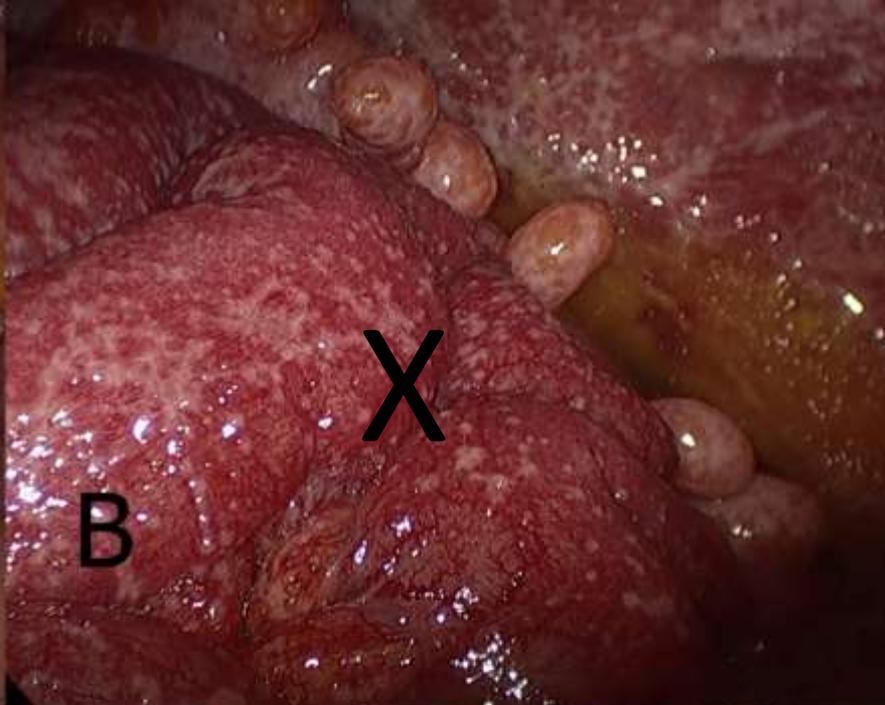
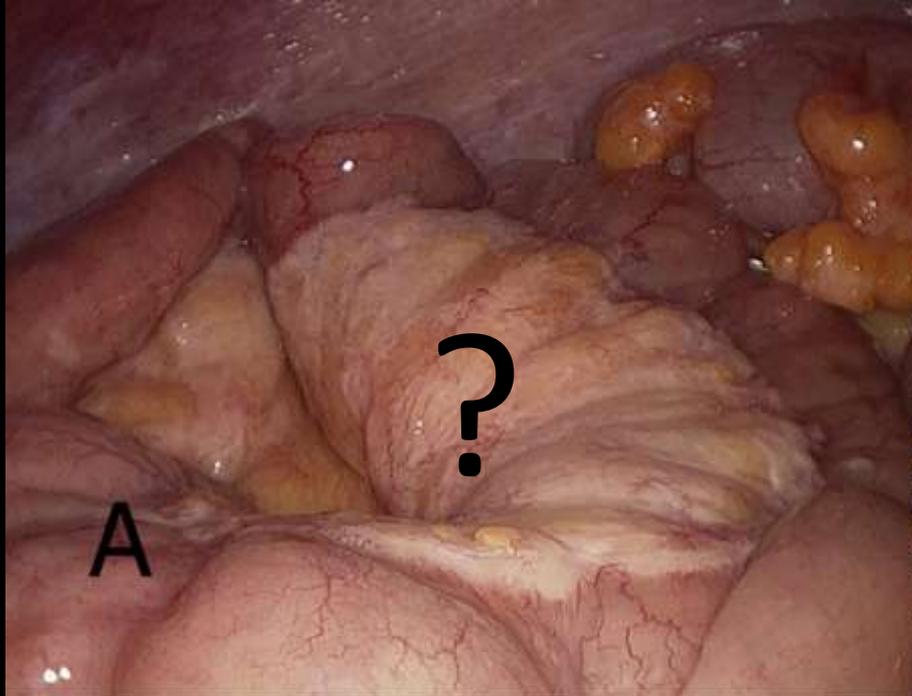
Peritoneal Cancer Index



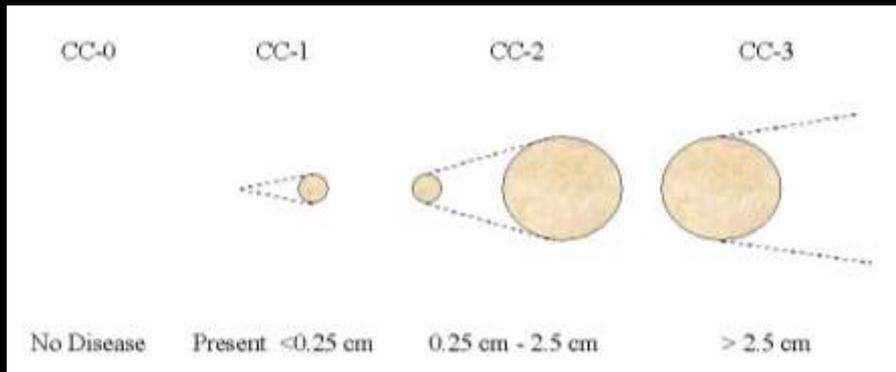
Regions	Lesion Size	Lesion Size Score
0 Central	_____	LS 0 No tumor seen
1 Right Upper	_____	LS 1 Tumor up to 0.5 cm
2 Epigastrium	_____	LS 2 Tumor up to 5.0 cm
3 Left Upper	_____	LS 3 Tumor > 5.0 cm
4 Left Flank	_____	or confluence
5 Left Lower	_____	
6 Pelvis	_____	
7 Right Lower	_____	
8 Right Flank	_____	
9 Upper Jejunum	_____	
10 Lower Jejunum	_____	
11 Upper Ileum	_____	
12 Lower Ileum	_____	

PCI

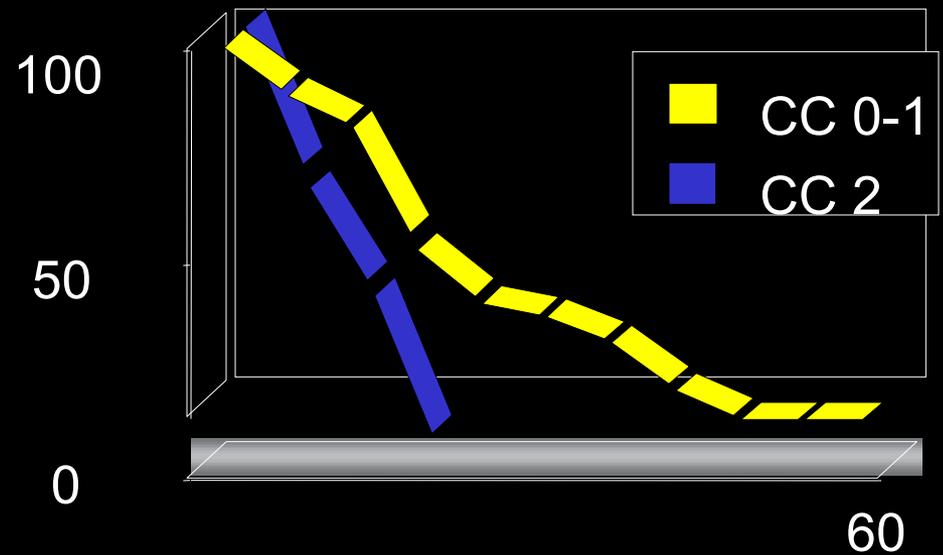
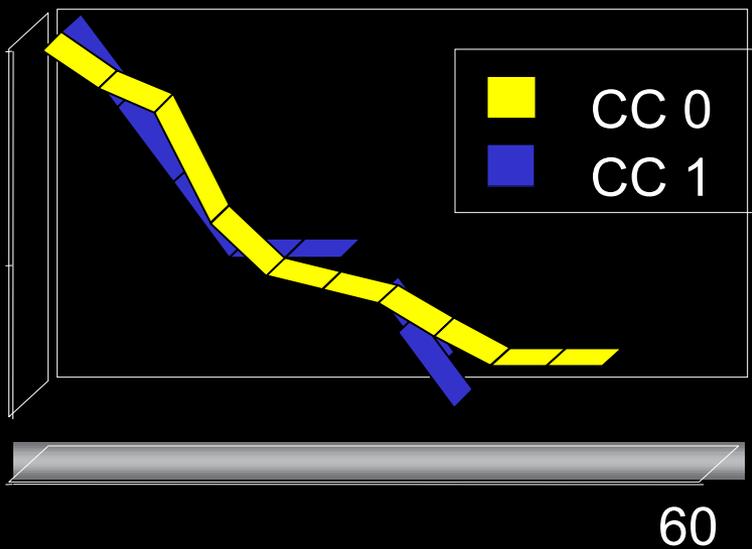





CARCINOSI PERITONEALI



**SOPRAVVIVENZA A
5 Anni
in relazione al grado di
citoriduzione**



TUMORI CAUSA DI CARCINOSI IN CUI E' INDICATA LA PERITONECTOMIA + CHEMIOIPERTERMIA INTRAOPERATORIA

Tumori mucinosi dell' appendice

Mesotelioma

Sarcomi a basso grado

**Tumori ovarici stadio IIIc-IV o recidiva/persistenza
dopo cmt 1°/2° linea**

Carcinoma del colon

Carcinoma gastrico

OBIETTIVO DELLA PERITONECTOMIA

- CITORIDUZIONE COMPLETA CCO
 - RESIDUI NEOPLASIA < 0,25 cm

Obiettivo: Citoriduzione CC0



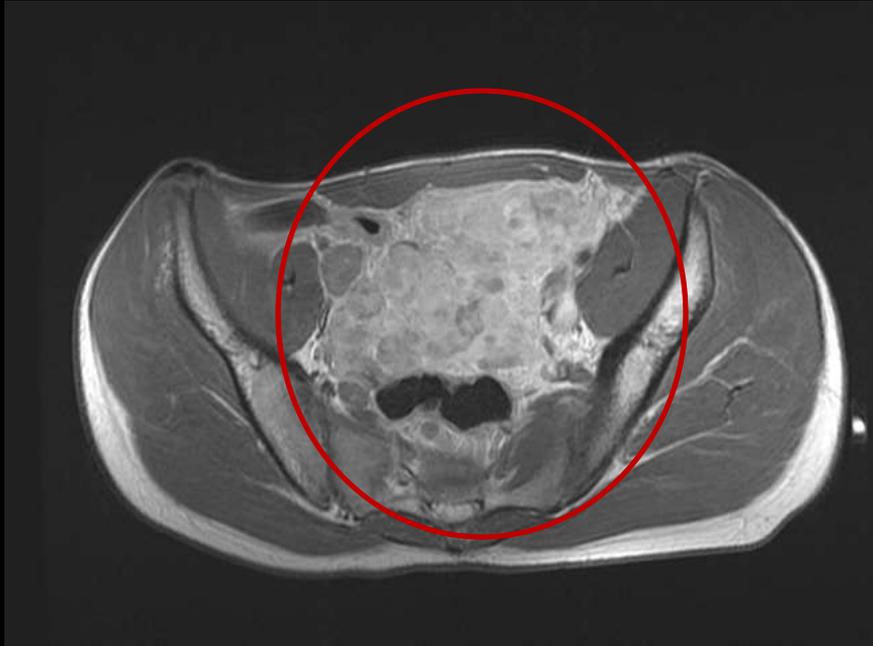
Asportazione di tutte le lesioni peritoneali visibili in assenza di residuo macroscopico

CRITERI SPECIFICI DI INCLUSIONE

- *Radice mesenterica libera o passibile di citoriduzione completa**
- *Capsula pancreatica libera o passibile di citoriduzione completa**
- *Non metastasi extraaddominali**
- *Metastasi epatiche uniche resecabili**
- *Tenue da resecare inferiore a 1/3 lunghezza**

ECO - TC / RM – TC/PET

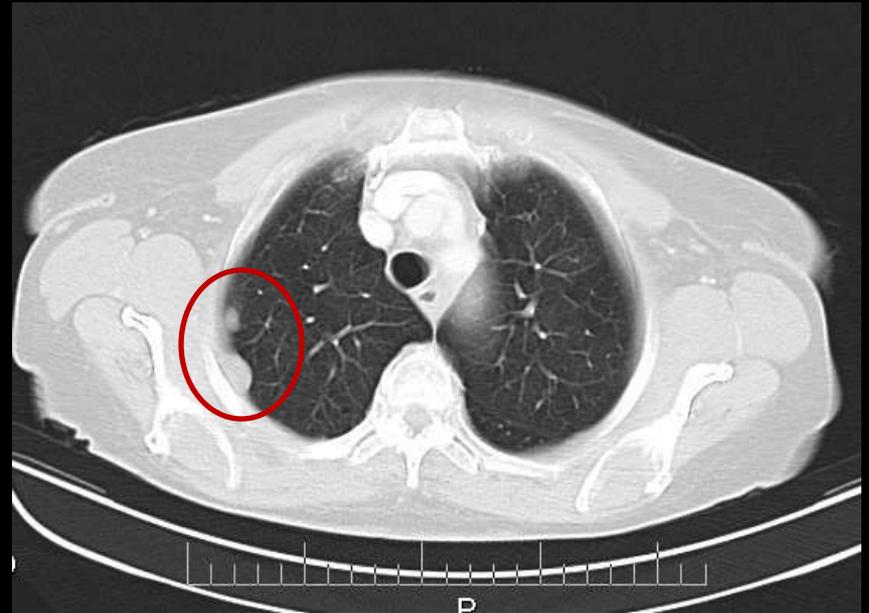
Criteri di esclusione primari



Malattia locoregionale



Valutazione x Citoriduzione HIPEC



Malattia metastatica extraregionale



Chemioterapia

STEPS

- **VALUTAZIONE DI OPERABILITA' (TC - VLS)**

CHIRURGIA

- **PERITONECTOMIA PARIETALE**

- **PERITONECTOMIA PELVICA**

(Isteroannessectomia – Colectomia - Omentectomia)

- **PERITONECTOMIA SOPRAMESOCOLICA**

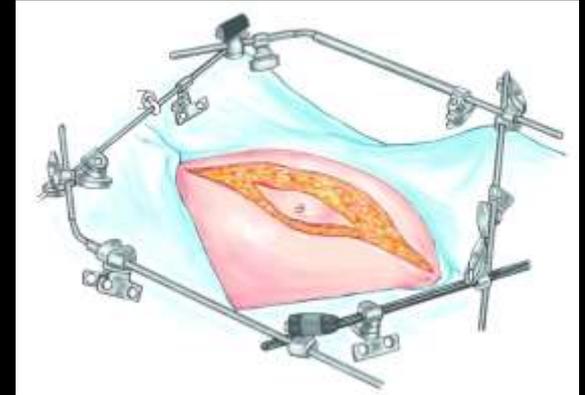
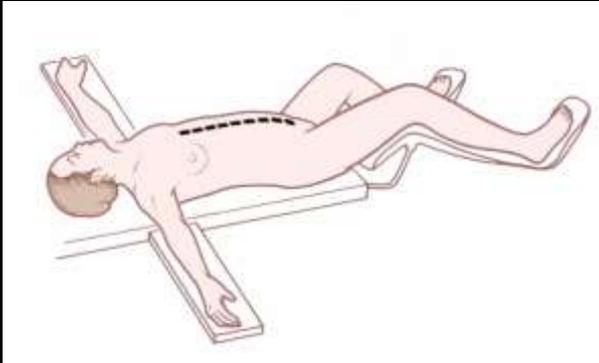
(asportazione del piccolo omento – Gastrectomia - Splenectomia)

- **PERITONECTOMIA DIAFRAMMATICA**

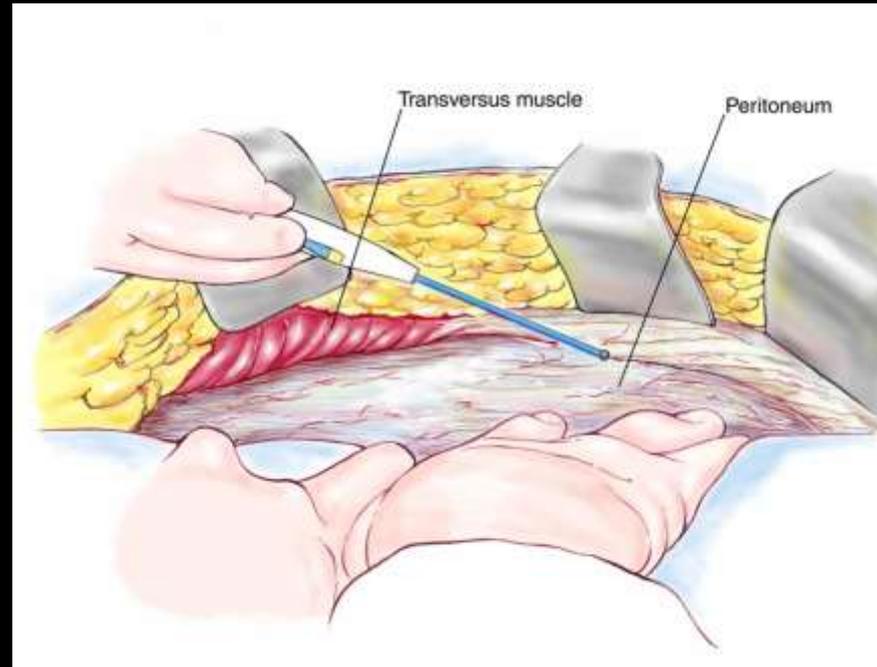
- **TRATTAMENTO DELLA GLISSONIANA**

(colecistectomia – peduncolo epatico)

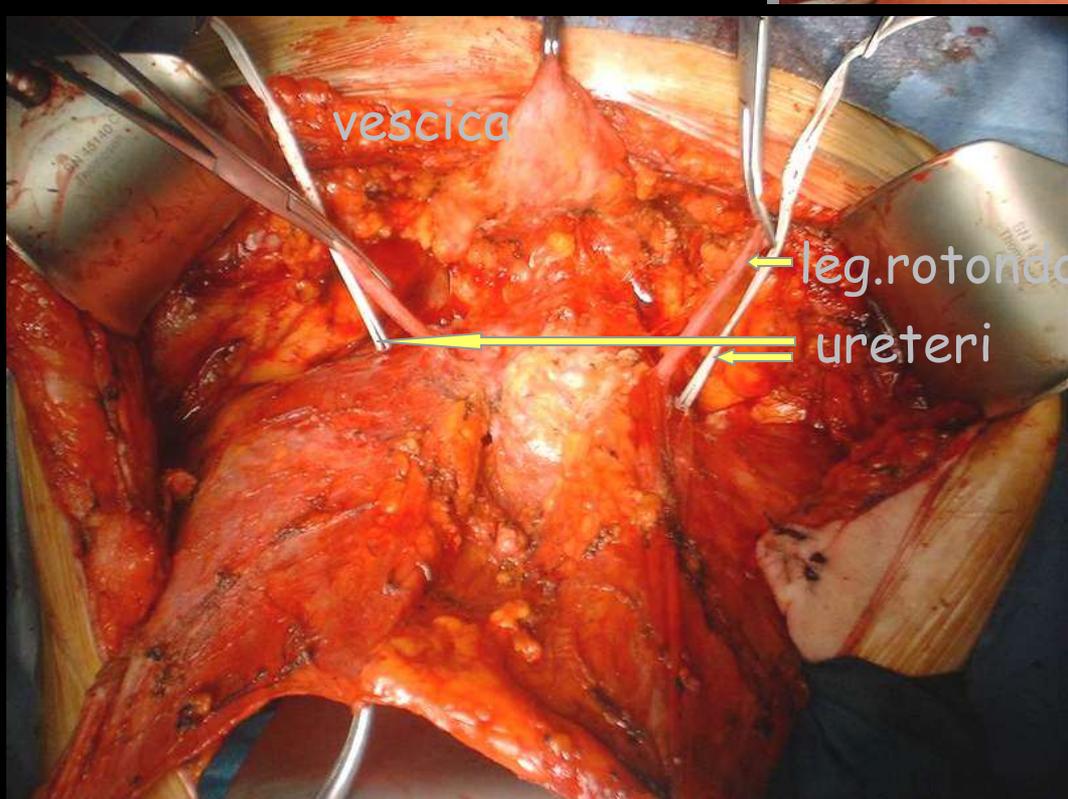
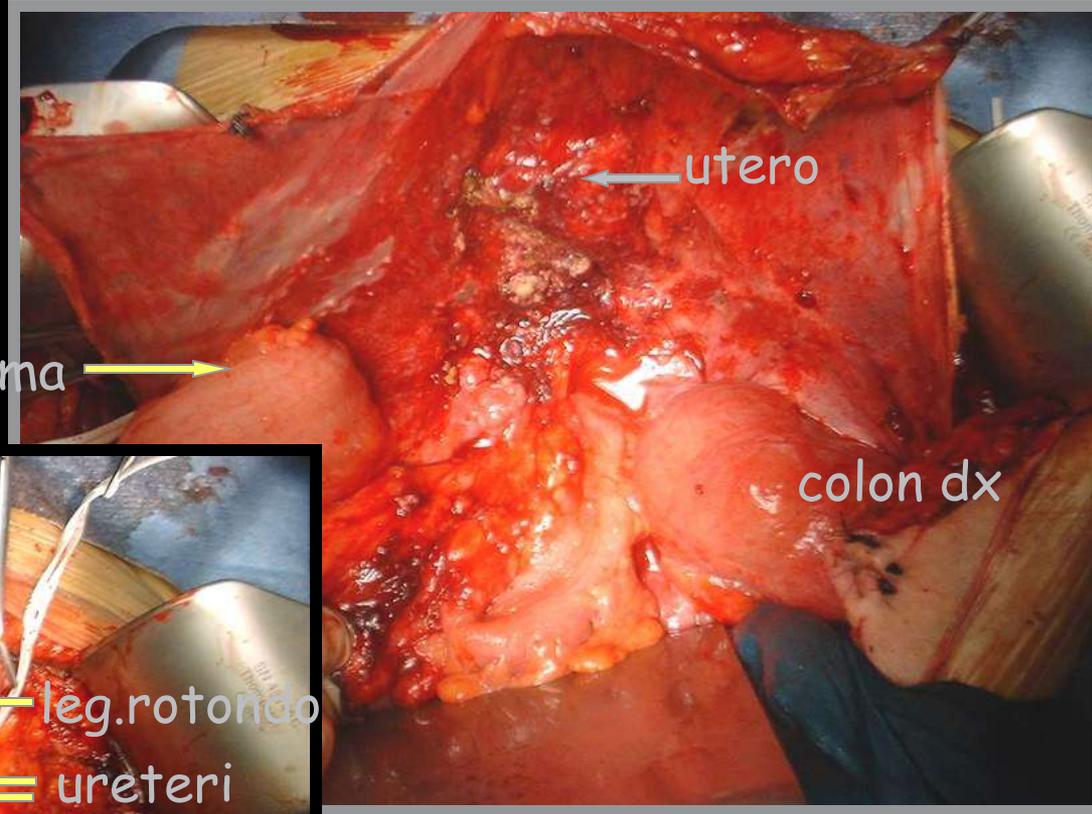
PERFUSIONE IPERTERMICO ANTIBLASTICA



