



## Linee guida

# TUMORI PERITONEALI PRIMITIVI E SECONDARI

**Edizione 2021**

In collaborazione con



**SIAPEC - IAP**

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

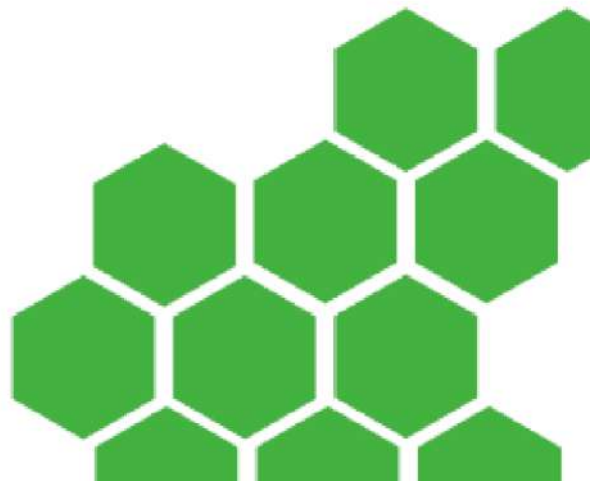


**SOCIETÀ ITALIANA  
DI CHIRURGIA  
ONCOLOGICA**

ESSO AFFILIATED



Società Italiana di  
Radiologia Medica  
e Interventistica





**Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida  
Roma, 21 gennaio 2022**

|  |  |   |
|--|--|---|
| <b>Coordinatore</b>                    | Carmine Pinto<br>(Oncologo Medico)       | Oncologia Medica – Azienda Unità Sanitaria Locale – IRCCS -<br>Reggio Emilia  |
| <b>Segretari</b>                       | Angela Damato<br>(Oncologo Medico)       | Oncologia Medica – Azienda Unità Sanitaria Locale - IRCCS -<br>Reggio Emilia  |
|  | Fausto Petrelli<br>(Oncologo Medico)     | UOC Oncologia Medica – ASST Bergamo Ovest – Treviglio   |
| <b>Membri del<br/>panel di esperti</b> | Luca Ansaloni<br>(Chirurgo)              | Chirurgia Generale 1 - Università di Pavia - Pavia  |
|  | Marcello Deraco<br>(Chirurgo)            | Tumori Peritoneali - Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei<br>Tumori – Milano   |
|  | Michele De Simone<br>(Chirurgo)          | Istituto di Candiolo – FPO – IRCCS  |
|  | Maria Di Bartolomeo<br>(Oncologo Medico) | Oncologia Medica Gastroenterologica, Dipartimento di<br>Oncologia Medica– Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei<br>Tumori – Milano                |
|  | Anna Fagotti<br>(Chirurgo)               | Dipartimento Scienze della salute della donna, del bambino, di<br>sanità pubblica - Fondazione Policlinico Universitario A.<br>Gemelli IRCCS – Roma |
|  | Andrea Laghi<br>(Radiologo)              | UOC Radiologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria<br>Sant’Andrea - Roma  |
|  | Antonio Sommariva<br>(Chirurgo)          | UOC Chirurgia oncologica delle vie digestive – Istituto<br>Oncologico Veneto IOV – IRCCS - Padova   |
|  | Gianfranco Zannoni<br>(Anatomo Patologo) | Anatomia Patologica – Università Cattolica del S. Cuore -<br>Roma   |

**Revisori Interni AIOM**

|                  |   |
|------------------|---|
| Massimo Aglietta | Oncologia Medica – IRCC-FPO - Candiolo (TO)                 |
| Carlo Barone     | Oncologia Medica – Università Cattolica del S. Cuore - Roma |
| Carlo Tondini    | UOC Oncologia Medica – ASST Papa Giovanni XXIII – Bergamo   |

**Revisori esterni**

|               |      |   |
|---------------|------|---|
| Antonio Macrì | SICO | Dipartimento di Patologia Umana dell’adulto e dell’età evolutiva Gaetano<br>Barresi – Università degli Studi di Messina - Messina |
|---------------|------|---|