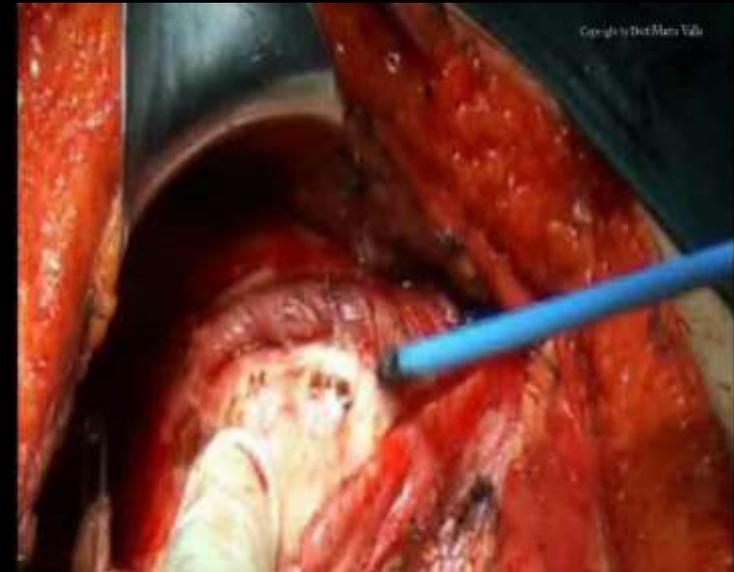
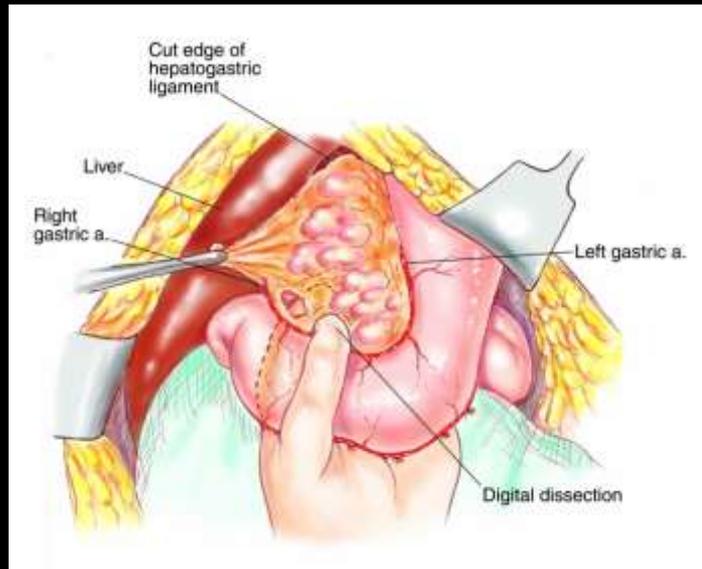
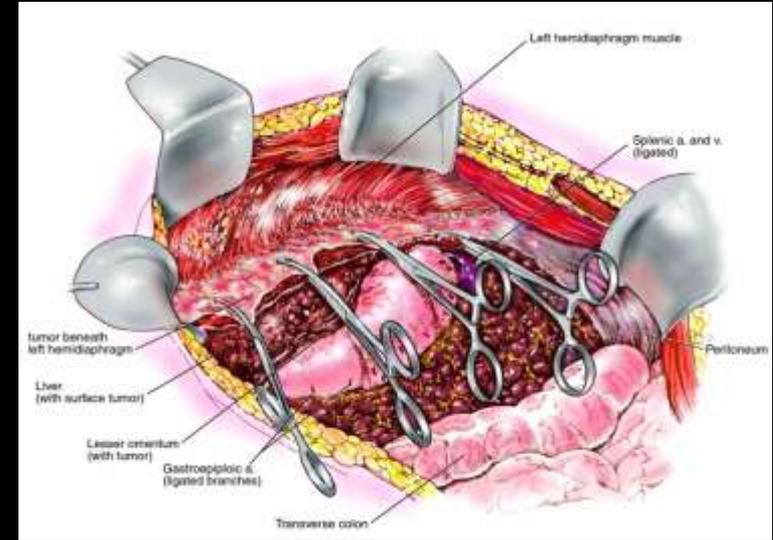
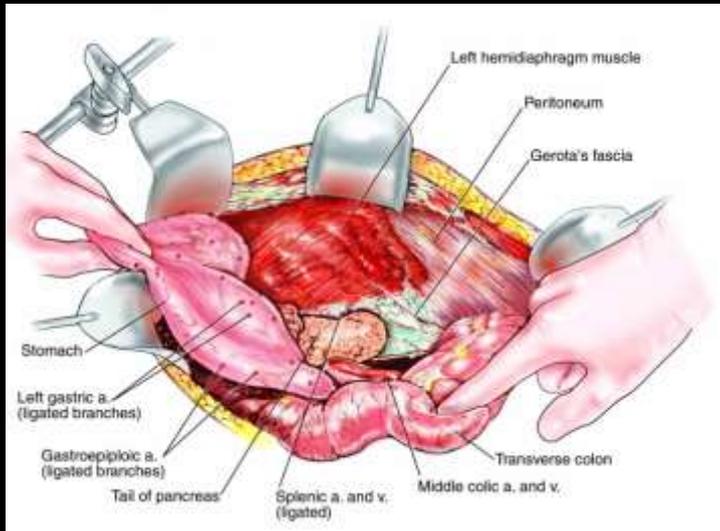
PERITONECTOMIA PARIETALE

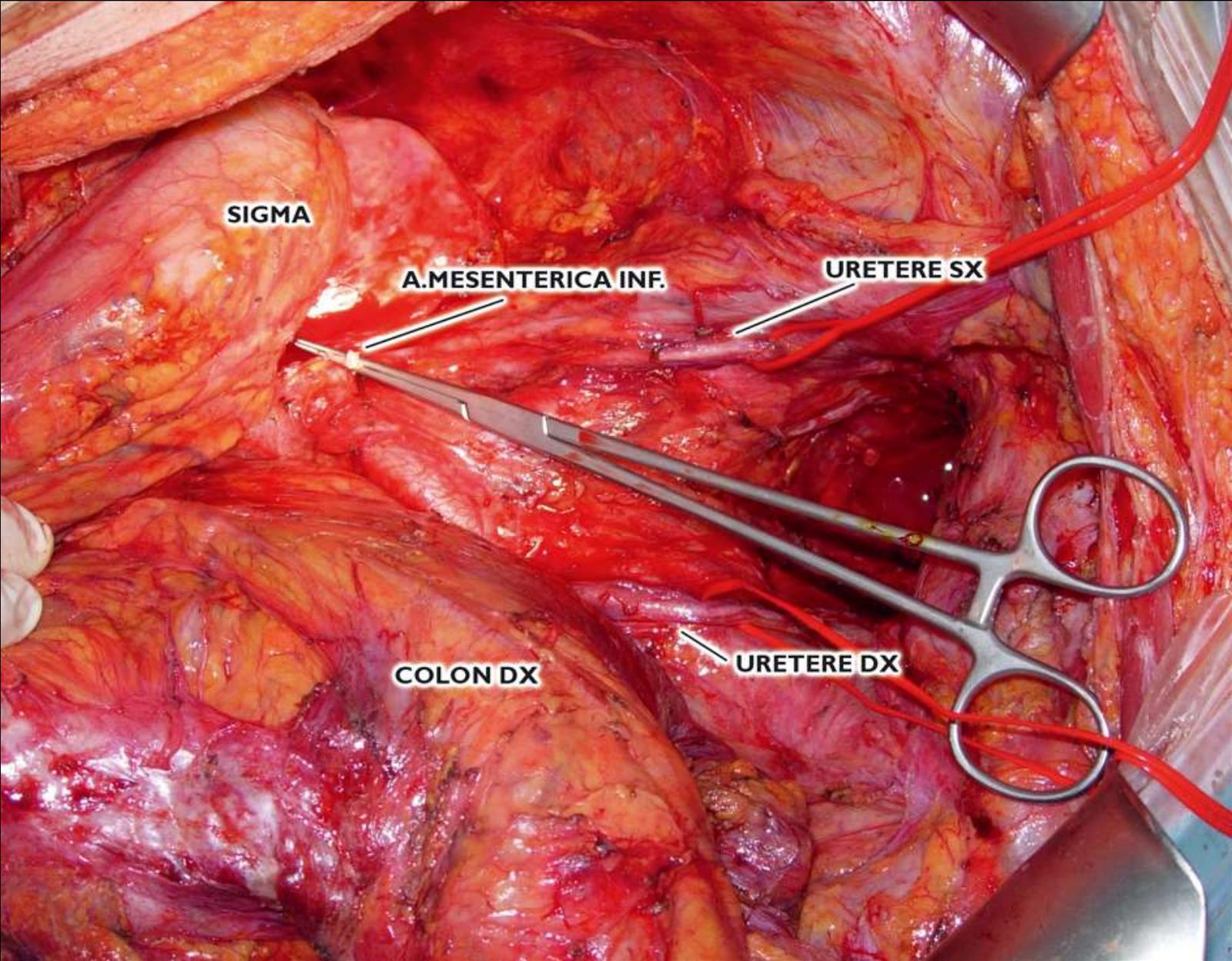


PERITONECTOMIA PELVICA



PERITONECTOMIA SOVRAMESOCOLICA





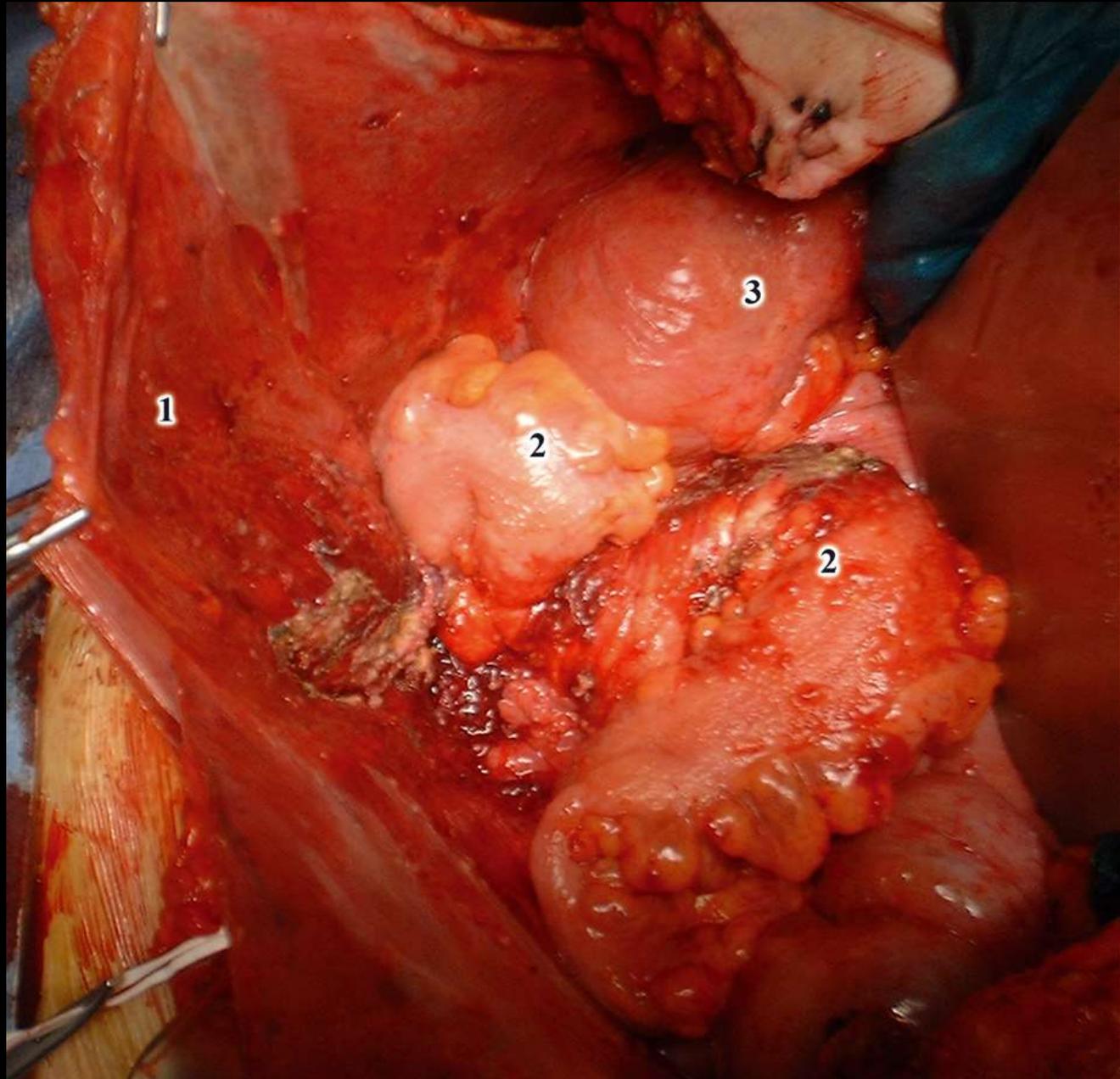
SIGMA

A.MESENTERICA INF.

URETERE SX

COLON DX

URETERE DX



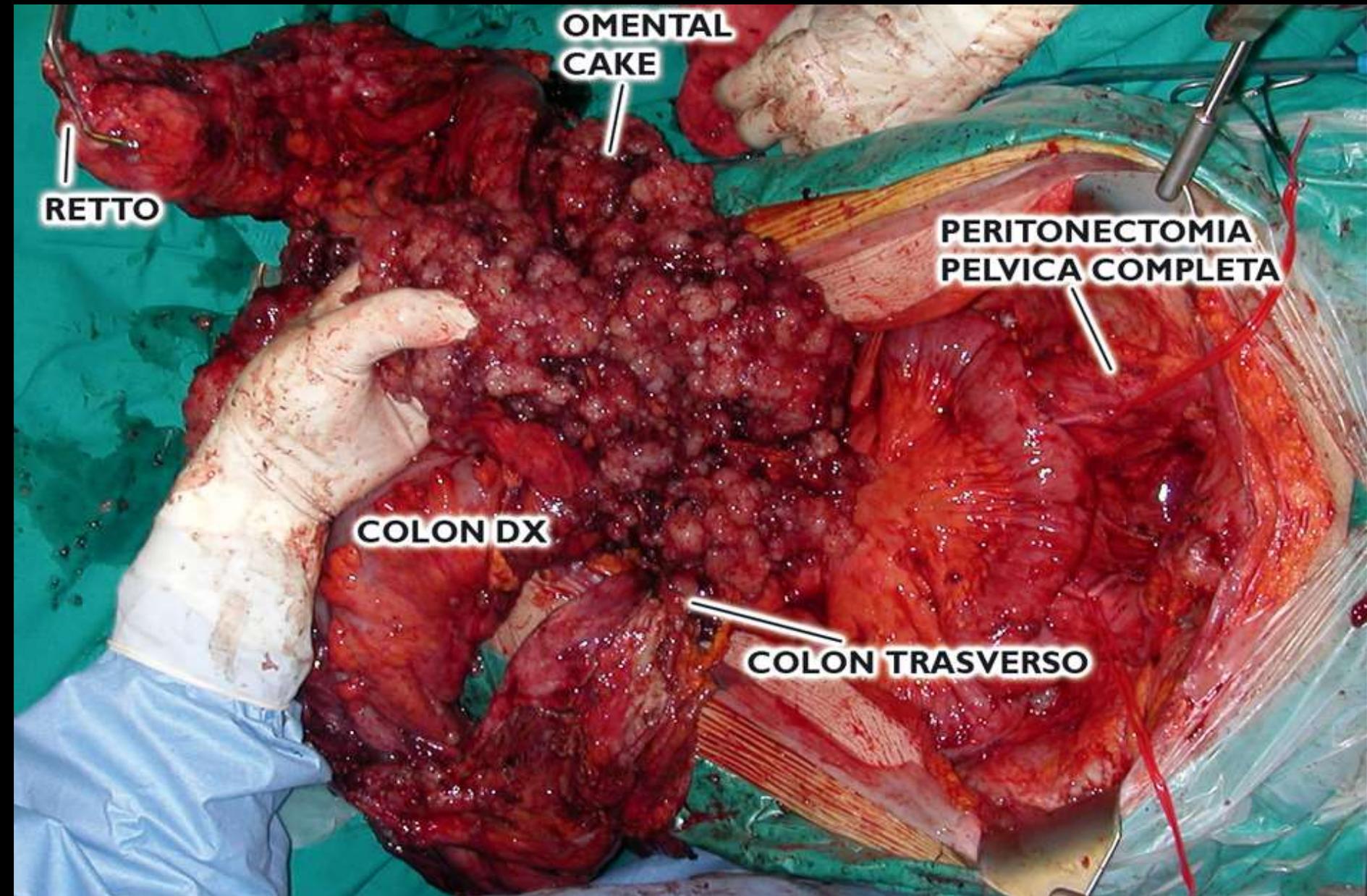
RETTO

**OMENTAL
CAKE**

**PERITONECTOMIA
PELVICA COMPLETA**

COLON DX

COLON TRASVERSO



ANTIBLASTICI USATI IN PERFUSIONE

- MITOMICINA 12.5 mg/m²:

- ° appendice
- ° colon retto
- ° stomaco
- ° pancreas

- CISPLATINO 50 mg/m²

+ DOXORUBICINA 15 mg/m²:

- ° sarcoma
- ° ovaio
- ° mesotelioma

**dosaggi ridotti del 30% se funzione renale ridotta*

**Sono in corso studi di fase II
sull'utilizzo di altri farmaci quali
l'Oxaliplatino, il Carboplatino e
Taxolo.**

Citoriduzione Palliativa

La scelta di una citoriduzione CC2 – CC3 va valutata collegialmente tra Chirurghi e Oncologi prendendo in considerazione :

- Chemioresistenza
- Pregressi interventi
- Età del paziente
- Karnofsky
- Entità delle resezioni
- Valutazione del rischio operatorio
- Effetti della chirurgia palliativa in termini di qualità di vita

Conclusioni

- **La Citoriduzione completa CC0 può essere considerata “curativa”**

Non è ammissibile effettuare una citoriduzione CC2/3 se non a scopo puramente “palliativo” onde inficiare i dati relativi alla procedura con risultati non poco difformi dalla storia naturale della malattia o con la sola CHT

- **Il forte razionale dell'intervento combinato di peritonectomia + HIPEC lo rende l'approccio ideale alle carcinosi peritoneali in assenza di metastasi extraregionali, quando cioè la malattia si caratterizza per uno specifico tropismo peritoneale.**

**GRAZIE PER LA VOSTRA
ATTENZIONE**

PERRONE MYRIAM

Aggiornamento professionale
Carcinosi peritoneale
Focus ovaio



Venerdì 17 Aprile 2015
ore 14.00

Aula Muntoni
Ospedale San Giovanni di Dio
Via di Torre Galli, 3 - Firenze

Chiamata e gratuita prima conferma. Invito email con il 16 Aprile 2015

La carcinosi peritoneale di origine annessiale

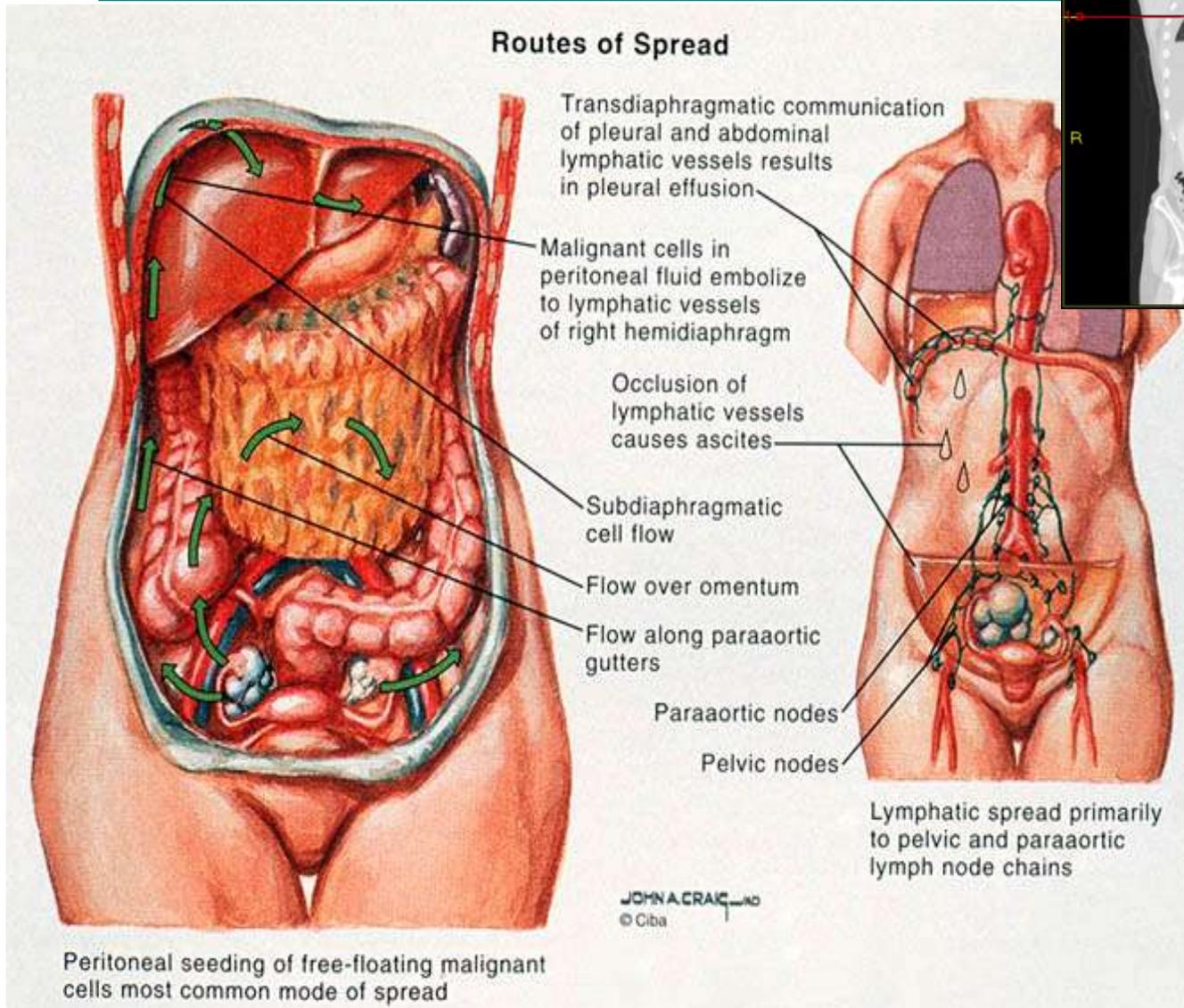
Anna Myriam Perrone - Pierandrea De Iaco

SSD Oncologia Ginecologica

myriam.perrone@aosp.bo.it – pierandrea.deiaco@aosp.bo.it

- *Valutazione **preoperatoria** della **diffusione** di malattia*
- *Razionale della **citoriduzione***
- ***Studi ongoing e prospettive future***

VIE DI DIFFUSIONE DEL CARCINOMA DELL'OVAIO



DIAGNOSI STRUMENTALE

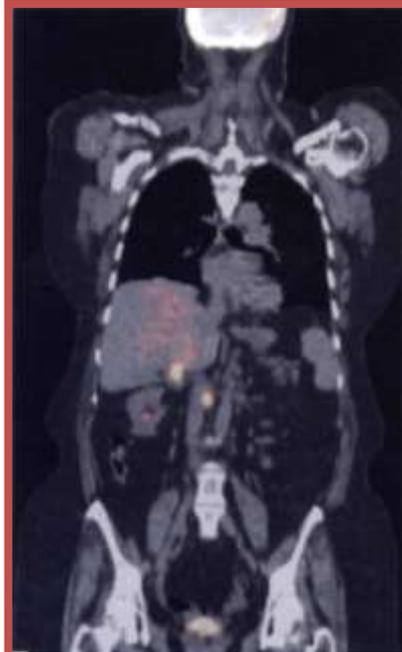
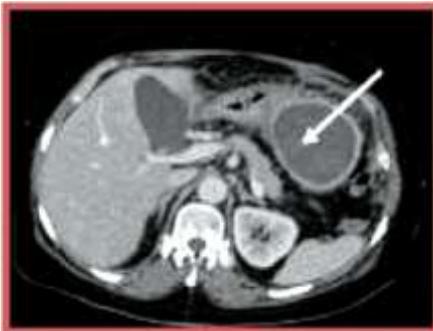
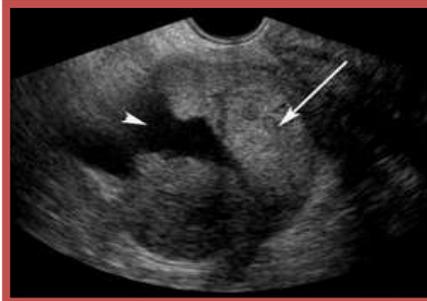
Ecografia

TAC

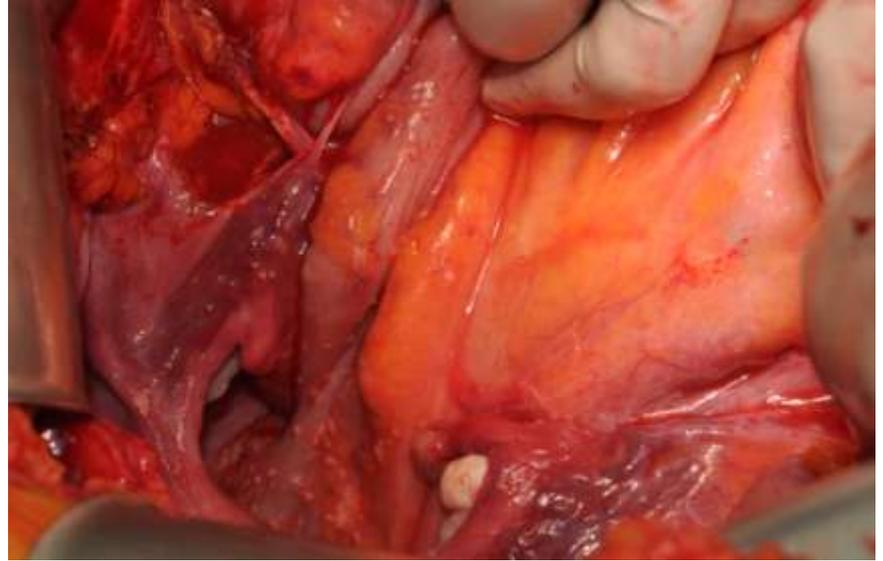
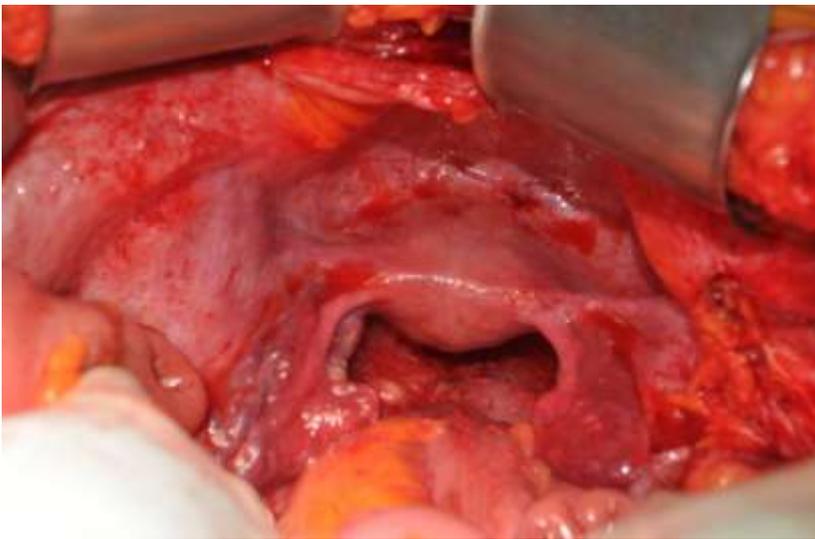
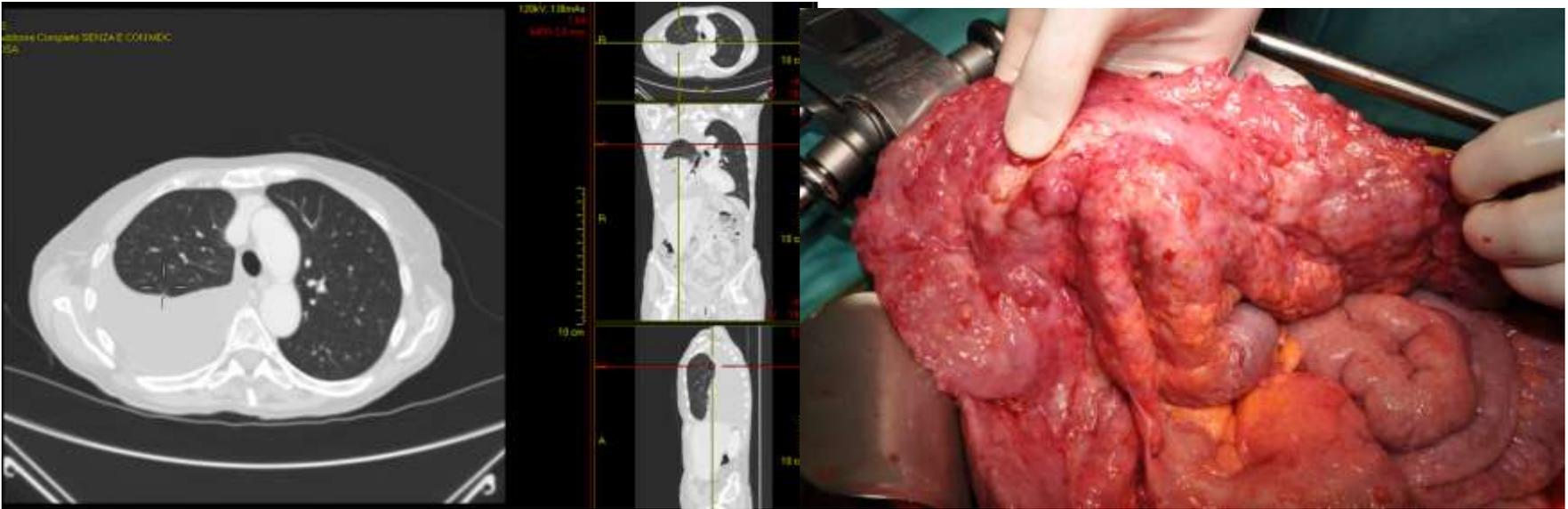
RMN

PET

Laparoscopia







Come selezionare le pazienti con carcinoma ovarico avanzato per NACT piuttosto che per chirurgia up front?

Review (1980-2009)

- ❖ CA125: 17 studi retrospettivi
- ❖ CT/MRI: 8 studi retrospettivi
- ❖ S-LPS: 5 studi retro/prospettivi
- ❖ Fattori clinico-patologici: 5 studi retrospettivi

Non esiste un modello universalmente applicabile che possa predire una citoriduzione ottimale nel carcinoma ovarico avanzato

Do you need laparotomy ?



Ritardo dell'inizio della chemioterapia

Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma

DECEMBER 2008

ONCOLOGY

Anna Fagotti, MD; Gabriella Ferrandina, MD; Francesco Fanfani, MD; Giorgia Garganese, MD; Giuseppe Vizzielli, MD; Vito Carone, MD; Maria Giovanna Salerno, MD; Giovanni Scambia, MD

American Journal of Obstetrics & Gynecology

<i>Parametro laparoscopico</i>	<i>assente</i>	<i>presente</i>	<i>NV</i>
Omental cake	0	2	
Carcinosi peritoneale	0	2	
Carcinosi diaframmatica	0	2	
Retrazione mesenteriale	0	2	
Infiltrazione intestinale	0	2	
Infiltrazione gastrica	0	2	
Metastasi epatiche	0	2	
Score totale			



Accuracy, negative and positive predictive value of intraoperative laparoscopic versus laparotomic findings				
Variable	Assessable (%)	NPV (%)	PPV (%)	Accuracy (%)
Peritoneal carcinosis	113 (100%)	100	100	100
Omental cake	109 (96.5%)	91.4	98.6	96.3
Diaphragmatic carcinosis	103 (91.1%)	86.8	100	95.1
Mesenteral retraction	85 (75.2%)	93.7	100	95.3
Bowel infiltration	97 (85.8%)	71.6	86.4	77.3
Stomach infiltration	96 (84.9%)	97.8	60.0	95.8
Superficial liver metastasis	106 (93.8%)	88.5	89.4	88.7

Fagotti. Prospective validation of a laparoscopic predictive model for optimal cytoreduction in advanced ovarian carcinoma. Am J Obstet Gynecol 2008.

FAGOTTI SCORE

- **OVARIAN MASSES**
- **OMENTAL CAKE**
 - omental cake with tumor diffusion to the small and large curvature of the stomach
- **PERITONEAL CARCINOMATOSIS**
 - extensive carcinomatosis of the peritoneum
- **DIAPHRAGMATIC CARCINOMATOSIS**
 - extensive carcinomatosis of the diaphragm
- **BOWEL INFILTRATION**
 - large- and/or small-bowel infiltration necessitating resection
- **MESENTERIC RETRACTION**
 - foreshortened mesentery evaluated by folding back the various intestinal segments when possible
- **STOMACH INFILTRATION**
- **LIVER METASTASES**

Laparoscopy for diagnosing resectability of disease in patients with advanced ovarian cancer (Review)

Rutten MJ, Leeftang MMG, Kenter GG, Mol BWJ, Buist M



CONCLUSION:

- **the use of criteria for unresectable disease will result in no patients inappropriately unexplored**
- **there will still be patients undergoing unsuccessful primary laparotomy**

Citoriduzione nel carcinoma ovarico avanzato

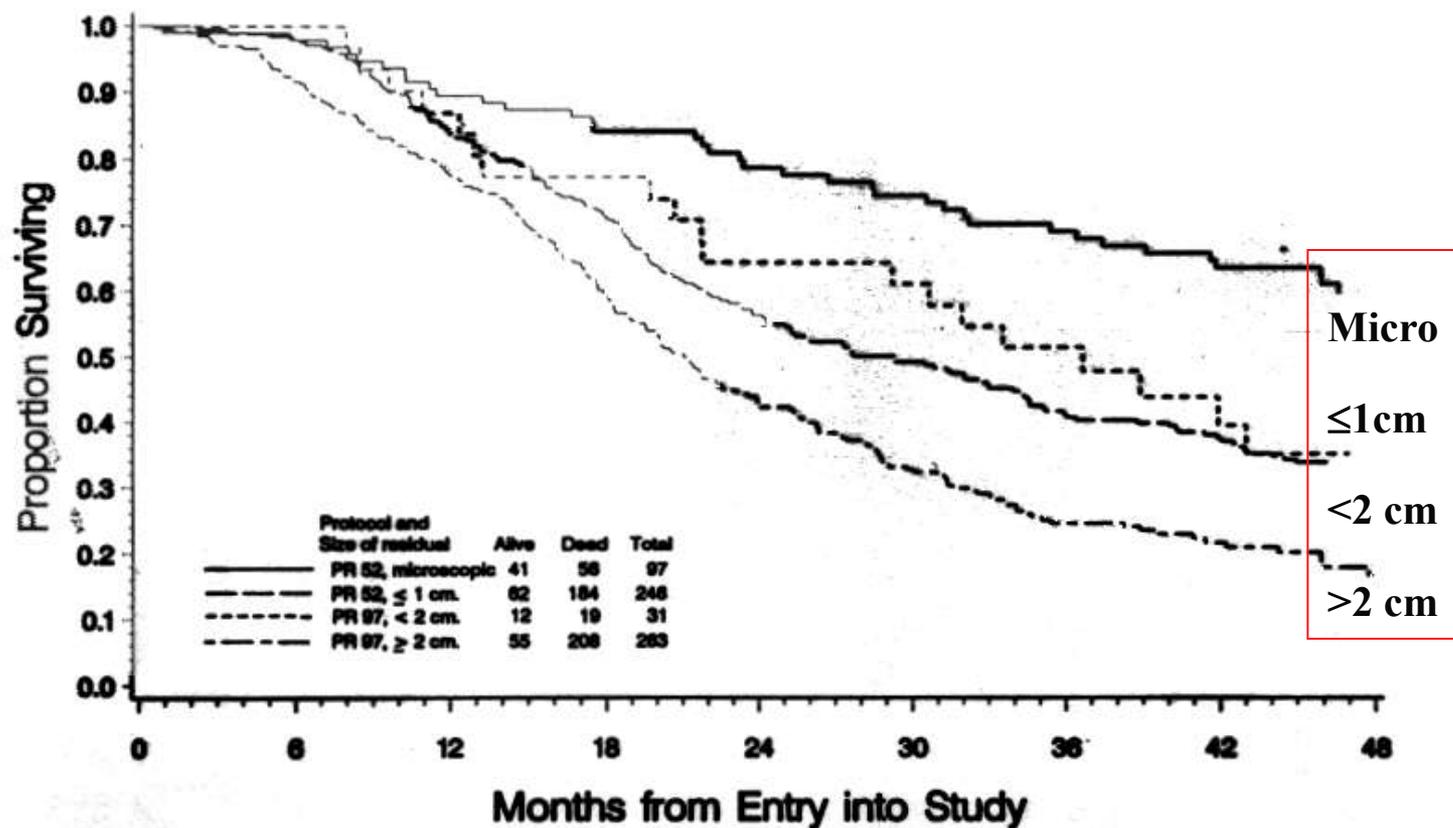
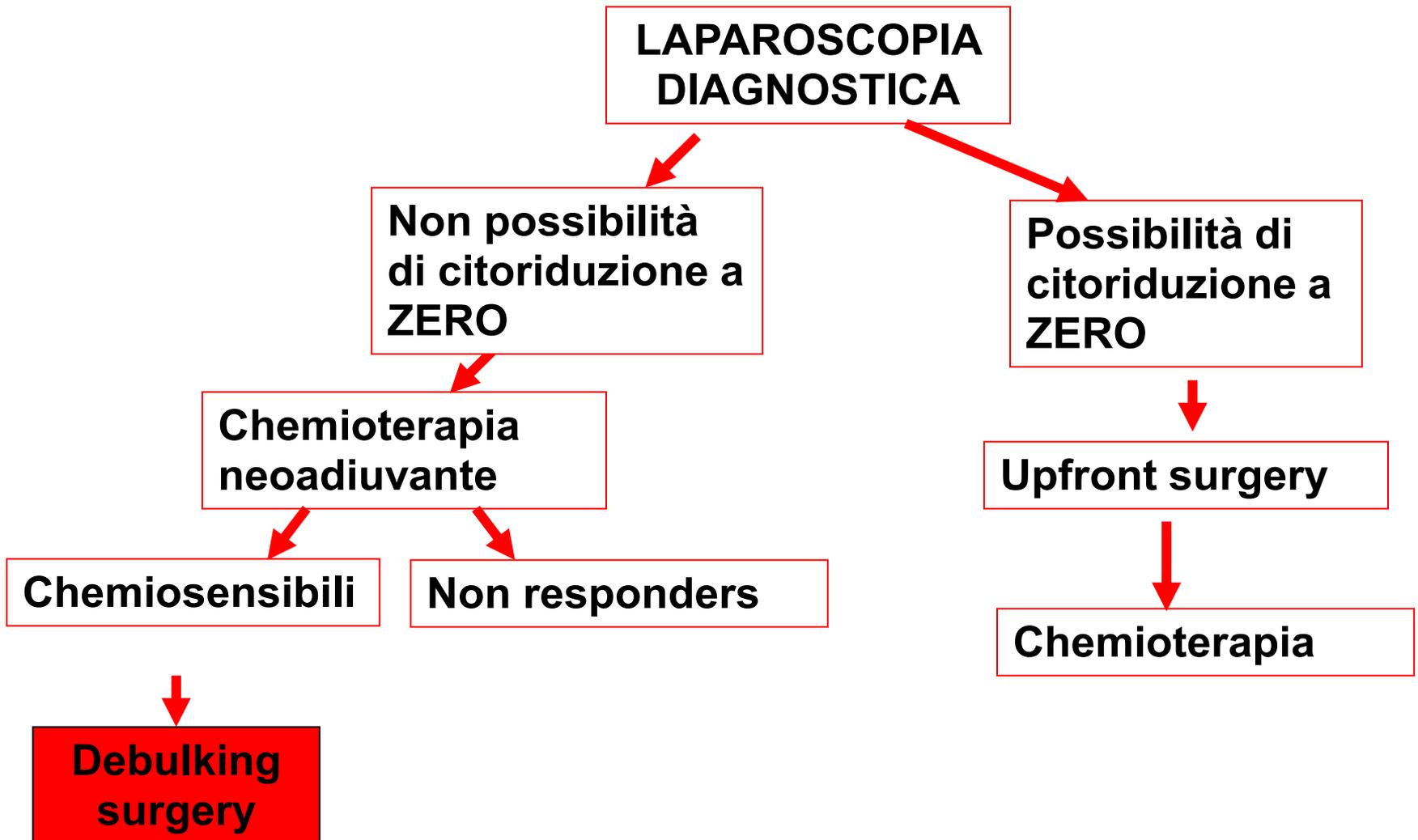


Fig. 2. Survival by residual disease, Gynecologic Oncology Group protocols (PR) 52 and 97.

Citoriduzione nel carcinoma ovarico avanzato

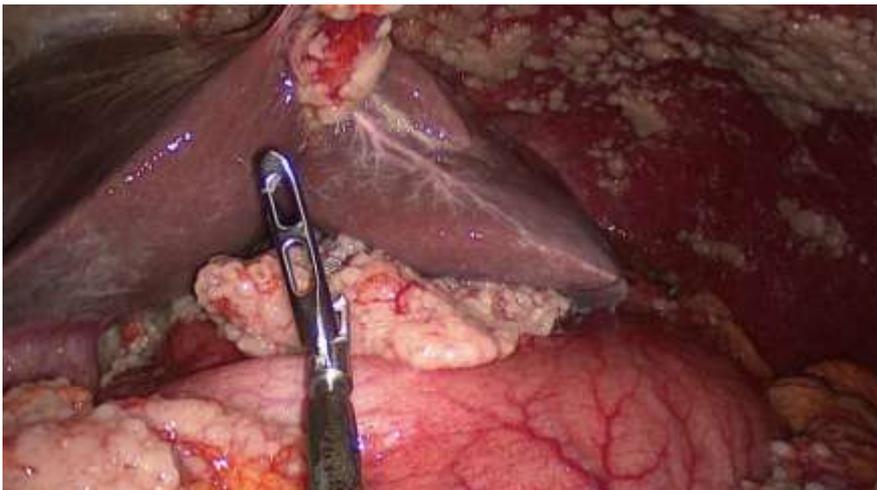
- **Standard debulking (24%):** isterectomia extrafasciale, annessiectomia bilaterale, omentectomia infracolica, linfadenectomia pelvica e paraortica
- **Radical debulking (57%):** chirurgia standard *più* isterectomia radicale, e/o resezione intestinale, e/o resezione del ligamento gastrocolico
- **Supraradical debulking (19%):** chirurgia standard e radicale *più* resezione combinata di piccolo e grande intestino, e/o splenectomia, e/o resezione del diaframma, e/o resezione epatica, e/o pelvectomia

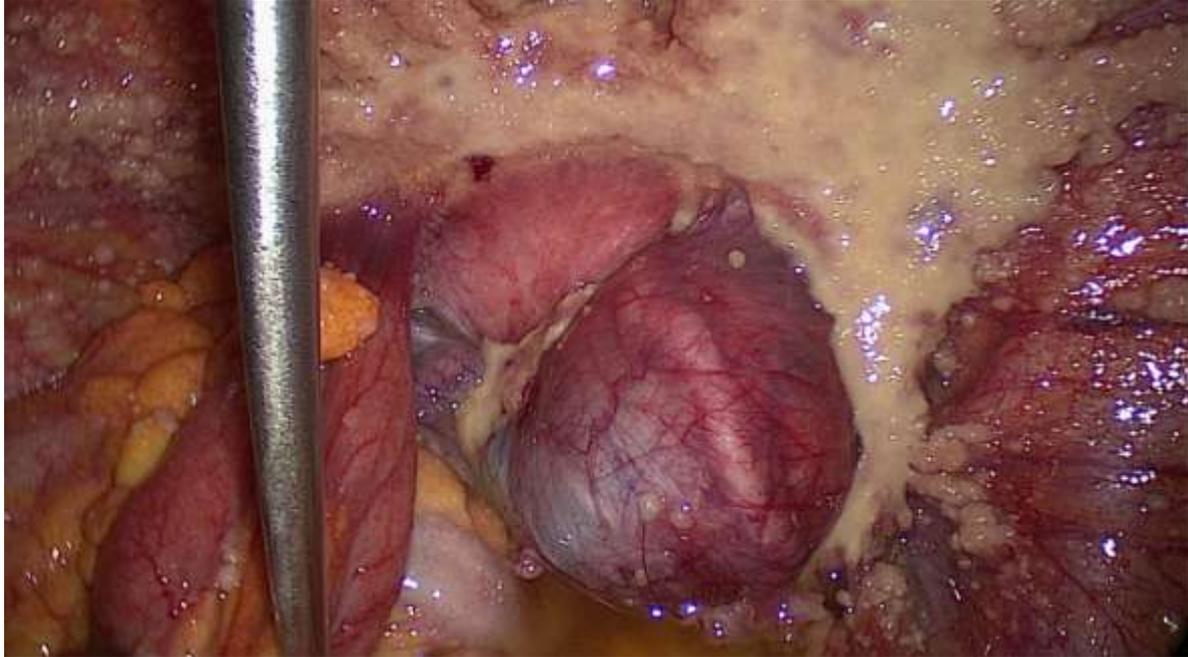
Gestione delle pazienti con carcinoma avanzato



Criteri esclusione per una chirurgia ottimale

- **diffuso interessamento intestino tenue**
- **retrazione del meso ileale**
- **interessamento importante dell'ilo epatico**
- **resezioni intestinali superiori a 2**





Trial randomizzato EORTC 55971:

NACT + IDS vs PCS

Ovarian, tuba or peritoneal cancer FIGO stage IIIc-IV (n = 718)

Randomisation

Primary Debulking Surgery

3 x Platinum based CT

Interval debulking
(not obligatory)