**Gruppo metodologico**

|                  |  |
|------------------|--|
| Michela Cinquini | Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri– valutazione e sintesi |
|------------------|--|

---

della letteratura

Ivan Moschetti Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri– valutazione e sintesi della letteratura

Antonino Carmelo Tralongo Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri– valutazione e sintesi della letteratura

Marta Monteforte Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri– valutazione e sintesi della letteratura

Veronica Andrea Fittipaldo Istituto di Ricerche farmacologiche Mario Negri– ricerca bibliografica

**Si ringrazia per la collaborazione:**

Davide Bellini (Radiologo) UOC Radiologia – Azienda Ospedaliero-Universitaria Sant’Andrea – Roma

## Come leggere le raccomandazioni \*

Le raccomandazioni cliniche fondamentali vengono presentate in tabelle e vengono corredate dalla qualità delle evidenze a supporto e dalla forza della raccomandazione.

La riga d'intestazione della tabella è **arancione**, sia nel caso di applicazione dell'intero processo formale del metodo GRADE (v. capitolo specifico), sia nel caso in cui la sola valutazione della qualità delle evidenze sia stata prodotta secondo le dimensioni suggerite dal metodo GRADE.

| Qualità Globale delle evidenze (1) | Raccomandazione (3)  | Forza della raccomandazione clinica (2) |
|------------------------------------|--|---|
| <b>ALTA</b><br>↓                   | I pazienti con tumore pN+ oppure sottoposti a intervento resettivo senza adeguata linfadenectomia (<D2) o anche R1 devono essere sottoposti a radiochemioterapia adiuvante (68,73) | <b>Forte a favore</b>                   |

### (1) Qualità globale delle evidenze: PRECEDE LA RACCOMANDAZIONE

Per raccomandazioni prodotte dal 2016, infatti, la tabella delle raccomandazioni si avvicina a quella derivante da tutto il processo formale GRADE (ALTA, MODERATA, BASSA, MOLTO BASSA).

### (2) LA FORZA DELLA RACCOMANDAZIONE CLINICA

La forza della raccomandazione clinica viene graduata in base all'importanza clinica, su 4 livelli:

| Forza della raccomandazione clinica | Terminologia   | Significato   |
|-------------------------------------|--|---|
| <b>Forte a favore</b>               | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione”                           | L'intervento in esame dovrebbe essere considerato come prima opzione terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni)  |
| <b>Condizionata a favore</b>        | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy”          | L'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni)  |
| <b>Condizionata a sfavore</b>       | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione, in alternativa a yyy” | L'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici) |

|                        |  |   |
|------------------------|--|---|
| <b>Forte a sfavore</b> | “Nei pazienti con (criteri di selezione) l’intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione” | L’intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza che i danni sono prevalenti sui benefici) |
|------------------------|--|---|

### (3) LA RACCOMANDAZIONE CLINICA

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

### QUESITI AFFRONTATI CON APPROCCIO FORMALE GRADE

Le raccomandazioni scaturite dall’applicazione di tutto il processo formale GRADE sono strutturate come nell’esempio sottostante.

|   |
|---|
| <b>QUESITO xx: .....</b>  |
| <b>RACCOMANDAZIONE:</b>   |
| Forza della raccomandazione:  |
| <b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>  |
| <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:<br/>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i> |
| <b>Implicazioni per le ricerche future:</b>   |
| <b>Certeza delle Prove</b>  |
| La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:  |
| <b>Certeza globale delle prove: .....</b>   |

### CONFLITTO DI INTERESSE

Come da Manuale Metodologico LG AIOM 2021, i membri del panel si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione quando fanno parte dell’authorship di uno o più lavori considerati per la raccomandazione.