≥ 3 x Platinum based CT

Neoadjuvant chemotherapy

3 x Platinum based CT

Interval debulking if no PD

≥ 3 x Platinum based CT

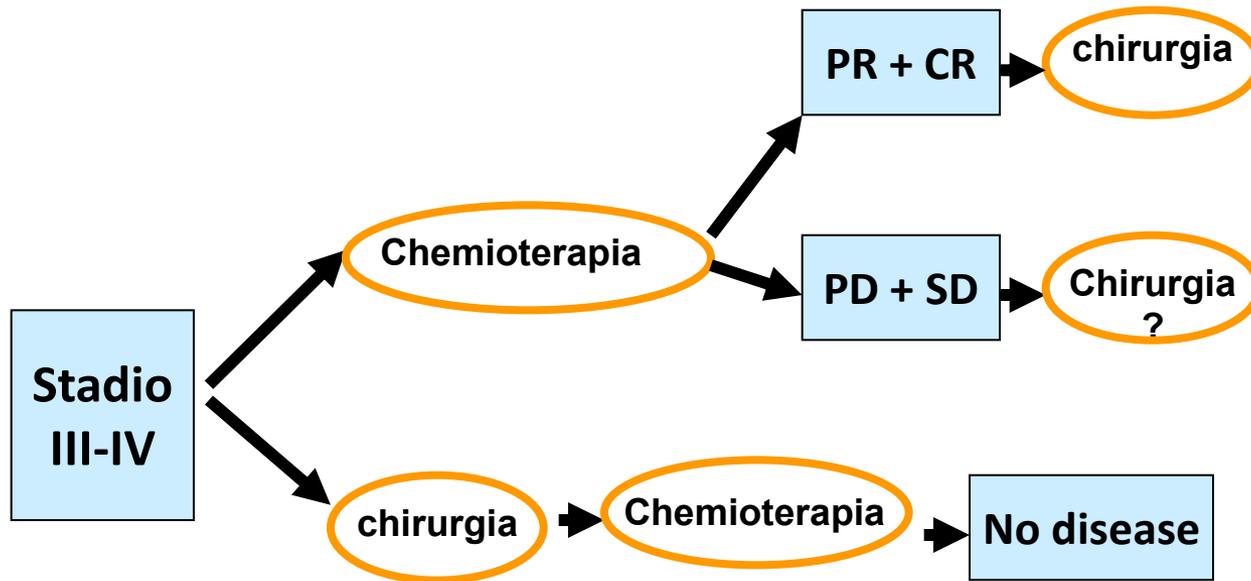
Primary Endpoint: Overall survival

Secondary endpoints: Progression Free Survival, Quality of Life, Complications

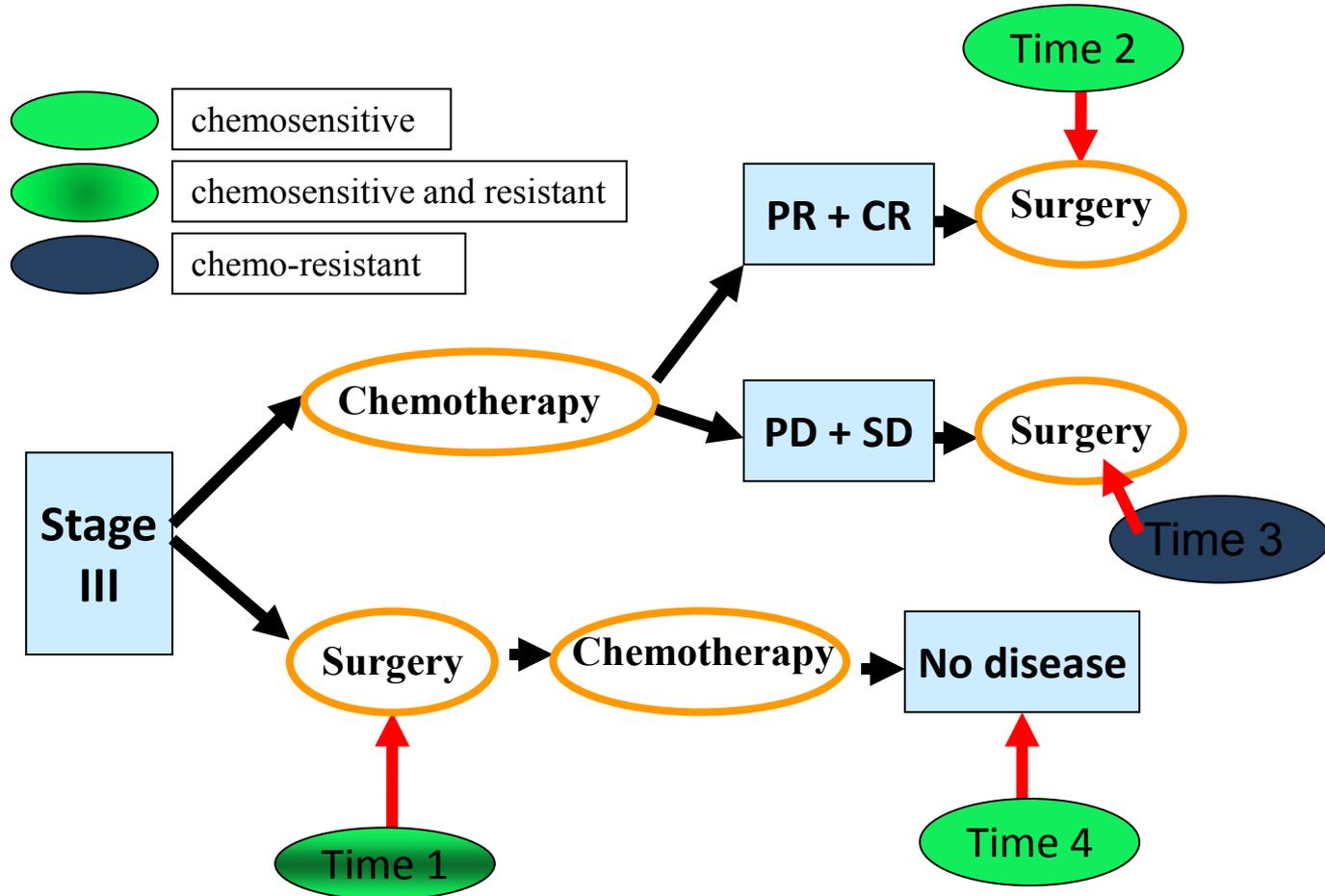
	PDS (n = 329)	NACT -> IDS (n = 339)
Primary debulking	100 %	0%
Interval debulking	19%	90%
No residual after surgery	21%	53%*
≤ 1cm after surgery	46%	82%*
Median PFS (months)	12	12
Median OS (months)	29	30

* % calculated on the 306 patients who underwent IDS.

Carcinoma ovarico



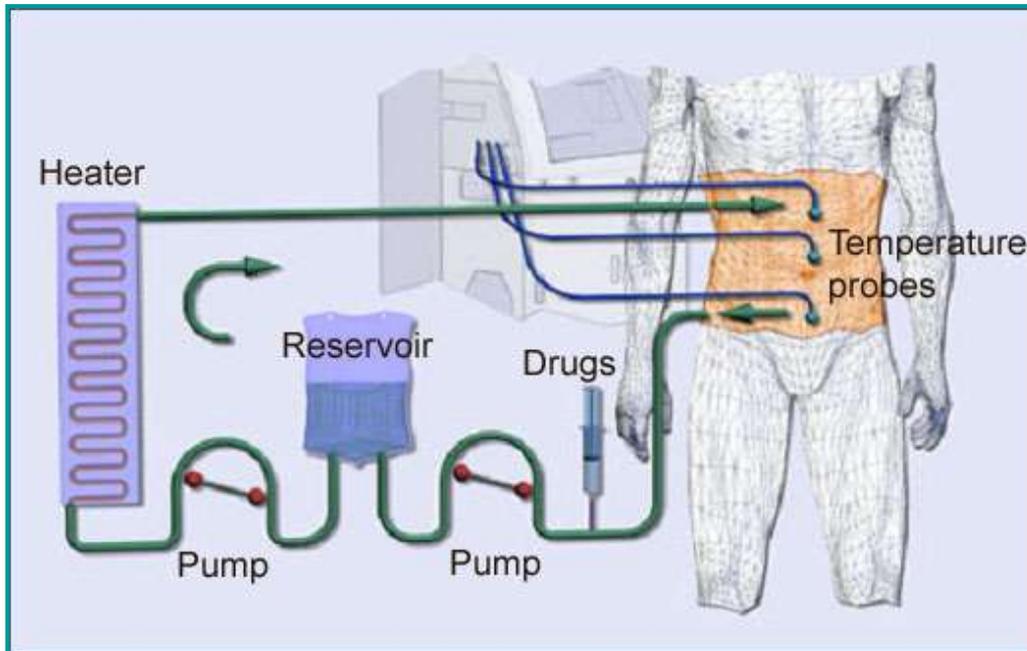
OVARIAN CARCINOMA AND HIPEC



Basi teoriche per HIPEC

- Citoriduzione massimale con assenza di residuo tumorale
- Massima efficacia della chemioterapia intraperitoneale
- Migliore penetrazione dei farmaci con ipertermia
- **MIGLIORE CHEMIOSENSIBILITA' TUMORALE**

HIPEC



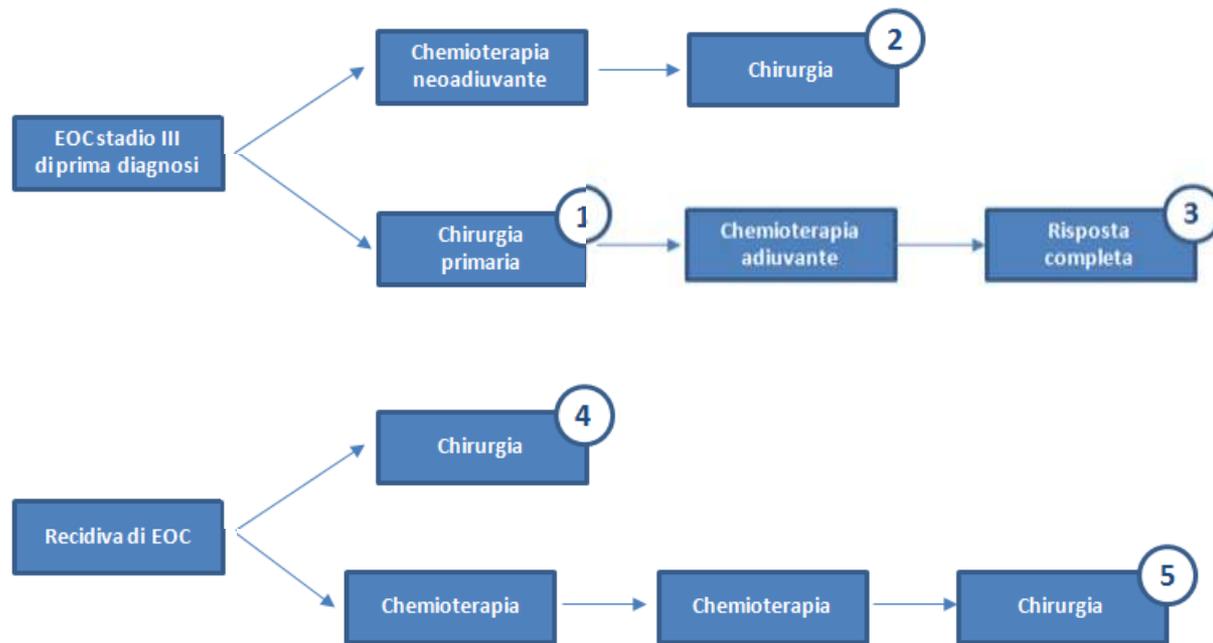
Studio Ipertermia **RE**trospettivo **Na**zionale **SIRENA**



Natural history of epithelial ovarian cancer and its relation to surgical and medical treatment

Pierandrea De Iaco, Anna Myriam Perrone, Martina Procaccini, Alice Pellegrini, Philippe Morice

World J Obstet Gynecol 2013 November 10; 2(4): 137-142

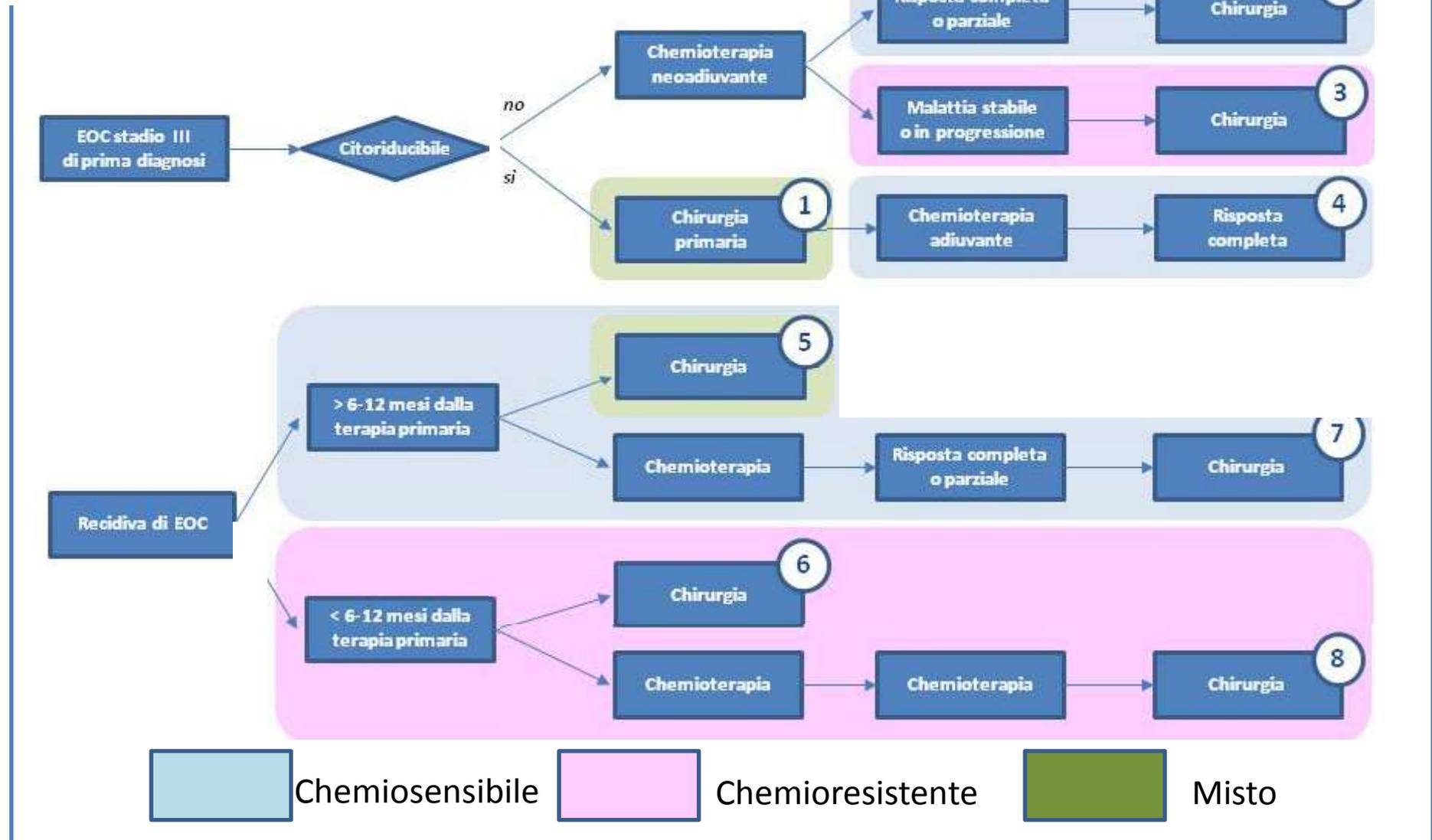


Chua TC et al. *Gynecol. Oncol.* 2009

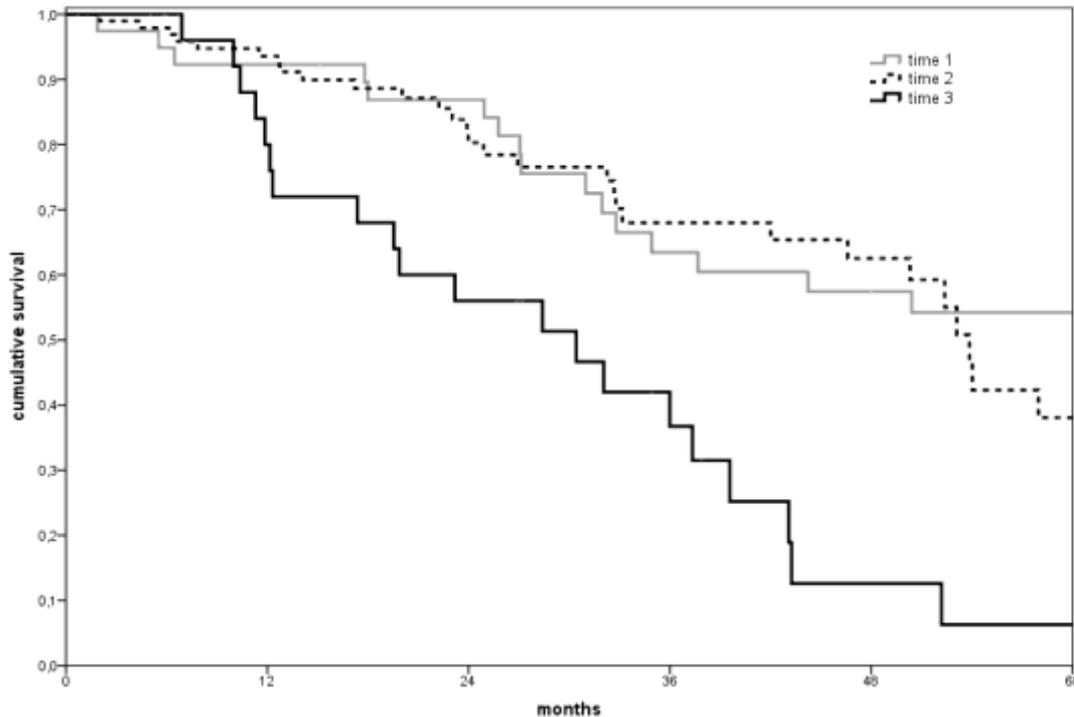
Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer should be proposed in eight time points.

Perrone AM, Zamagni C, De Iaco P.

Eur J Surg Oncol. 2014 May 2.



Curva di sopravvivenza (Time 1-4)

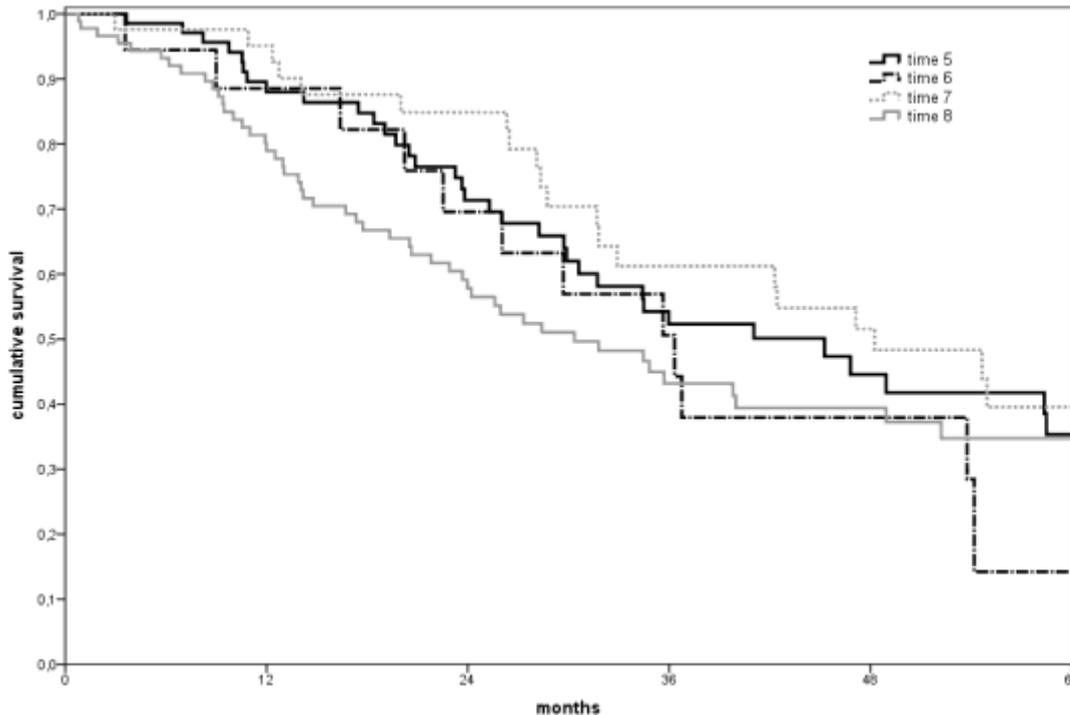


PRIMA DIAGNOSI

T1 (UPFRONT)	OS	73 mesi
T2 (CHEMIOSENS.)	OS	53 mesi
T3 (CHEMIORESIST.)	OS	32 mesi

OS T1 e T2 > OS T3
p<0,001

Curva di sopravvivenza (Time 5-8)



RECIDIVA

T5	OS	45 mesi
T6	OS	30 mesi
T7	OS	47 mesi
T8	OS	30 mesi

Le differenze tra le OS mediane non sono statisticamente significative
 $p > 0,05$

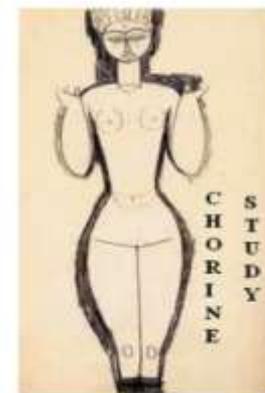
Percentuali di sopravvivenza a 3 e 5 anni:

T5 e 7	3yOS = 50%
T6 e 8	3yOS = 38%
T5 e 7	5yOS = 30%
T6 e 8	5yOS < 20%

LAPAROSCOPIA DIAGNOSTICA
Impossibilità di citoriduzione a ZERO

Chemioterapia neoadiuvante

RISPOSTA COMPLETA O PARZIALE
Valutata con CT scan/laparoscopia



CHIRURGIA RADICALE

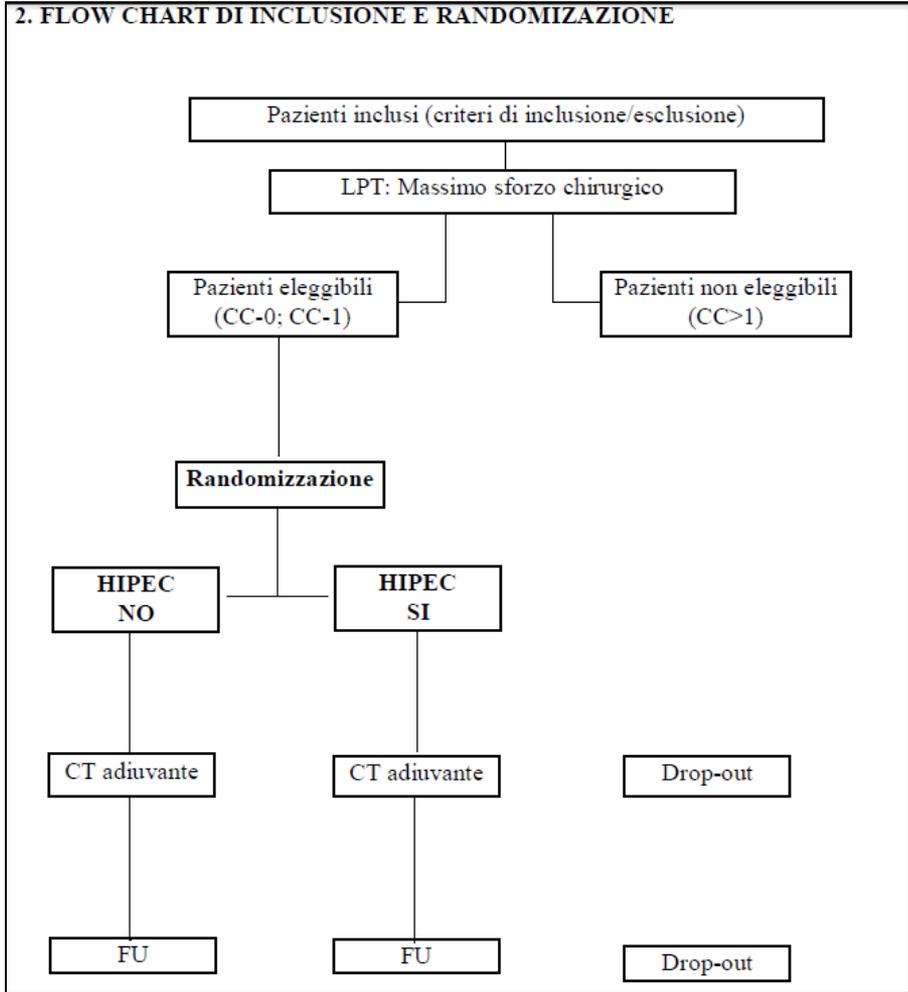
CHIRURGIA RADICALE+ HIPEC

chemioterapia

Time 2

Chirurgia e chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC) versus sola chirurgia nelle pazienti affette da prima recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico: studio multicentrico prospettico randomizzato.