Nelle tabelle riassuntive delle raccomandazioni viene espressamente indicato il potenziale conflitto di interesse per ciascuna raccomandazione (vedi esempio sottostante)

| Qualità globale delle prove   | Raccomandazione  | Forza della raccomandazione clinica |
|---|--|-------------------------------------|
| <b>MODERATA</b>   | In pazienti con melanoma in stadio IIIA (con metastasi al linfonodo sentinella di almeno 1 mm), IIIB, IIIC o IIID con mutazione BRAF V600 una terapia adiuvante con dabrafenib + trametinib dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica | <b>Forte a favore</b>               |
| <b>COI: Astenuti per possibili conflitti di interesse: Dr. XX, Dr. YY</b> |  |                                     |

\* La descrizione completa della metodologia applicata alle LG AIOM e la modalità di formulazione del quesito clinico sono reperibili sul sito [www.aiom.it](http://www.aiom.it).

GRADE= Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation

Le informazioni complete relative al processo GRADE (quando applicato) e le appendici con il *flow* della selezione dei lavori pertinenti sono riportate alla fine del documento.

### Scopo e obiettivi della Linea Guida

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

Migliorare e standardizzare “la pratica clinica”

Offrire al paziente sull’intero territorio nazionale la possibilità della “migliore cura”

Garantire un riferimento basato sull’evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i “payers”.

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all’utilizzo medico, ma non ristretto al solo ambito oncologico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

All’interno del testo, nella sezione di appartenenza, vengono riportati i quesiti clinici, ai quali la Linea Guida intende rispondere, formulati secondo l’acronimo PICO.

Per i quesiti NON sviluppati con l’intero processo GRADE, ma per i quali solo la certezza delle prove è stata valutata secondo metodo GRADE, la forza della raccomandazione si basa su un consenso informale tra i membri del panel.

La presente Linea Guida, come membro stabile del panel, ha un rappresentante dei pazienti, che è coinvolto nel processo di produzione a partire dalla formulazione dei quesiti clinici fino alla votazione della forza della raccomandazione. Per i quesiti affrontati con l’intero processo GRADE viene cercata ad hoc la letteratura riguardante i valori e preferenze dei pazienti. Qualora tale letteratura fosse assente, il rappresentante dei pazienti, insieme al resto del panel, esprime la sua opinione.

Le Linee Guida AIOM dei Tumori Peritoneali Primitivi e Secondari hanno lo scopo di formulare le raccomandazioni per quanto riguarda: classificazione anatomo-patologica (capitolo 1), inquadramento clinico-generale, percorso diagnostico e stadiazione chirurgica (capitolo 2); trattamento medico, chirurgico e con HIPEC del mesotelioma peritoneale (capitolo 7), pseudomixoma peritonei (capitolo 6), carcinoma sieroso papillare primitivo del peritoneo (capitolo 5), carcinosi peritoneale di origine ovarica (capitolo 8), gastrica (capitolo 9), e colon (capitolo 10); cure palliative (capitolo 11). Le principali aree di incertezza



---

vengono approfondite o valutate con metodologia GRADE. La popolazione cui si rivolge è rappresentata da  
soggetti

con diagnosi di tumori peritoneali primitivi o secondari senza distinzione di sesso o altre condizioni cliniche.

Tuttavia, per la valutazione di rilevanti condizioni cliniche (età e comorbidità) si rimanda al giudizio del  
clinico che ha in cura il soggetto.

**INDICE**

|  |     |
|--|-----|
| Figure   | 10  |
| 1. Classificazione anatomico-patologica dei tumori peritoneali                   | 14  |
| 1.1 Lesioni di derivazione mesoteliale   | 14  |
| 1.2 Lesioni del Sistema Mulleriano secondari                                     | 22  |
| 1.3 Tumori metastatici   | 25  |
| 2. Inquadramento clinico generale, percorso diagnostico e stadiazione chirurgica | 36  |
| 3. Ruolo dell'imaging nella valutazione della carcinosi peritoneale              | 38  |
| 4. Concetti generali di peritonectomia e HIPEC                                   | 43  |
| 5. Gestione multidisciplinare e centri ad alto volume                            | 60  |
| 6. Carcinoma sieroso papillare primitivo peritoneale (SPPC)                      | 67  |
| 7. Pseudomixoma peritonei  | 70  |
| 8. Mesotelioma peritoneale   | 91  |
| 9. Carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso ovarico                            | 105 |
| 10. Carcinosi peritoneale nel carcinoma del colon-retto                          | 131 |
| 11. Carcinosi peritoneale nel carcinoma gastrico                                 | 137 |
| 12. Cure palliative  | 144 |

*Appendice 1: Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework (solo per quesiti affrontati con l'approccio GRADE)*

*Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*

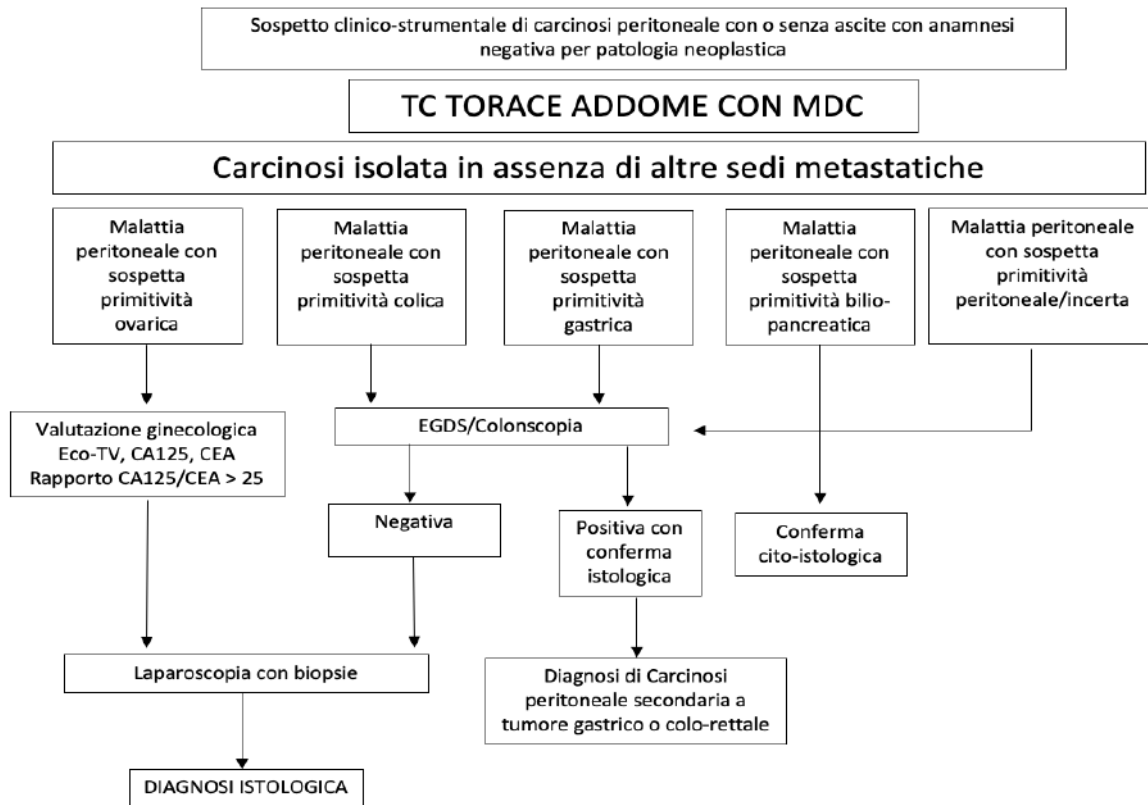
*Appendice 3: Manuale metodologico AIOM: LINEE GUIDA AIOM 2021. Finalità e caratteristiche. Metodologia applicata alle linee guida AIOM.*