2. FLOW CHART DI INCLUSIONE E RANDOMIZZAZIONE



Time 6



GIUSTI MARCO



Aggiornamento professionale

Carcinosi peritoneale Focus ovaio



Venerdì 17 Aprile 2015
ore 14.00

Aula Magna
Ospedale San Giovanni di Dio
Via di Torre Guelfa, 3 - Firenze

Azienda Sanitaria di Firenze
Ospedale "Santa Maria Annunziata"
S.C. Ostetricia e Ginecologia
Direttore: Dr. Alfio Frizzi

Carcinosi Peritoneale. Focus Ovaio

Firenze, 17 Aprile 2015

A stylized silhouette of a mountain range in shades of teal, located at the bottom right of the slide.

◆ **Stadiazione FIGO del carcinoma ovarico**

◆ **I -tumore limitato alle ovaie**

- ◆ **IA**-tumore limitato a un ovaio, assenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula integra
- ◆ **IB**-tumore limitato a entrambe le ovaie; assenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite, assenza di tumore sulla superficie esterna, capsula integra
- ◆ **IC**-tumore limitato a una o entrambe le ovaie, ma con rottura capsulare, tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; presenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite o nel lavaggio peritoneale

◆ **II-tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con diffusione pelvica**

- ◆ **IIA**-estensione e/o metastasi all'utero e/o alle tube
- ◆ **IIB**-estensione ad altri tessuti pelvici
- ◆ **IIC**-tumore allo stadio IIA o IIB, ma con rottura capsulare, tumore sulla superficie di una o di entrambe le ovaie; presenza di cellule neoplastiche maligne nell'ascite o nel lavaggio peritoneale

◆ **III-tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con diffusione peritoneale extrapelvica e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi; tumore limitato alla pelvi, ma con diffusione neoplastica istologicamente documentata al piccolo intestino o all'omento; metastasi sulla superficie epatica**

- ◆ **IIIA**-tumore apparentemente limitato alla pelvi con linfonodi negativi, ma con diffusione microscopica istologicamente documentata sulle superfici addominali peritoneali
- ◆ **IIIB**-tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con impianti istologicamente documentati di diametro non superiore a 2 cm sulle superfici addominali peritoneali, linfonodi negativi
- ◆ **IIIC**-impianti addominali di diametro superiore a 2 cm e/o linfonodi retroperitoneali o inguinali positivi

◆ **IV-tumore esteso a una o entrambe le ovaie, con metastasi a distanza; esame citologico positivo dell'eventuale versamento pleurico; presenza di metastasi epatiche intraparenchimali**

Stadi avanzati IIb - IV

- ◆ **70%** carcinomi ovarici viene diagnosticato ad uno stadio di malattia avanzato (Stadio FIGO IIb - IV)
- ◆ Sintomatologia vaga, tardiva, legata alla diffusione intraperitoneale della malattia (aumento volumetrico addome, dolori addominali , ascite, cattiva digestione)
- ◆ Evoluzione rapida e sfavorevole (sopravvivenza 5 aa =34-21%; recidiva = 75%)
- ◆ Stadio IV sopravvivenza media:15-23 mesi – sopravvivenza media a 5 anni = 20%

Circa **90%** dei tumori ovarici maligni sono **epiteliali**

- ◆ **80-85%** di tutti i carcinomi ovarici nei Paesi occidentali sono **sierosi**.
- ◆ (**95%** delle pazienti con malattia allo stadio FIGO III-IV presentano un **carcinoma sieroso**, molto raro il riscontro di un carcinoma sieroso allo stadio FIGO I).-
- ◆ **10% carcinoma endometrioides**
- ◆ **5% carcinoma a cellule chiare**

◆ **Stadiazione e citoriduzione primaria ottimale (debulking)**

◆ **Chirurgia d'intervallo (IDS_interval debulking surgery)**

Chirurgia citoriduttiva ottimale

- ◆ finalizzata **all'asportazione massima** del tumore ,poiché il tumore residuo post-chirurgico rappresenta incontrovertibilmente il **fattore prognostico principale** .
- ◆ **Linee guida GCG (Gynecological Cooperative Group)**
- ◆ Laparotomia longitudinale mediana
- ◆ Esplorazione addome -evacuazione ascite-(washing)per citologia-isterectomia totale- annessiectomia bilaterale- biopsie multiple del peritoneo diaframmatico-delle logge paracoliche, del peritoneo pelvico campionamento linfonodale pelvico e/o paraortico, omentectomia infracolica-appendicectomia (tumori mucinosi)
- ◆ La chirurgia di debulking ultra-radicale comprende tutte quelle procedure volte all'ottenimento di un **residuo ottimale di malattia**
- ◆ (≤ 1 cm - ma più recentemente =tumore residuo macroscopicamente assente)
- ◆ una chirurgia diaframmatica ed una chirurgia dell'addome alto : resezioni intestinali estese, resezione del diaframma, splenectomia, gastrectomia parziale, resezioni epatiche e pancreatiche,peritonectomia estesa,

Finalità chirurgia citoriduttiva primaria

- ◆ **migliorare la sintomatologia clinica.**
Riduzione ascite, rimozione masse neoplastiche (< fenomeni compressivi distretto entero - colico e urinario con immediato e importante : **beneficio psicologico per la paziente.**
- ◆ **migliorare la risposta del tumore alle successive chemioterapie.**
- ◆ aumenta la perfusione tumorale e la frazione di cellule in fase di crescita.
- ◆ può inoltre ridurre il numero di cloni farmacologicamente chemio - resistenti.
- ◆ **migliorare le capacità immunologiche della paziente, attraverso la riduzione dell'immuno - soppressione neoplastica.**

Fattori Prognostici AOC

- ◆ Maggiore chirurgia citoreduttiva primaria, maggiore percentuale sopravvivenza (OS)
- ◆ e intervallo libero di malattia (PFS)
- ◆ (aumento 10% di citoreduzione si associa ad aumento di sopravvivenza 5%)
- ◆ Residuo macroscopico malattia inversamente proporzionale a OS e PFS

- ◆ Residuo macroscopico malattia
- ◆ Età > 60 aa,
- ◆ Stadio IV

elementi negativi in termini di PFS

Problemi “in progress” nel trattamento ottimale AOC

- ◆ *Linfadenectomia retroperitoneale sistemica VS bulky linfonodale*
- ◆ *Lnfd sistemica incrementa DFS non OS*
- ◆ *impatto di tali approcci su qualità di vita, morbilità, costo-efficacia.*
- ◆ *Miglioramento prognosi dopo citoriduzione primaria è legata alla*
- ◆ *destrezza del chirurgo oppure alle caratteristiche biologiche del tumore, che lo rendono più facilmente eradicabile?*
- ◆ *Mancanza studi RCT*

CHIRURGIA D'INTERVALLO

intervento chirurgico eseguito dopo un trattamento "chemioterapico neoadiuvante" di almeno 3 cicli.

pazienti con tumore ovarico avanzato che presentano residuo di malattia misurabile dopo chirurgia demolitiva sub-ottimale (8-85 %)

Pazienti con tumore ovarico avanzato non operabili in prima istanza:

**eccessiva estensione del tumore
pazienti defedate
pazienti con comorbilità in atto
pazienti con laparatomia/scopia bioptica**

Problemi “in progress” nella chirurgia d’intervallo

- ◆ *RCT della EORTC dimostra che IDS dopo chirurgia subottimale primaria aumenta OS*
- ◆ *Studio COG 152 :nessun vantaggio DFS e OS in pazienti già sottoposte a massima radicalità possibile primaria,anche se subottimale*
- ◆ *Studio EORTC: approccio standard chirurgico seguito dalla chemioterapia adiuvante VS trattamento chemioterapico adiuvante seguito da IDS (carcinoma ovarico stadio IIIC e IV.) –*
- ◆ ***Nessuna differenza in termini di sopravvivenza globale (29 vs 30 mesi) e intervallo libero da malattia (11 mesi) nei due gruppi***
- ◆
- ◆ *Mancanza di RCT omogenei*

Sopravvivenza inversamente proporzionale a tumore residuo : assenza di malattia macroscopica aumenta OS e DFS vs tumore residuo < 1cm (con uguale trattamento postchirurgico) : SI a Chirurgia d’intervallo

Quale ruolo per la laparoscopia ?

- ◆ laparoscopia trova sempre più indicazione nel management delle masse pelviche,
- ◆ sia nella diagnosi sia nel trattamento delle forme iniziali di carcinoma ovarico,(EOC)
- ◆ permettendo di eseguire tutte le procedure indispensabili alla corretta stadiazione.

- ◆ Complicanze intraoperatorie sovrapponibili a quelle laparatomiche
- ◆ Alta specificità in mani esperte
- ◆ Alta compliance da parte delle pazienti

Vs

- ◆ Rischio spillage bassa %, *impatto negativo su DFS no su OS*
- ◆ Rischio port-site metastasis

in AOC laparoscopia solo valenza diagnostico/bioptica

Ginecologo-oncologo

- ◆ **Chirurgo generale vs Ginecologo oncologo :**
- ◆ **citoriduzione ottimale 25% vs 45%**
- ◆ **Sopravvivenza pazienti significativamente ($p < 0.004$) superiore in quelle trattate dal Ginecologo oncologo**
- ◆ **Da: Nguyen HN-National survey of ovarian cancer**



FALCHI LAURA





Aggiornamento professionale

Carcinosi peritoneale Focus ovaio



Ginecologia
San Giovanni di Dio

Laura Falchi

70 anni inviata da mc per massa pelvica

Imaging: carcinosi peritoneale

“(...) abbondante ascite con multipli impianti peritoneali in un quadro di omental cake”

LPS









Carcinosi peritoneale

Diagnostica per immagini

TC RM PET/TC

differenze non significative

TC di prima scelta

più veloce

meno costosa

facilmente disponibile

Although MRI had the highest sensitivity and FDG PET/CT had the highest specificity, no significant differences were found between the 3 techniques. Thus, MDCT, as the fastest, most economical, and most widely available modality, is the examination of choice, if a stand-alone technique is required. If inconclusive, PET/CT or MRI may offer additional insights. Whole-body FDG PET/CT may be more accurate for supradiaphragmatic metastatic extension

[Clin Nucl Med](#). 2015 May

Peritoneal Carcinomatosis in Primary Ovarian Cancer Staging: Comparison Between MDCT, MRI, and 18F-FDG PET/CT

[Schmidt S](#) et al

Tabella 1. Schema delle raccomandazioni in tema di stadiazione

Livello di evidenza	Forza raccomandazione	
IB	A	La TC nella valutazione preoperatoria del PCI (Peritoneal Cancer Index) ha una sensibilità generale dell'88% e una accuratezza del 12%. La valutazione TC è di ausilio ma non confrontabile con la valutazione diretta (open-vls); classificare il PCI TC mediato in categorie basate sull'estensione clinica della carcinomatosi può essere uno strumento utile in fase preoperatoria.
IIA	B	La più bassa sensibilità alla TC si ha in corrispondenza del piccolo intestino 8-17% e si attesta all'11% per lesioni < di 5mm in tutti i quadranti (2-3). Poiché sottostima in maniera significativa il PCI clinico, il ruolo della TC nella stadiazione - selezione del paziente deve essere quindi valutato attentamente.
IIA	B	In caso TC positiva la specificità in tutte le regioni è del 100% (2-3).

Criteria di appropriatezza clinica ed organizzativa nella diagnosi, terapia e follow-up delle carcinosi peritoneali

RETE ONCOLOGICA DEL LAZIO

Garofalo, et al

TABLE 2. Prediction markers investigated in the 10 studies developing a prediction model

	Nelson et al ²¹ (1995)	Meyer et al ⁹ (1995)	Bristow et al ⁸ (2000)	Dowdy et al ¹¹ (2004)	Axtell et al ¹⁰ (2007)	Ferrandina et al ²³ (2009)	Kepapci et al (2009) ¹²	Jung et al ²⁰	Stashwick et al ⁷ (2011)	Gerstein et al ²⁴ (2011)
CT criteria										
Diffuse peritoneal thickening	—	—	A	A, B	C	A, B	A, B	A	A, B	A, B
Disease in mesentery	A	A	A	C	A	A, B	A, B	C	A, B	—
Small bowel mesentery	—	A	A	C	C	—	—	—	—	—
Large bowel mesentery	—	—	A	C	A, B	—	—	—	—	C
Suprarenal lymph nodes	A	A	A	C	C	A, B	A, B	C	A, B	—
Tumor implants on diaphragm	A	A	A	B	A, B	A, B	A, C	A	C	B
Tumor implants on liver	A	A	A	C	C	B	A, C	C	C	—
Ascites	—	A	A	A, B	C	B	—	A, B	C	A, B
Omental extension to spleen or stomach	A	—	A	B	C	A, B	A, C	—	—	—
Tumor implants on porta hepatis	—	—	A	C	C	—	A, C	C	C	—
Invasion pelvic side wall	—	—	A	C	—	C	A, C	—	—	—
Tumor implants on peritoneum	—	—	A	C	C	C	A, C	A	—	—
Pulmonary or pleural nodules	A	—	—	—	—	—	A, C	—	—	—
Infrarenal lymph nodes	—	—	A	C	C	B	—	—	C	—
Disease in gallbladder	A	—	—	C	—	—	—	—	—	—
Omental caking	—	A	—	C	C	—	—	—	C	—
Bowel encasement with tumor	—	—	—	B	—	—	A, B	—	—	—
Tumor implants on spleen	—	—	—	—	—	—	A, B	—	A	—
Pleural effusion	—	—	—	—	C	—	—	—	B	—
Hydroureter	—	—	—	C	—	C	—	—	—	—
Tumor implants on rectum/sigmoid	—	—	—	—	—	—	—	—	C	—
Extraperitoneal disease	—	—	—	—	—	—	—	C	—	—
Clinical criteria										
Performance status	—	—	A	—	C	A	—	—	—	C
Age	—	C	C	—	C	C	—	—	C	—
Body mass index	—	—	—	—	—	—	—	—	C	—
Comorbidities	—	—	—	—	—	—	—	—	C	—
Smoking	—	—	—	—	—	—	—	—	C	—
Serum levels										
CA-125	C	C	C	C	C	C	—	B	A	C
Blood platelet count	—	—	—	—	—	—	—	—	C	A
Albumin	—	—	—	—	—	—	—	—	A	C
Total of prediction variables in model	7	6	14	2	2	6	11	3	7	3

A indicates predictor used in model; B, predictor found significant; C, predictor found not significant.

The present study emphasizes the difficulty in developing universally applicable selection criteria that reliably predict surgical outcome across institutions and surgeons. There are no models that show a good predictive performance for residual disease.

[Predicting surgical outcome in patients with International Federation of Gynecology and Obstetrics stage III or IV ovarian cancer using computed tomography: a systematic review of prediction models.](#)

Rutten MJ, van de Vrie R, Bruining A, Spijkerboer AM, Mol BW, Kenter GG, Buist MR. Int J Gynecol Cancer. 2015 Mar

TC

permette inquadramento della carcinosi **escludendo** dal trattamento quei pazienti che presentano malattia extraregionale (circa 20% dei pazienti con carcinosi)

Limiti: criteri anatomochirurgici (estensione interessamento mesentere e sierosa intestino tenue)

Champault G, Barrat C. La Laparoscopie dans le bilan d'extention des cancer de l'estomac. J Chir (Paris) 1999

VLS exploration of the abdominal cavity supplements the information provided by the imaging techniques and provides full and unimpeded view of the small bowel serosa, so biopsy specimens can be accurately harvested. **VLS increases the exclusion rate** to more than 35% as a result of the information it provides about the degree of involvement of the small bowel serosa and mesentery

Raj J, Urban LM, ReMine SG, Raj PK. Laparoscopic management of pseudomyxoma peritonei secondary to adenocarcinoma of the appendix. J Laparoendosc Adv Surg Tech A 1999

work-up multidisciplinare

Identificazione markers di imaging / Carcinosi

Valutazione parete addominale / Valutazione vie di accesso

TC



viscera slide ultrasound

Sensitivity 90%
Specificity 92% } in predicting adhesions

[J Minim Invasive Gynecol.](#) 2009
Ultrasound detection of the "sliding viscera" sign promotes safer laparoscopy.
[Larciprete G](#)

[Surg Endosc.](#) 1994
Accuracy of viscera slide detection of abdominal wall adhesions by ultrasound.
[Kolecki RV](#)

Appunti di tecnica: valutazione clinica della via d'accesso

Il buon esito di una laparoscopia diagnostica nella carcinosi peritoneale dipende dal posizionamento del Trocar. Deve essere effettuata a questo scopo una accurata valutazione della TC e dell'ecografia preoperatoria che indicheranno la presenza delle masse più voluminose, della loro sede e di eventuali rapporti che queste contraggono con la parete addominale. Dovrà quindi essere effettuata una valutazione clinica e semeiologica dell'addome del paziente nella ricerca del quadrante addominale clinicamente libero da aderenze o masse neoplastiche. Nella nostra esperienza in presenza di cicatrici addominali da pregressi interventi non deve essere mai usata la via mediana.

I quadranti addominali che utilizziamo per il posizionamento del Trocar sono: 70% pararettale destro, 20% pararettale sinistro, 10% sottocostale sinistro.

Staging videolaparoscopico delle carcinosi peritoneali

A Garofalo et al.

Tumori

A journal of experimental and clinical oncology, 2003

CODIFICARE
parametri anatomochirurgici di
imaging



MARTELLA
FRANCESCA



Aggiornamento professionale
Carcinosi peritoneale



Carcinosi peritoneale Focus ovaio



Venerdì 17 Aprile 2015
ore 14.00

Francesca Martella

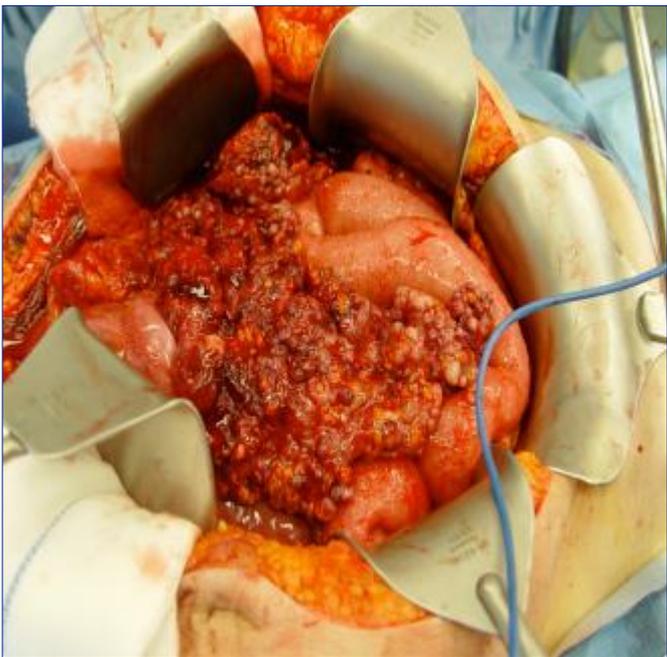
SOC Oncologia – Dipartimento Oncologico - Azienda Sanitaria Firenze

Direttore L. Fioretto



Servizio Sanitario della Toscana

Advanced stage ovarian cancer: oncology management



Advanced stage ovarian cancer: oncology management

Printed by Francesca Mariella on 4/16/2015 7:12:32 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc., All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2015 Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Ovarian Cancer TOC](#)
[Discussion](#)

Staging

International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO)
FIGO Guidelines: Staging Classification for Cancer of the Ovary, Fallopian Tube, and Peritoneum

FIGO	TNM	Description	FIGO	TNM	Description
I	T1	Tumor confined to ovaries or fallopian tube(s)	III	T1/T2-N1	Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes, or primary peritoneal cancer, with cytologically or histologically confirmed spread to the peritoneum outside the pelvis and/or metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IA	T1a	Tumor limited to 1 ovary (capsule intact) or fallopian tube; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	IIIA1		Positive retroperitoneal lymph nodes only (cytologically or histologically proven):
IB	T1b	Tumor limited to both ovaries (capsules intact) or fallopian tubes; no tumor on ovarian or fallopian tube surface; no malignant cells in the ascites or peritoneal washings	IIIA1(i)		Metastasis up to 10 mm in greatest dimension
IC		Tumor limited to 1 or both ovaries or fallopian tubes, with any of the following:	IIIA1(ii)		Metastasis more than 10 mm in greatest dimension
IC1	T1c1	Surgical spill	IIIA2	T3a2-N0/N1	Microscopic extrapelvic (above the pelvic brim) peritoneal involvement with or without positive retroperitoneal lymph nodes
IC2	T1c2	Capsule ruptured before surgery or tumor on ovarian or fallopian tube surface	IIIB	T3b-N0/N1	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis up to 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes
IC3	T1c3	Malignant cells in the ascites or peritoneal washings	IIIC	T3c-N0/N1	Macroscopic peritoneal metastasis beyond the pelvis more than 2 cm in greatest dimension, with or without metastasis to the retroperitoneal lymph nodes (includes extension of tumor to capsule of liver and spleen without parenchymal involvement of either organ)
II	T2	Tumor involves 1 or both ovaries or fallopian tubes with pelvic extension (below pelvic brim) or primary peritoneal cancer	IV	Any T, any N, M1	Distant metastasis excluding peritoneal metastases
IIA	T2a	Extension and/or implants on uterus and/or fallopian tubes and/or ovaries	IVA		Pleural effusion with positive cytology
IIB	T2b	Extension to other pelvic intraperitoneal tissues	IVB		Parenchymal metastases and metastases to extra-abdominal organs (including inguinal lymph nodes and lymph nodes outside of the abdominal cavity)

- MACROSCOPIC >2cm EXTRA-PELVIC PERITONEAL metastasis
- PLEURAL EFFUSION WITH documented positive CYTOLOGY
- PARENCHYMAL metastasis
- metastasis to EXTRA-ABDOMINAL organs (including INGUINAL and OUTSIDE of ABDOMINAL cavity LYMPH NODES)

Reprinted with permission: Prat J, FIGO Committee on Gynecologic Oncology. Staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. Int J Gynaecol Obstet 2014; 124(1):1-5.

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2015, 02/25/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc., 2015, All rights reserved. The NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

ST-5

Advanced stage ovarian cancer: oncology management

Printed by Francesca Martella on 4/15/2015 7:12:32 AM. For personal use only. Not approved for distribution. Copyright © 2015 National Comprehensive Cancer Network, Inc. All Rights Reserved.



NCCN Guidelines Version 1.2015 Epithelial Ovarian Cancer/Fallopian Tube Cancer/ Primary Peritoneal Cancer

[NCCN Guidelines Index](#)
[Ovarian Cancer TOC](#)
[Discussion](#)

CLINICAL PRESENTATION	WORKUP	PRIMARY TREATMENT ^{a,h,i,j}
<p>Suspicious^a/palpable pelvic mass detected on abdominal/pelvic exam and/or ascites, abdominal distention, and/or</p> <p>Symptoms such as bloating, pelvic or abdominal pain, difficulty eating or feeling full quickly, or urinary symptoms (urgency or frequency)^b without other obvious source of malignancy</p>	<ul style="list-style-type: none"> Obtain family history^c Refer for genetic risk evaluation^{c,d} Abdominal/pelvic exam Chest imaging Complete blood count (CBC), chemistry profile with liver function test (LFT) GI evaluation as clinically indicated Ultrasound and/or abdominal/pelvic CT/MRI as clinically indicated^e CA-125 or other tumor markers as clinically indicated^f 	<p>Laparotomy/total abdominal hysterectomy (TAH)/bilateral salpingo-oophorectomy (BSO) with comprehensive staging^g or unilateral salpingo-oophorectomy (USO) (clinical stage IA or IC, all grades with comprehensive staging if patient desires fertility) or</p> <p>Cytoreductive surgery^j if clinical stage II, III, or</p> <p>Consider neoadjuvant chemotherapy^k (category 1)/primary interval cytoreduction (diagnosis by fine-needle aspiration [FNA] biopsy, or paracentesis) for patients with bulky stage III/IV who are poor surgical candidates due to high-risk comorbidity conditions or disease factors.</p>
<p>Diagnosis by previous surgery or tissue biopsy (cytopathology)</p>	<ul style="list-style-type: none"> Obtain family history^c Refer for genetic risk evaluation^{c,d} Chest imaging CBC, chemistry profile with LFTs Institutional pathology review Ultrasound and/or abdominal/pelvic CT/MRI as clinically indicated^e CA-125 or other tumor markers as clinically indicated^f 	<p>^hStandard recommendation includes a patient oncologist prior to initiating chemotherapy. Primary assessment and debulking by a gynecologic surgeon. Patients being evaluated for need by a fellowship-trained gynecologic oncologist surgical candidate. A referral to a gynecologic management of occult serous tubal intraepithelial</p> <p>ⁱAll women undergoing surgery for ovarian cancer clinical benefit associated with combined IV a prior to surgery. NCCN Clinical Announcement. See Principles of Surgery (OV-A).</p> <p>^jSee Principles of Chemotherapy (OV-B) and See Principles of Chemotherapy (OV-C).</p>

Note: All recommendations are category 2A unless otherwise indicated.
Clinical Trials: NCCN believes that the best management of any cancer patient is in a clinical trial. Participation in clinical trials is especially encouraged.

Version 1.2015, 02/25/15 © National Comprehensive Cancer Network, Inc. 2015. All rights reserved. The NCCN Guidelines and this illustration may not be reproduced in any form without the express written permission of NCCN.

Annals of Oncology

a frozen section to identify a malignant epithelial cancer may allow the necessary surgical staging to be done, without the need for a second operative procedure. Accurate surgical staging is important as it may unmask occult advanced disease. Depending on the histological grade and subtype, $\leq 30\%$ of the patients with apparently early epithelial ovarian cancer will be upstaged after comprehensive surgical staging [18, 19]. Cass et al. showed that, in 96 patients with grade 3 tumours and gross disease confined to one ovary, 15% had microscopically positive lymph nodes [20]. Among these patients, 50% had positive pelvic nodes, 36% had positive para-aortic nodes and both were positive in 14% of the cases. Maggioni et al. reported on a prospective randomised trial of systematic lymphadenectomy in patients with ovarian cancer macroscopically confined to the pelvis. Positive nodes were detected in 22% of patients undergoing systematic lymphadenectomy, compared with only 9% of patients who underwent merely a sampling ($P = 0.007$). Although a trend for improved progression-free survival (PFS) and overall survival (OS) was observed for the lymphadenectomy group when compared with the control group, the study lacked the statistical power to be conclusive in this respect [21]. Thus, there is currently no evidence to suggest that lymphadenectomy *per se* improves survival. Bulky lymph nodes should be resected in an effort to remove all visible residual disease. Adequate, non-fertility-sparing surgery should consist of peritoneal washing, ideally taken before manipulation of the tumour; bilateral salpingo-oophorectomy, hysterectomy, multiple peritoneal biopsies of all abdominal fields, at least infracolic omentectomy, appendectomy in case of mucinous histology and pelvic and para-aortic lymph node dissection up to the renal veins.

When young women are affected, fertility-sparing surgery could be considered in early-stage disease, but always after thoroughly informing the patient about the potential risks. Patients with stage IA or stage IC with unilateral ovarian involvement and favourable histology, that is mucinous, serous, endometrioid or mixed histology and grade 1 or 2, would be amenable to organ-preserving surgery, but only in combination with complete surgical staging. This would include a lymphadenectomy to exclude more advanced disease. In large retrospective analyses, women with G3 disease or stage IC with clear-cell histology had a higher risk of recurrence. However, this increased risk is mainly related to a higher incidence of extravascular spread observed in grade 3 tumours, rather than to a higher relapse rate in the preserved ovary [22]. Therefore, these patients should be carefully informed about their prognosis to enable them to make a personalised and thorough choice.

surgical management of primary advanced ovarian cancer

In advanced epithelial ovarian cancer, the aim is complete cytoreduction of all macroscopic visible disease, since this has been shown to be associated with a significantly increased OS and PFS [23–25]. In order to achieve this, a maximal surgical effort is required, including intestinal resection, peritoneal stripping, diaphragmatic resection, removal of bulky para-aortic lymph nodes and splenectomy. There is an increasing body of evidence that suggests specialist training and surgical expertise results in

clinical practice guidelines

improvements in the rate of cytoreduction, with no increase in morbidity as a result of this process [26]. Thus, women with advanced disease are advised to undergo surgery in specialised centres with adequate infrastructure and training [8]. Optimal cytoreduction is defined as total macroscopic tumour clearance with no residual visible disease. A recent meta-analysis evaluating the surgical outcome of more than 3120 patients showed that residual tumour is a more powerful prognostic determinant than FIGO stage; patients with suboptimally debulked stage III–IIIB tumours had a worse outcome than those with completely debulked-stage IIC tumours [23]. The value of systematic pelvic and para-aortic lymphadenectomy in advanced disease remains controversial. A retrospective analysis of more than 1900 patients found that lymphadenectomy was associated with a prolonged survival in patients with no gross residual disease [27]. However, a prospective randomised trial of lymphadenectomy versus removal of bulky nodes in patients with < 2 cm residual tumour showed an improvement in PFS but not OS for the lymphadenectomy group [28]. A large multi-centre, prospectively randomised trial of lymphadenectomy in this group of patients just completed accrual (LION Trial, AGO-OVAROP.3 [NCT00712218]). Until the results of such trials become available, systematic lymphadenectomy should not be regarded as a standard procedure. Currently, the removal of bulky lymph nodes is carried out as part of an attempt to achieve maximum cytoreduction.

The timing of surgical cytoreduction in relation to chemotherapy is still debated. A large prospective trial showed

of platinum-based neoadjuvant chemotherapy followed by interval debulking surgery was not inferior to primary debulking surgery followed by chemotherapy [1, A]. Surgical morbidity had a non-significant trend to be lower in the neoadjuvant arm. As a result of these data, the use of primary chemotherapy with interval surgery is becoming more widely accepted and is offered to patients with poor performance status at presentation, low albumin levels and in those with very extensive tumour dissemination. Validation of the results of this approach may come from further trials that are ongoing. The place of secondary interval debulking surgery after primary surgery with suboptimal cytoreduction and three cycles of chemotherapy is less clear. Improved survival following secondary surgery was seen in the European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) trial [24], but it was not confirmed by another trial conducted by the Gynaecological Oncology Group (GOG) [29]. However, differences in the extent of primary cytoreduction and the use of paclitaxel with platinum may account for the discordant results.

A 'second look' diagnostic laparoscopy or laparotomy after completion of treatment to assess intraperitoneal status is obsolete and should not be carried out, as its impact on survival has never been demonstrated.

surgical management of relapsed ovarian cancer and surgery for palliation

The value of surgical cytoreduction in relapsed epithelial ovarian cancer remains controversial and is not regarded as a standard of care, as the evidence for this approach has not been demonstrated in prospective trials. In retrospective analyses,

Volume 24 | Supplement 6 | October 2013

doi:10.1093/annonc/mdt533 | wjv

Advanced stage ovarian cancer: oncology management

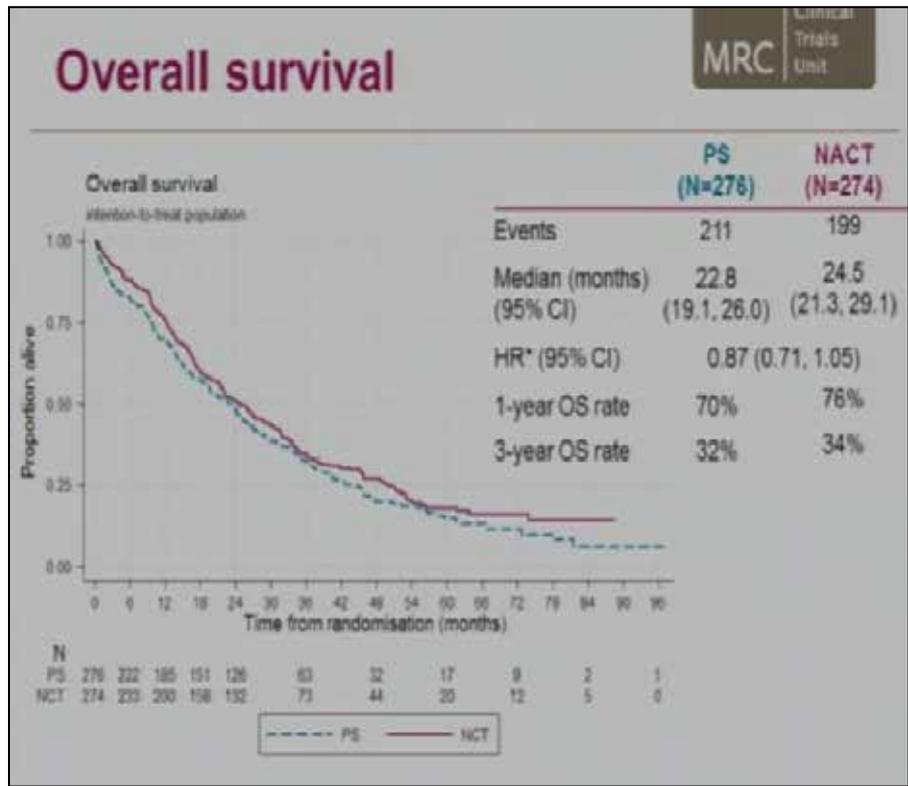
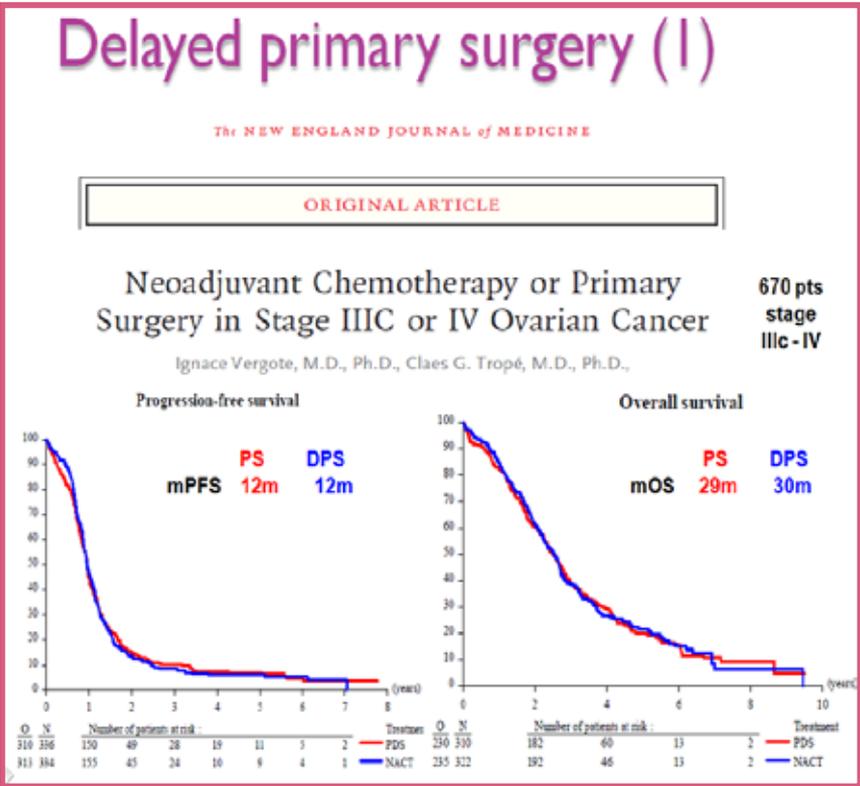
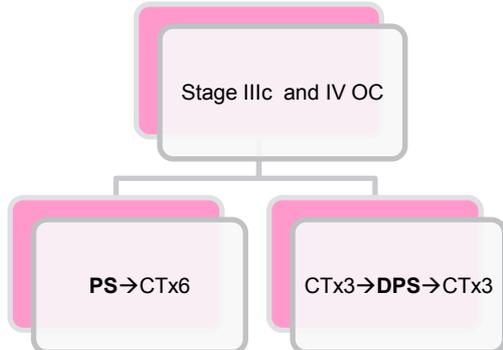


BUT . . . 1

*Today, standard of care consists of primary maximal debulking surgery and platinum based chemotherapy, **although almost all the data have been from retrospective and there has never been a randomized controlled trial demonstrating a survival benefit for upfront surgery***

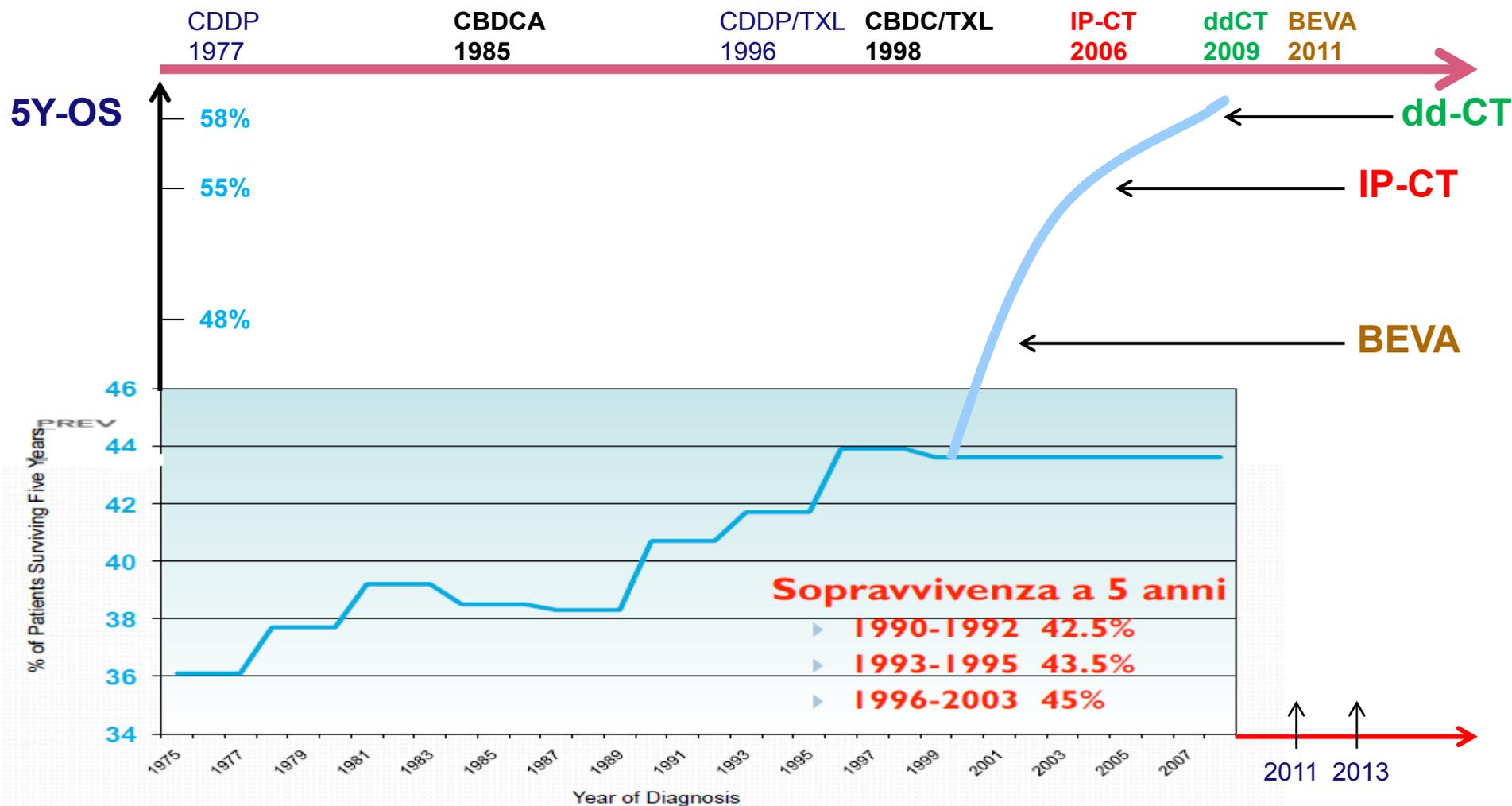
Advanced stage ovarian cancer: oncology management

BUT . . . 2



Advanced stage ovarian cancer: oncology management

BUT . . . 3



BUT . . . 4

TO BE CONSIDERED

comorbidities,

possible post-surgery events

age of the patient

Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

□ 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0

□ 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0



Azienda Sanitaria Firenze



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

□ 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0

□ 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

□ 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0

□ 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIIc laparoscopic confirmed debulking surgery



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

□ 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0

□ 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIc laparoscopic confirmed debulking surgery

Intra-surgery biopsy positive for cancer cell obtained before debulking surgery

NO residual disease
NO surgery complication, but colostomy



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

□ 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0

□ 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIc laparoscopic confirmed debulking surgery

Intra-surgery biopsy positive for cancer cell obtained before debulking surgery

NO residual disease
NO surgery complication, but colostomy

FNA positive for cancer cell before surgery on ascites drainage

NO residual disease, but colostomy
Diaphragm perforation and TEP



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

- 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0
- 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIIc laparoscopic confirmed debulking surgery

Intra-surgery biopsy positive for cancer cell obtained before debulking surgery

NO residual disease
NO surgery complication, but colostomy

FNA positive for cancer cell before surgery on ascites drainage

NO residual disease, but colostomy
Diaphragm perforation and TEP

metastases compatible with breast cancer (stage IV)
ER=90%; PgR=70%;
Ki-67=20%; HER2=0



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

- 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0
- 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIIc laparoscopic confirmed debulking surgery

Intra-surgery biopsy positive for cancer cell obtained before debulking surgery

NO residual disease
NO surgery complication, but colostomy

FNA positive for cancer cell before surgery on ascites drainage

NO residual disease, but colostomy
Diaphragm perforation and TEP

metastases compatible with breast cancer (stage IV)
ER=90%; PgR=70%;
Ki-67=20%; HER2=0

Serous ovarian cancer G3/4 stage IIIc



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

- 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0
- 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIIc laparoscopic confirmed debulking surgery

Intra-surgery biopsy positive for cancer cell obtained before debulking surgery

NO residual disease
NO surgery complication

FNA positive for cancer cell before surgery on ascites drainage

NO residual disease
Diaphragm perforation and TEP

metastases compatible with breast cancer (stage IV)
ER=90%; PgR=70%;
Ki-67=20%; HER2=0

Serous ovarian cancer G3/4 stage IIIc

THERAPY
letrozole



Clinical experience ASF's MEDICAL ONCOLOGY

- 65 years old, Hypertension, gallstones, breast cancer when 42 years old (BCT+ALND→RT and tam for pT1pN0cM0 Rc+++). PS=0
- 66 years old, Hypertension, controlled NIDDM, dyslipidemia, BMI=32, AMI when 57 years old (EF=50%). PS=0

PRESENTATION

bilateral multilocular cystic ovarian lesions, associated with ascites and peritoneal carcinomatosis TC detected under diaphragm (>2 cm)

PRIMARY THERAPY

clinically stage IIIc laparoscopic confirmed debulking surgery

Intra-surgery biopsy positive for cancer cell obtained before debulking surgery

NO residual disease
NO surgery complication

metastases compatible with breast cancer (stage IV)
ER=90%; PgR=70%;
Ki-67=20%; HER2=0

FNA positive for cancer cell before surgery on ascites drainage

NO residual disease
Diaphragm perforation and TEP

Serous ovarian cancer G3/4 stage IIIc

THERAPY
letrozole

THERAPY
3 months later
ECOG-PS2/3, ascites →
weekly CBDCA/TXL (MITO-7)



What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin**

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin**
- 2. Consider the patient and not the disease**

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin**
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

ovarian origin

stage

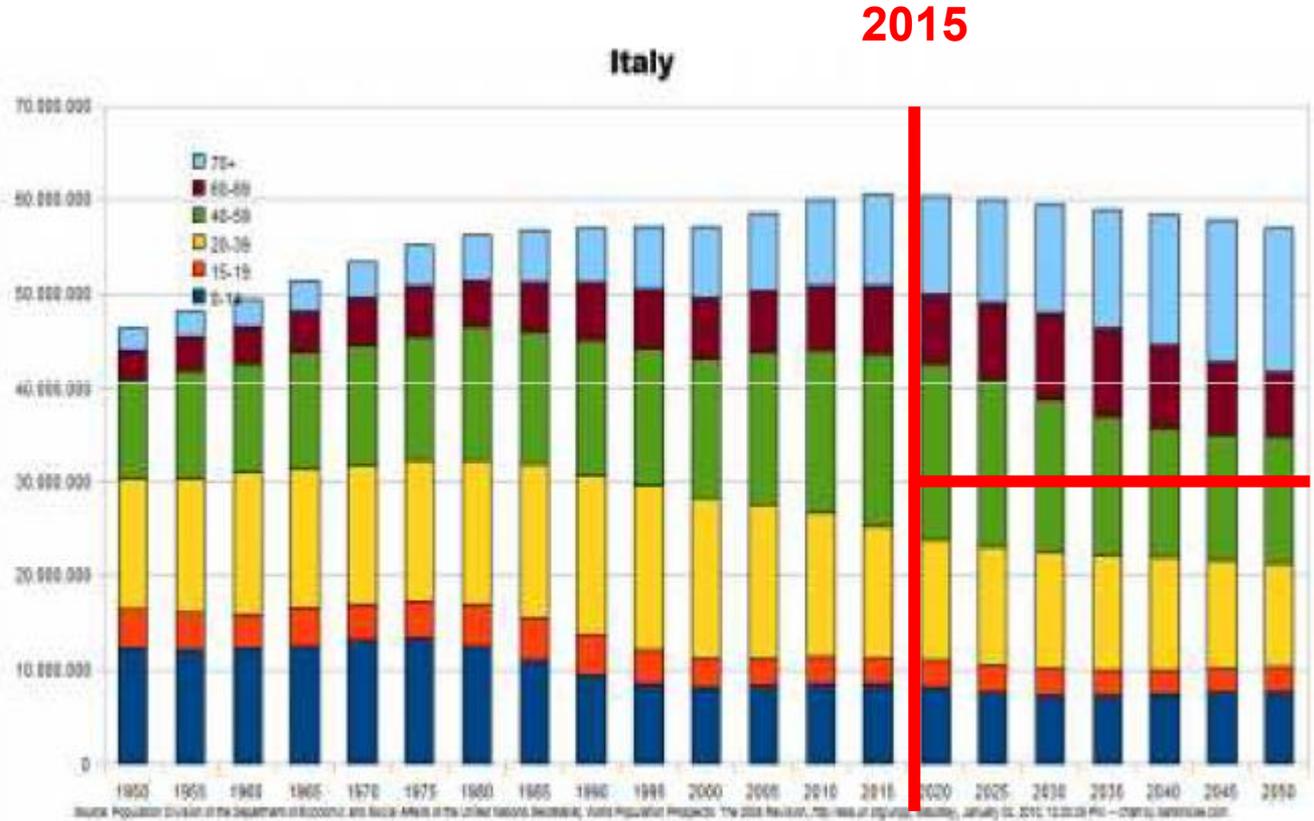
→ age

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

Anno	Popolazione 65+ (%)
1951	8,2
1961	9,5
1971	11,3
1981	13,2
1991	15,3
2001	18,7
2005	19,8
2030	27,0
2050	33,6