*Appendice 4: Commenti revisori esterni*

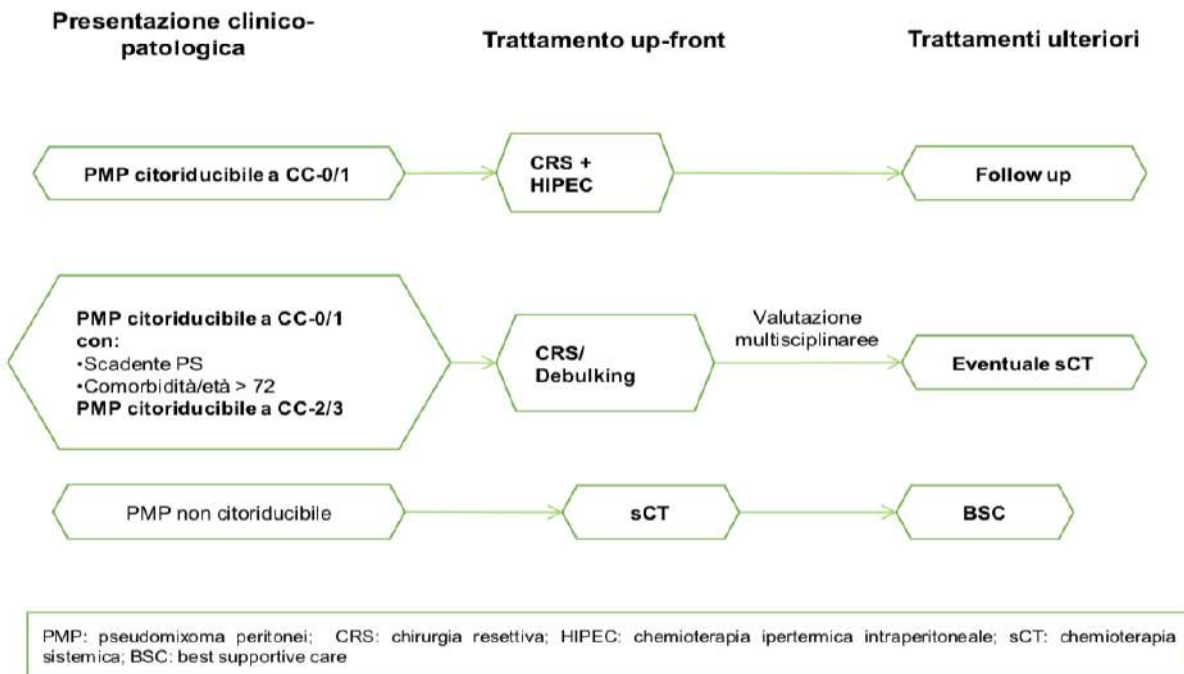
*Appendice 5: Conflitti di Interesse*

Figure

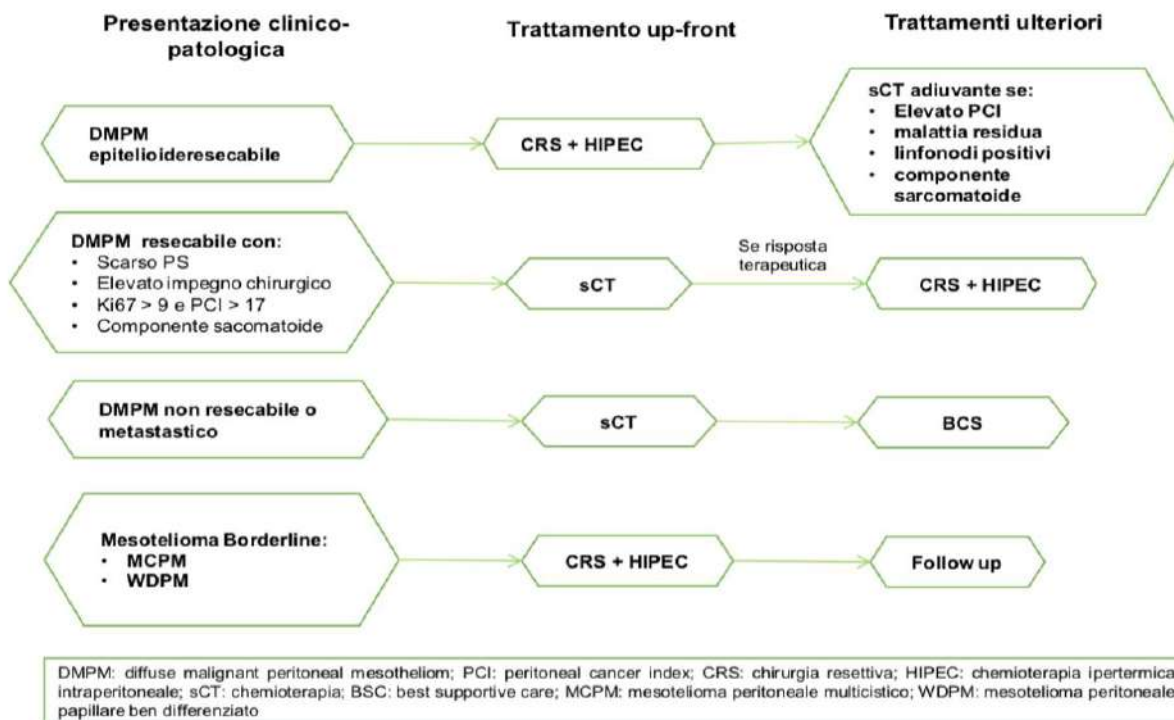
**FIGURA 1. Inquadramento diagnostico della carcinosi peritoneale**