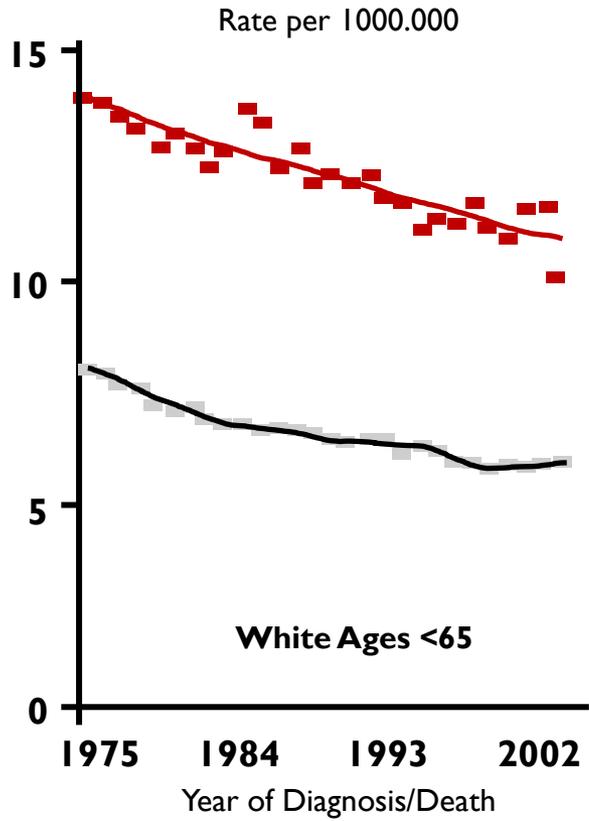


Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

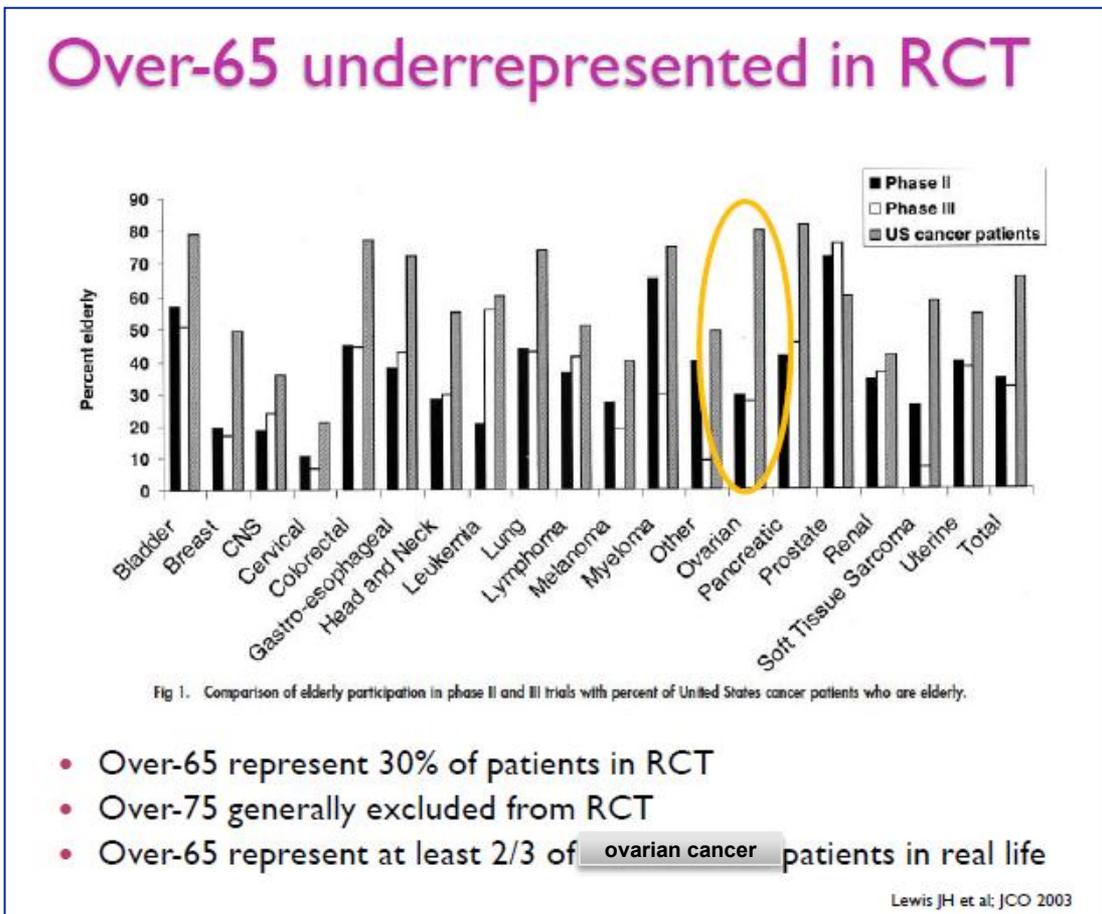
incidence and mortality for ovarian cancer by age



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

A 96-years woman admitted in a general hospital,
. . . . “It is anymore like when I was eighty,,



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

Who is older?

- 10 years older than the treating physician
- 70 years is the commonly used cut off in geriatric oncology
- 75 years is a more common cut off in surgical trials, while 65 is the most frequent cut off in medical trials

- Increase with decades go on

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

Older versus aging

Aging is a *progressive* generalized impairment of functions resulting in *loss of adaptive response to stress*, *growing risk of age related diseases*, and *increased risk of vulnerability* when affected by diseases

Thus, there is a disagreement between “normal-age diseases,” which are parts of aging process, and “age-associated diseases” that are fundamentally different from pure aging, but clinically the difference makes little sense

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

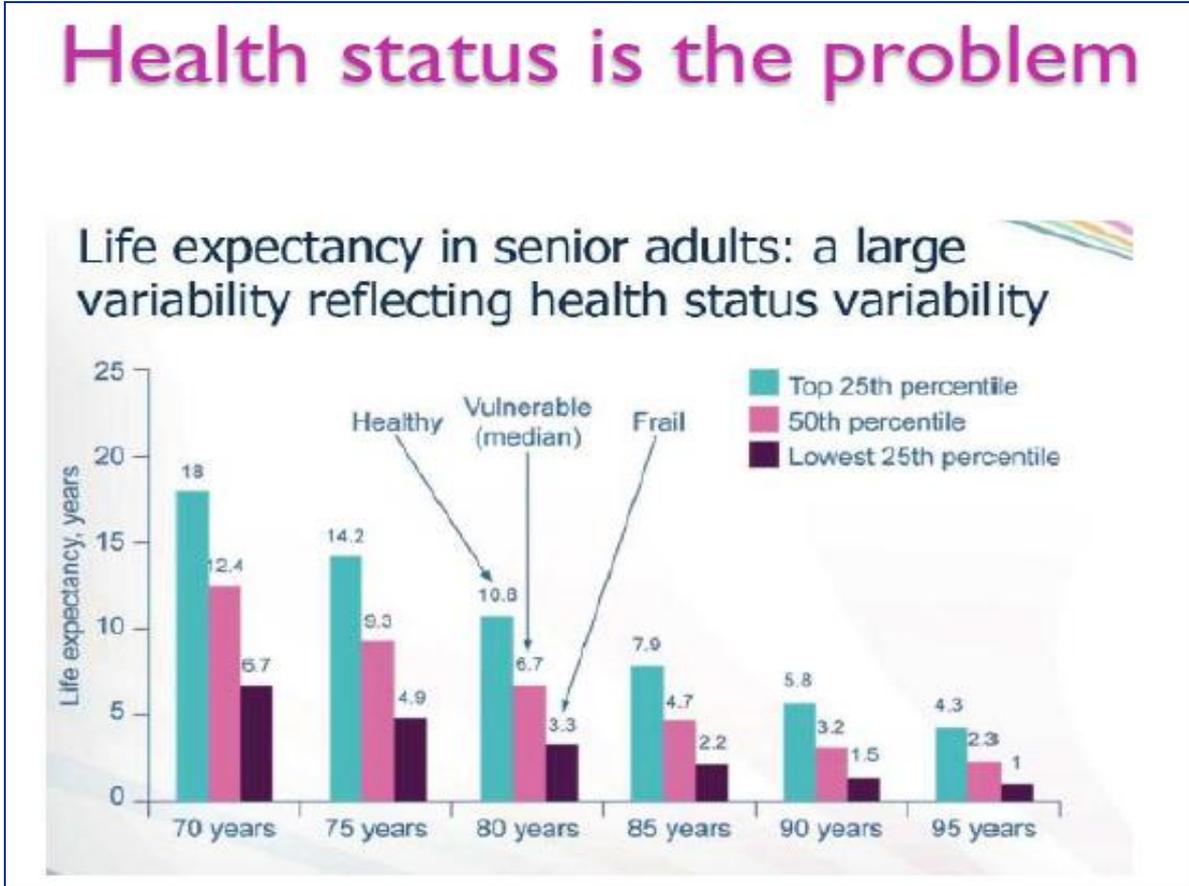
Why to consider health status in oncology

- Chronological age is insufficient measure for remaining life expectancy and treatment tolerance
- Reduced reserve capacity becomes evident under stress (surgery, chemotherapy, etc)
- Look at multimorbidity, polypharmacy, functional decline, cognitive dysfunction, malnutrition, sarcopenia, social support ...

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

How to measure health status (I)

Oncology
Age
Performans Status (ECOG, Karnofsky)

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

How to measure health status (3)

Oncology	Geriatrics
Age	Functional status (ADL, IALD, aADL)
Performans Status (ECOG, Karnofsky)	Depression (GDS)
	Dementia (MMSE)
	Mobility (TUG, Gait speeds)
	Nutrition (MNA)
	Social status (F-Sozu)
	Comorbidities and polipharmacy (Charlson-score)

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

How to measure health status (2) CGA: prediction of toxicities

Table 5. Predictive Model

Risk Factor	Prevalence		Grades 3 to 5 Toxicity		OR	95% CI	Score
	No.	%	No.	%			
Age ≥ 72 years	270	54	163	60	1.85	1.22 to 2.82	2
Cancer type GI or GU	185	37	120	65	2.13	1.39 to 3.24	2
Chemotherapy dosing, standard dose	380	76	204	54	2.13	1.29 to 3.52	2
No. of chemotherapy drugs, polychemotherapy	351	70	192	55	1.69	1.08 to 2.65	2
Hemoglobin < 11 g/dL (male), < 10 g/dL (female)	62	12	46	74	2.31	1.15 to 4.64	3
Creatinine clearance (Jelliffe, ideal weight) < 34 mL/min	44	9	34	77	2.46	1.11 to 5.44	3
Hearing, fair or worse	123	25	76	62	1.67	1.04 to 2.69	2
No. of falls in last 6 months, 1 or more	91	18	61	67	2.47	1.43 to 4.27	3
IADL: Taking medications, with some help/unable	39	8	28	72	1.50	0.66 to 3.38	1
MOS: Walking 1 block, somewhat limited/limited a lot	109	22	69	63	1.71	1.02 to 2.86	2
MOS: Decreased social activity because of physical/emotional health, limited at least sometimes	219	44	126	58	1.36	0.90 to 2.06	1

Abbreviations: GU, genitourinary; IADL, instrumental activities of daily living; MOS, Medical Outcomes Study; OR, odds ratio.

Risk of G3-G5 toxicity

Total Risk Score	Patients (%)
0-3	25%
4-5	32%
6-7	50%
8-9	54%
10-11	77%
12-19	89%

Hurria A et al; JCO 2011

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

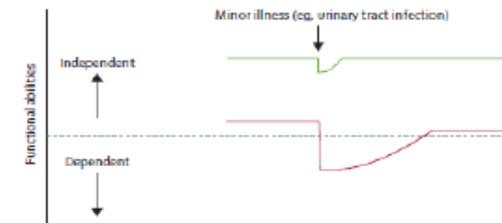
What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

How to measure health status (4) Frailty: what is it?

- ✓ Frailty is a multifactorial syndrome, caused by a reduction of the physiological reserve and of the capacity to resist stressful events (homeostatic capacity)
- ✓ It is associated with increased risk of unfavorable clinical events: institutionalization, hospitalization, disability, death
- ✓ Complex and dynamic condition for which several models have been proposed



Glegg A et al, Lancet 2013

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

ovarian origin

stage

→Age → FRAILITY

→Different therapies

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY SCHEDULES**

👉 standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

SCHEDULES

- 👉 standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- 👉 NACT and delayed primary surgery (DPS)

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

SCHEDULES

- standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- NACT and delayed primary surgery (DPS)
- intra peritoneal (IP) chemotherapy

ORIGINAL ARTICLE

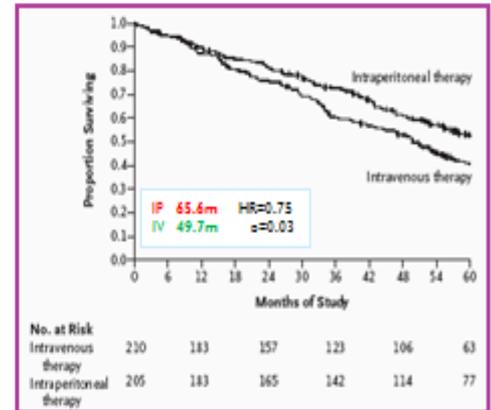
Intraperitoneal Cisplatin and Paclitaxel in Ovarian Cancer

Deborah K. Armstrong, M.D., Brian Bundy, Ph.D., Lari Wenzel, Ph.D., Helen Q. Huang, M.S., Rebecca Baergen, M.D., Shashikant Lele, M.D., Larry J. Copeland, M.D., Joan L. Walker, M.D., and Robert A. Burger, M.D., for the Gynecologic Oncology Group*

GOG-172
429 women
Stage III
with RD < 1 cm

TXL 135 mg/mq/24h gg I iv
CDDP 75 mg/mq gg2 iv
q21 x 6 cycles

TXL 135 mg/mq/24h gg I iv
60 mg/mq gg8 IP
CDDP 100 mg/mq gg2 IP
q21 x 6 cycles



Armstrong D et al, NEJM 2006

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

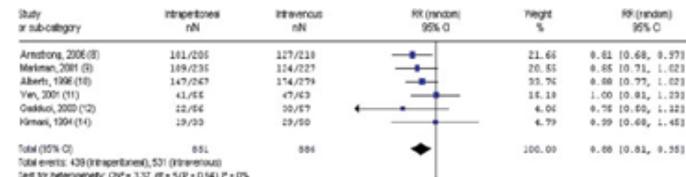
SCHEDULES

- 👉 standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- 👉 NACT and delayed primary surgery (DPS)
- 👉 intra peritoneal (IP) chemotherapy

Intraperitoneal Chemotherapy in the First-line Treatment of Women With Stage III Epithelial Ovarian Cancer

A Systematic Review With Metaanalyses

Laurie Elit, ¹
Thomas K. Oliver, ²
Alan Covens, ³
Janice Kwon, ⁴
Michael Fung-Kee Fung, ^{5,6}
Holger W. Hirtl, ⁷
Amit M. Oza, ⁸
on Behalf of the Cancer Care Ontario
Program in Evidence-based Care's
Gynecology Cancer Disease Site Group



Elit L. et al, Cancer 2007; Markman C. et al, Cancer 2007

Why a 16-monthes' gain in OS is not enough to change a standard of care in EU?

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

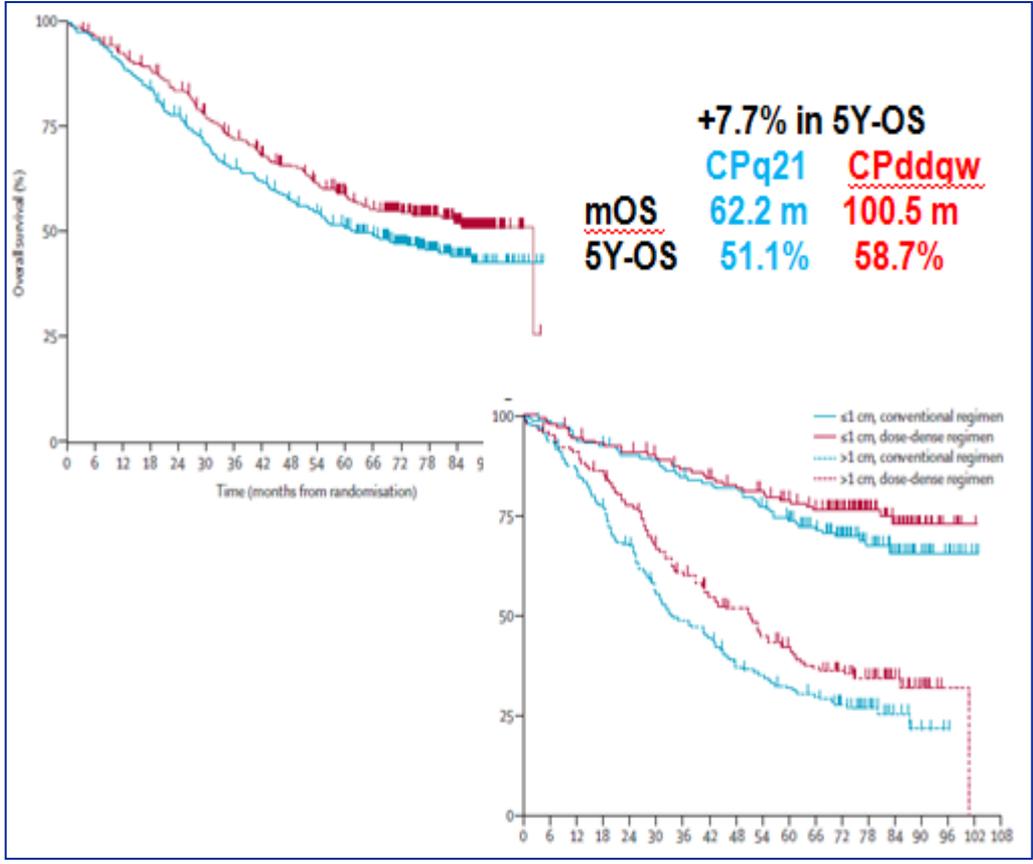
What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

SCHEDULES

- standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- NACT and delayed primary surgery (DPS)
- intra peritoneal (IP) chemotherapy
- dose dense paclitaxel



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

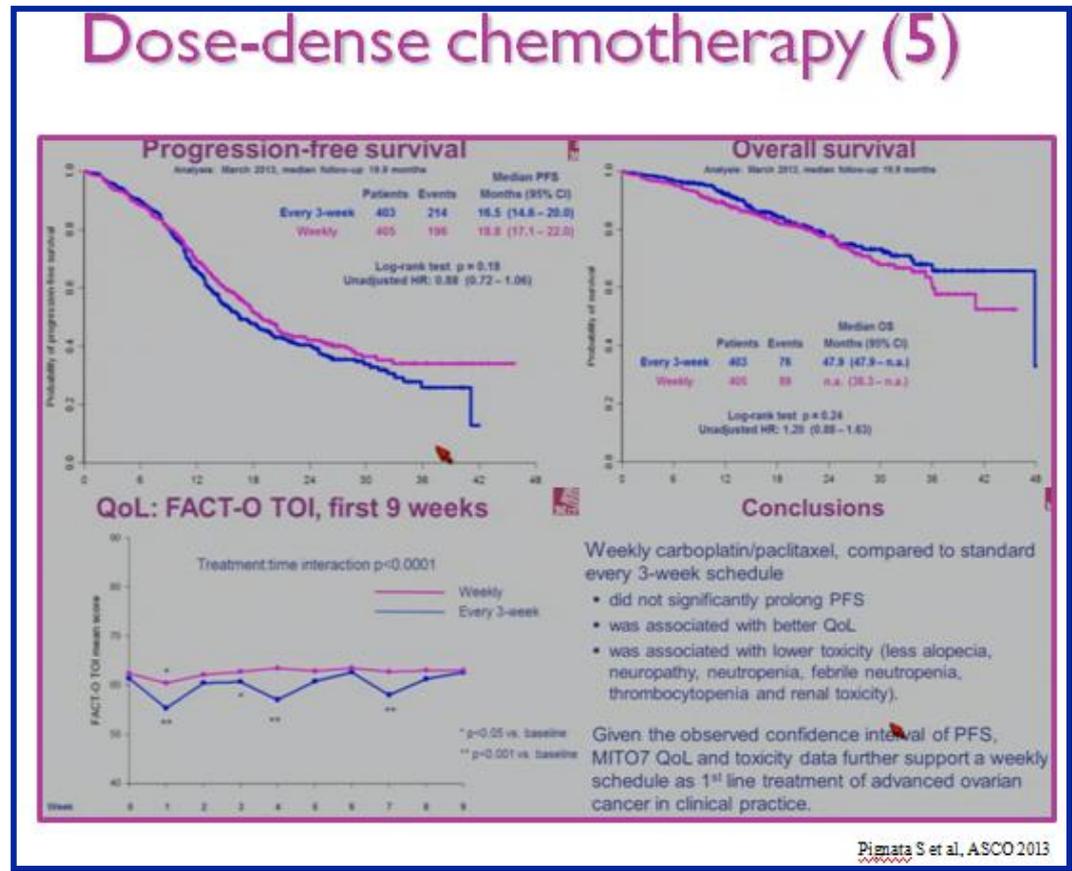
What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

SCHEDULES

- standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- NACT and delayed primary surgery (DPS)
- intra peritoneal (IP) chemotherapy
- dose dense paclitaxel



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

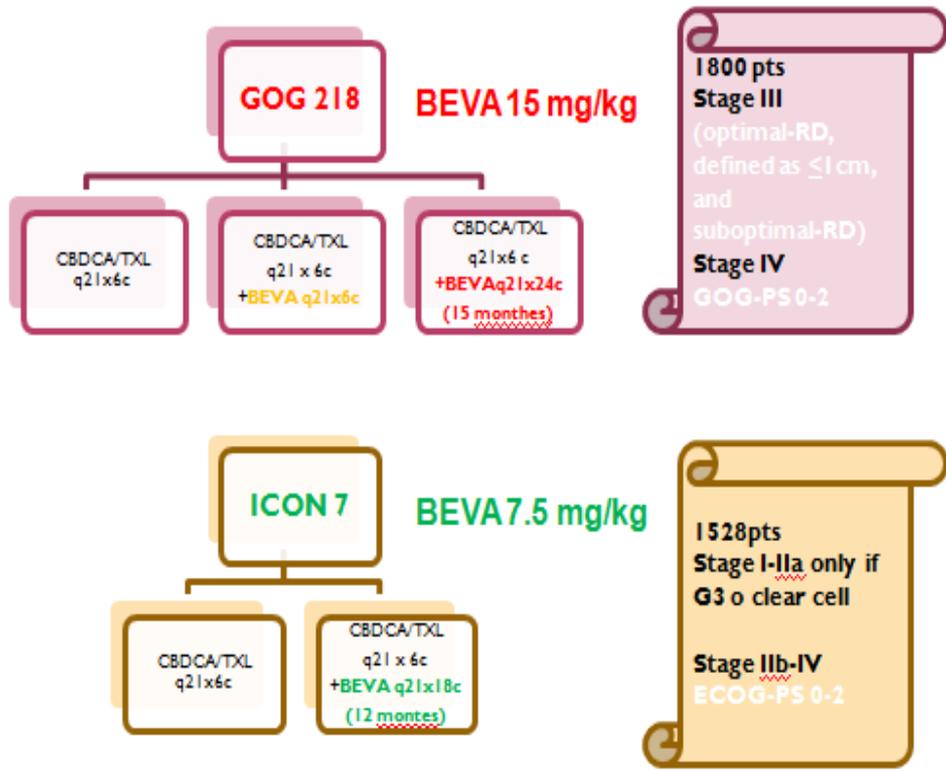
What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

SCHEDULES

- standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- NACT and delayed primary surgery (DPS)
- intra peritoneal (IP) chemotherapy
- dose dense paclitaxel
- PS and platinum-based CT and bevacizumab



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

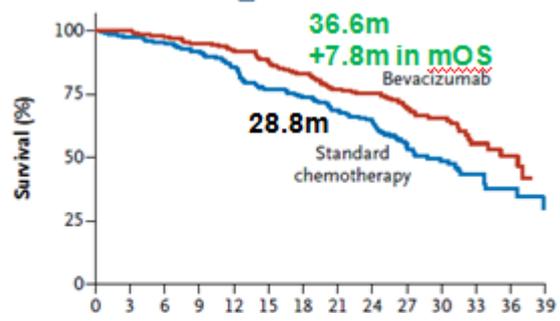
1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY

SCHEDULES

- standard (PS) primary surgery and platinum-based chemotherapy
- NACT and delayed primary surgery (DPS)
- intra peritoneal (IP) chemotherapy
- dose dense paclitaxel
- PS and platinum-based CT and bevacizumab

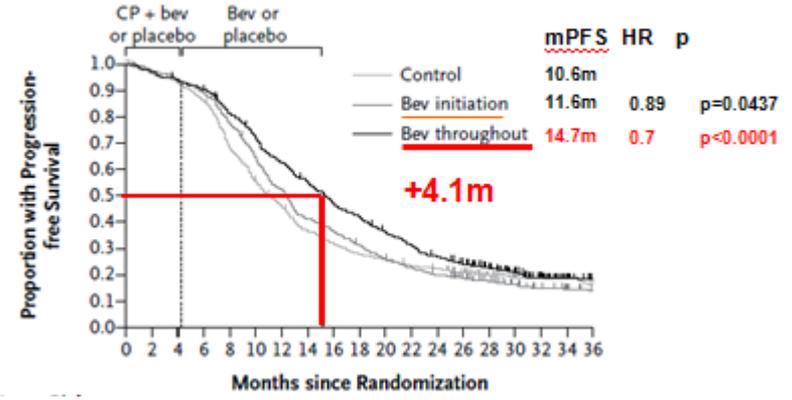
ICON7

High risk population
 •Stage III and RD>1cm
 •Stage IV



GOG 218

Analysis as of August 26, 2011



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

ovarian origin
stage

→Age → FRAILITY

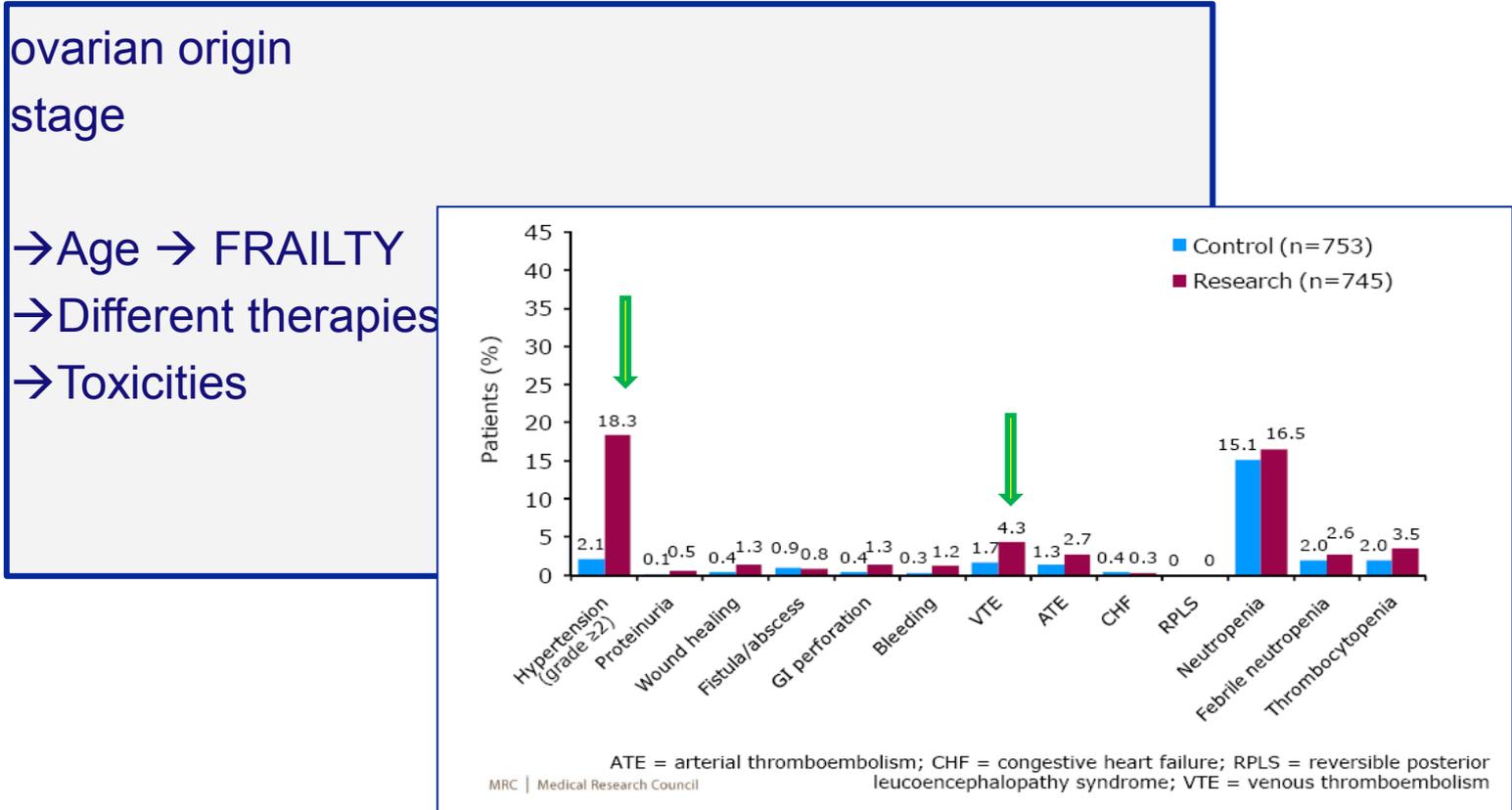
→Different therapies

→Toxicities

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin
2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY



Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

ovarian origin
stage

→Age → FRAILITY

→Different therapies

→Toxicities

→Costs

Advanced stage ovarian cancer: oncology point of view

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin

2. **Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**

ovarian origin
stage

- Age → FRAILITY
- Different therapies
- Toxicities
- Costs
- Patient's priorities

What you have to consider to spare errors and optimize primary therapy for ovarian carcinomatosis (stage IIIc and IV)?

- 1. Be sure of peritoneal carcinomatosis' origin**
- 2. Consider the patient and not the disease → FIND A STRATEGY**
- 3. Have a MULTIDISCIPLINARY approach**



... Thanks for attention

BELLACCI ANDREA

Aggiornamento professionale
**Carcinosi peritoneale
Focus ovaio**



Venerdì 17 Aprile 2015
ore 14.00

Aula Muntoni
Ospedale San Giovanni di Dio
Via di Torre Galli, 3 - Firenze

Partecipazione a gratuita previa registrazione. Scadenza iscrizioni venerdì 10 Aprile 2015

Carcinosi peritoneale Chemioipertermia intraperitoneale

17 Aprile 2015

Ospedale San Giovanni di Dio - Firenze

Carcinosi peritoneale

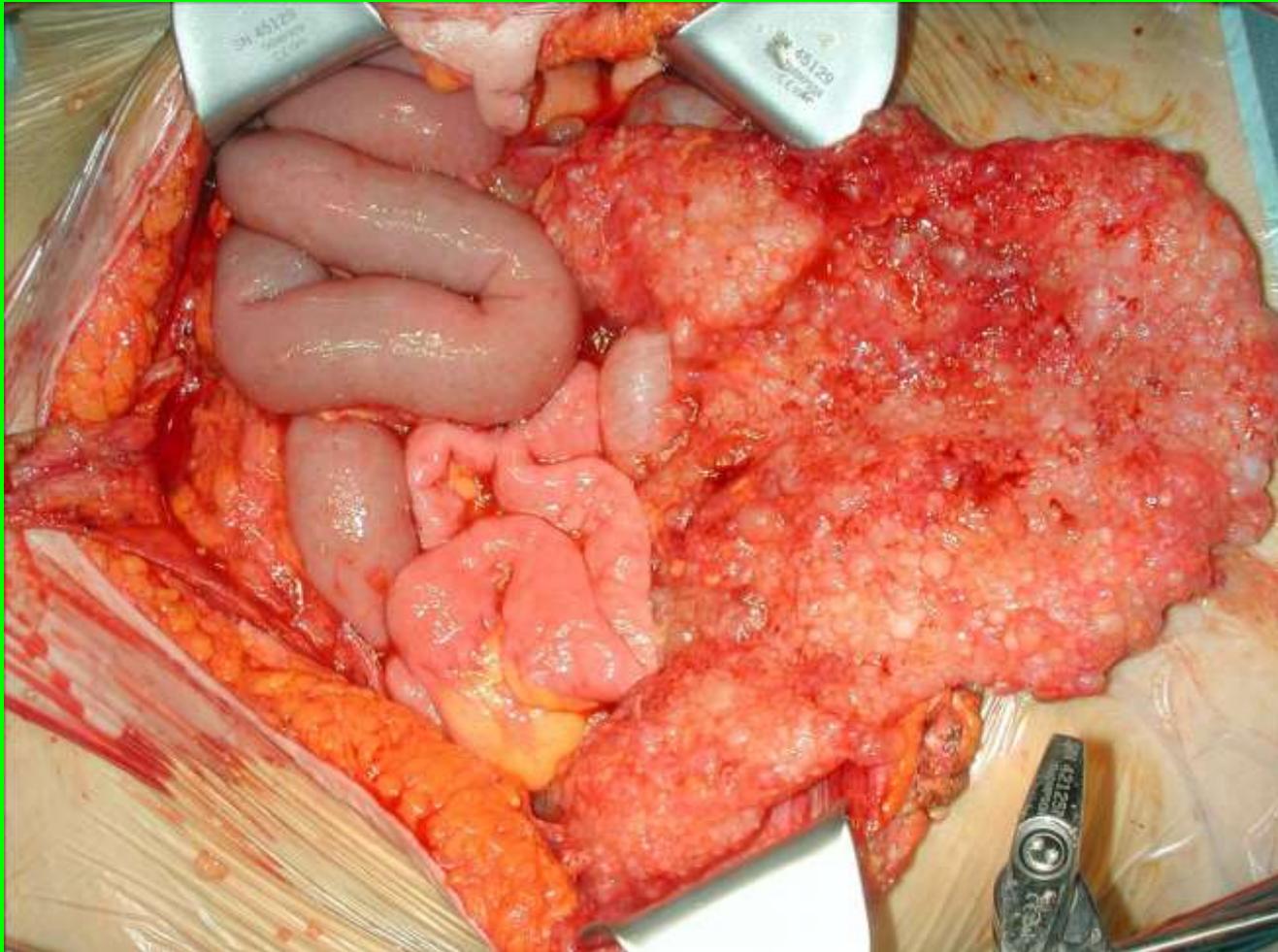
Diagnosi:

- ascite
- citologia peritoneale positiva
- Tac addome

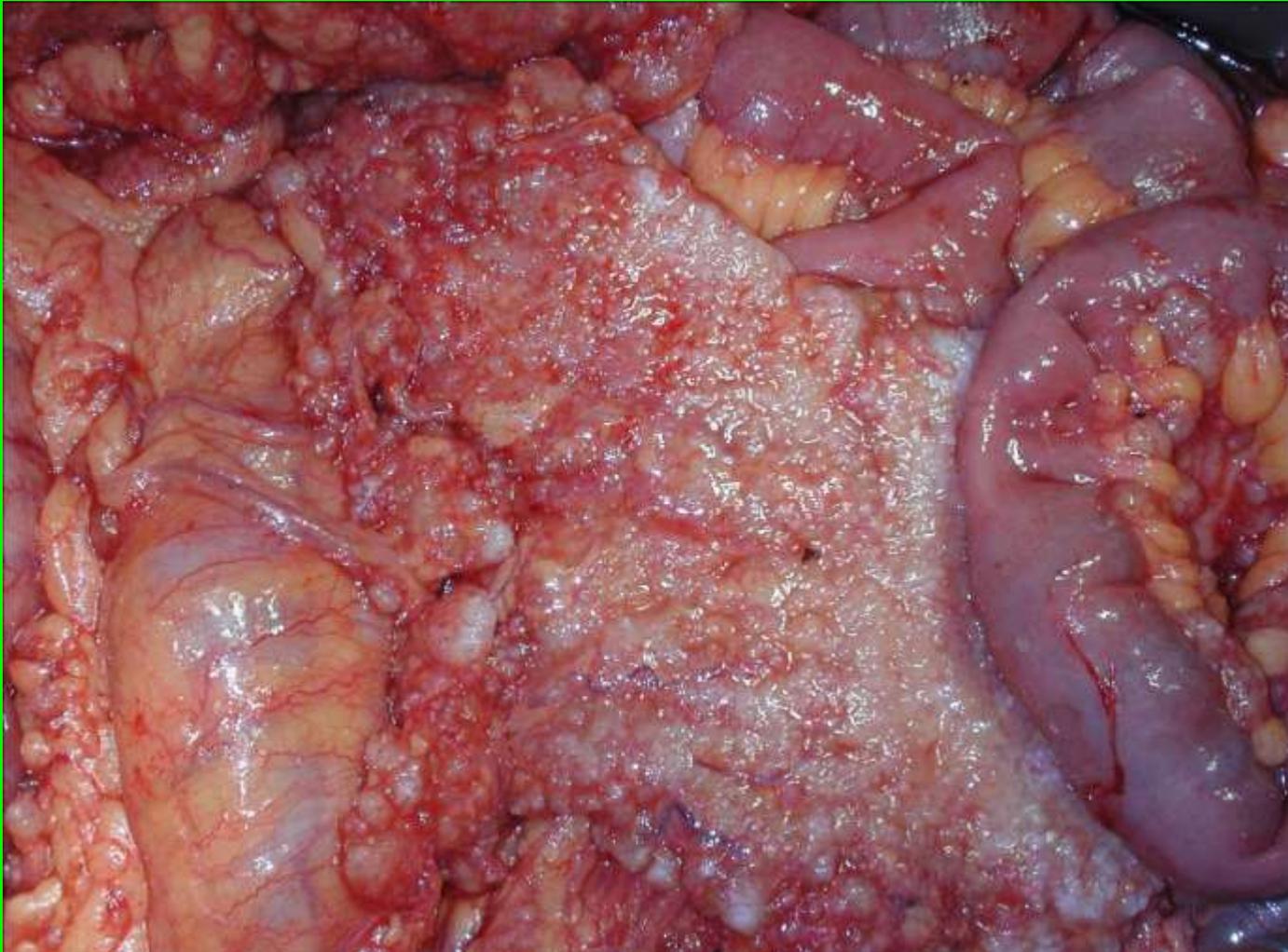
Laparoscopia diagnostica:

- prelievo di biopsie multiple
- reperti macroscopici
- migliore stadiazione dell'interessamento intraperitoneale

Carcinosi peritoneale: reperiti macroscopici



Carcinosi peritoneale: reperți macroscopici



Chemioipertermia: introduzione

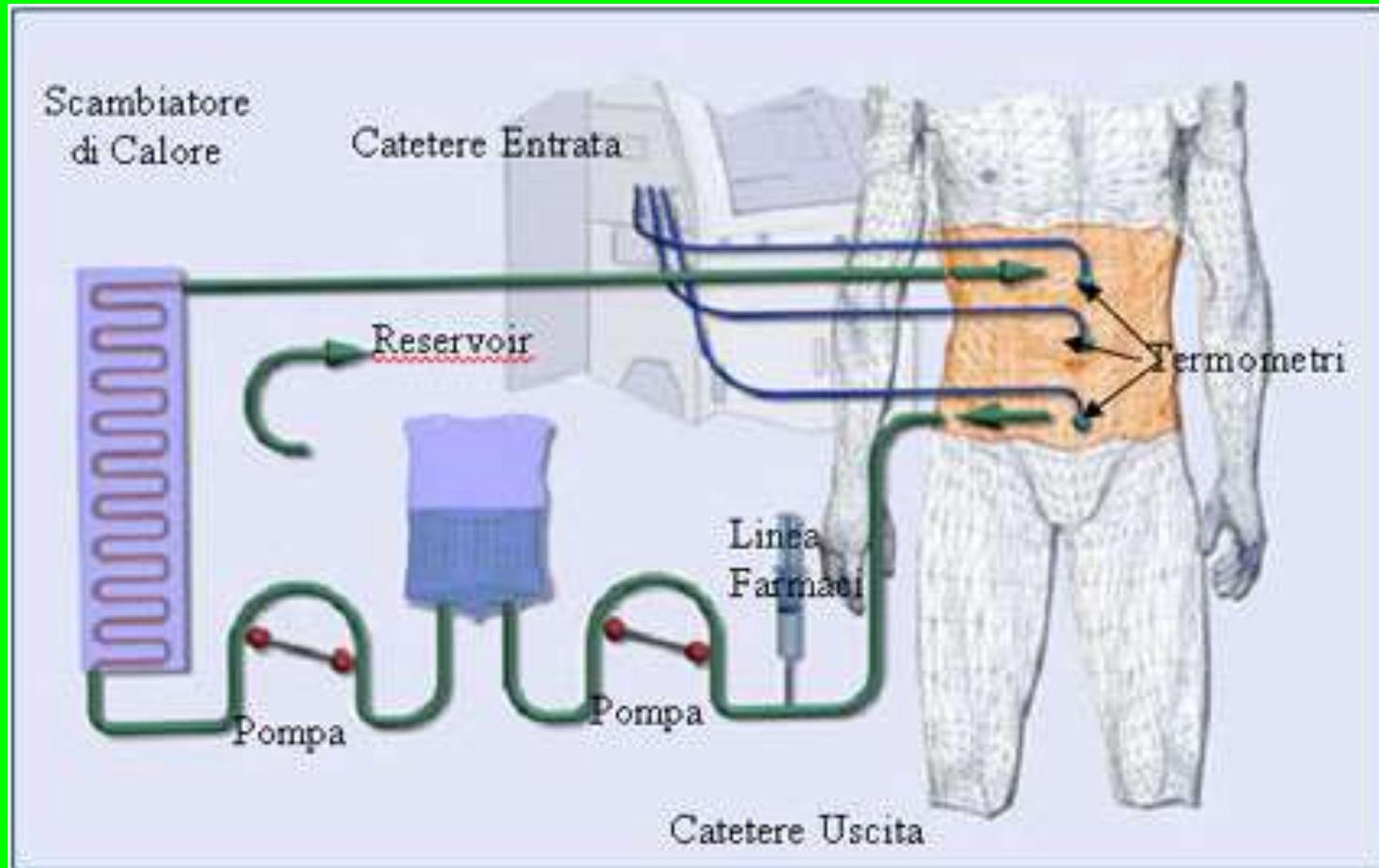
La chemioipertermia intraperitoneale è una metodica integrata avanzata che associa, nello stesso intervento chirurgico:

- chirurgia resettiva della neoplasia fino ad un residuo R0 dove possibile (isteroannessetomia, peritonectomia pelvica, della doccia parietocolica dx e sn e sottodiaframmatica, splenectomia, omentectomia totale, colectomia, resezione ileale, colecistectomia)
- perfusione intraperitoneale di fluido e chemioterapici ad alta temperatura (42°C) per 90 minuti ad addome chiuso
 - Cisplatino 25 mg/mq sup. corporea/lt
 - Mitomicina C 3,3 mg/mq sup. corporea/lt max 30 mg
- fase ricostruttiva dove necessario

Chemioipertermia: razionale terapeutico

- Azione sinergica fra calore (42°C) e chemioterapici (cisplatino e mitomicina C)
- Elevata concentrazione del farmaco
- Azione diretta del farmaco sulle cellule neoplastiche
- Ridotto assorbimento sistemico del chemioterapico
- Ampia ridistribuzione continua (perfusione) del chemioterapico

Chemioipertermia: schema circuito perfusionale



Carcinosi peritoneale: casistica chirurgica complessiva

- Dal 2000 ad oggi sono stati eseguiti complessivamente 38 trattamenti chemioipertermici, suddivisi in:
 - 20 casi per carcinosi peritoneale da tumore epiteliale ovarico stadio Figo III C
 - 18 trattamenti per carcinoma del colon, sarcoma peritoneale, pseudomixoma peritonei.

Carcinosi peritoneale: casistica chirurgica ca ovaio

- Età mediana 60 anni (range 38-74)
- Istotipo:
 - ca sieroso - 9
 - ca ovarico NAS - 8
 - ca mucinoso - 2
 - ca cellule chiare - 1
- Ascite neoplastica in 9 pz
- Assenza di metastasi extraperitoneali o intraepatiche o linfonodali massive
- Assenza di patologie cardiovascolari, diabete scompensato, età ≤ 75 anni, funzione midollare, renale ed epatica conservata

Carcinosi peritoneale: trattamenti

- In 5 pz:
 - chirurgia + hipec, CHT 6 cicli
- In 5 pz:
 - CHT 3 cicli, chirurgia + hipec, CHT 3 cicli
- In 6 pz:
 - recidiva peritoneale, CHT di seconda linea, chirurgia + hipec
- In 4 pz:
 - recidiva peritoneale, chirurgia resettiva, CHT di seconda linea, chirurgia + hipec

Carcinosi peritoneale: trattamenti

- Gruppo 1 (diagnosi, chemioipertermia con CHT sandwich / chemioipertermia seguita da CHT)
 - sopravvivenza globale 65 mesi (8 viventi, 2 decedute di cui 1 per malattia)
- Gruppo 2 (recidiva peritoneale, CHT salvataggio, recidiva, chirurgia + hipec)
 - sopravvivenza globale 20 mesi (10 pz decedute per malattia)

Carcinosi peritoneale: conclusioni

- Un trattamento combinato chirurgico con chemioipertermia e chemioterapico tradizionale può offrire un possibile vantaggio di sopravvivenza





Aggiornamento professionale
Carcinosi peritoneale
Focus ovaio



Venerdì 17 Aprile 2015
ore 14.00

Aula Muntoni

Ospedale San Giovanni di Dio
Via di Torre Galli, 3 - Firenze

Carcinosi peritoneale

Management disease oriented

Attivazione

- GOM disease oriented
- Percorso diagnostico-terapeutico aziendale condiviso

Percorso multidisciplinare staging

radiologi – ginecologi – chirurghi generali

criteri di citoriducibilità



trattamento

ginecologi – oncologi – chirurghi generali

individuazione di casi selezionati per HIPEC

CONCLUSIONI

Cappellini - Falchi

La carcinosi peritoneale e in particolare quella da tumore ovarico necessita, per la complessità della patologia, del coinvolgimento sia nella fase diagnostica che terapeutico-decisionale di più specialisti con know how specifico

Per quanto emerso dalla esposizione dei vari autori e dalla discussione è auspicabile la creazione di un gruppo aziendale di riferimento dedicato alla carcinosi peritoneale ovarica con presa in carico delle pazienti e con l'obiettivo di tracciare un percorso condiviso disease-oriented definendo alcune linee-guida per la stadiazione e il trattamento delle pazienti