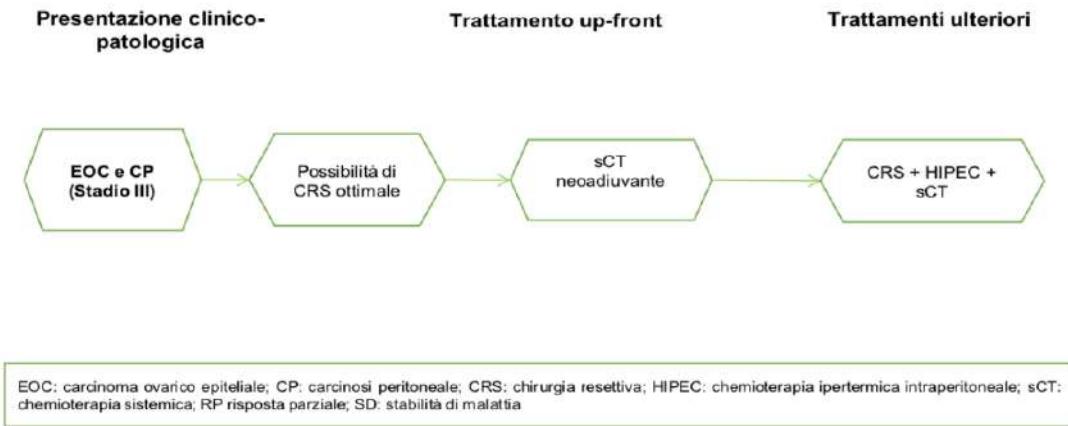
**FIGURA 2. PSEUDOMIXOMA PERITONEI: TRATTAMENTO**



**FIGURA 3. MESOTELIOMA PERITONEALE: TRATTAMENTO**



**FIGURA 4. CARCINOMA SIEROSO OVARICO E CARCINOSI PERITONEALE: TRATTAMENTO**



**FIGURA 5. CARCINOSI PERITONEALE DA CARCINOMA COLORETTALE: TRATTAMENTO**

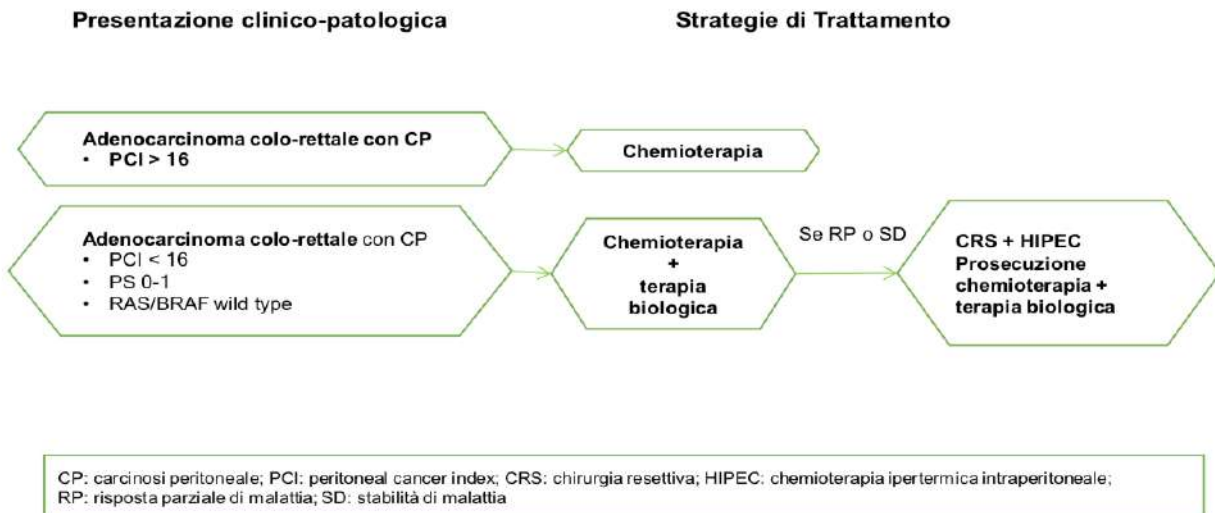
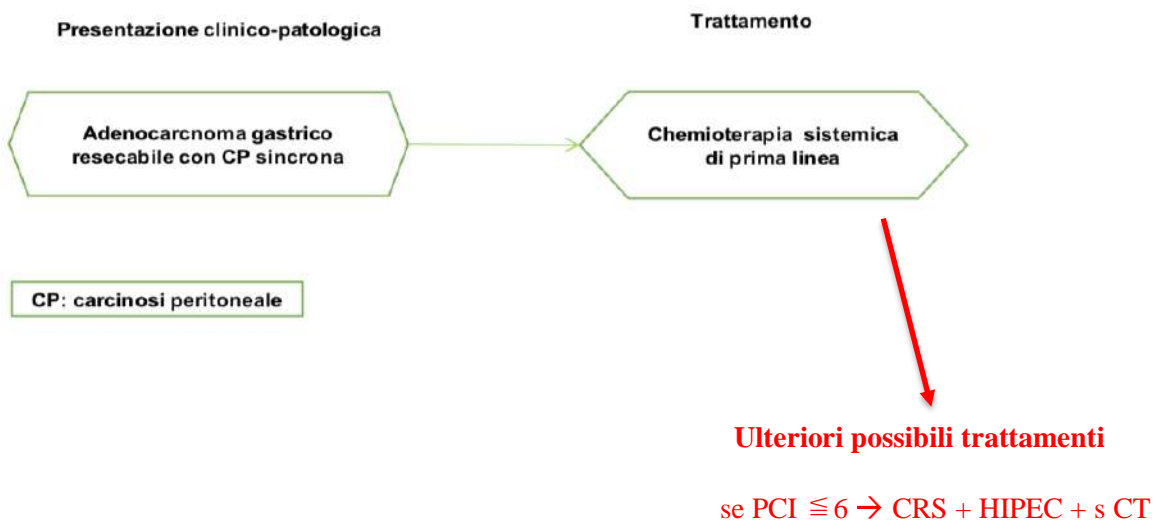


FIGURA 6. CARCINOSI PERITONEALE DA CARCINOMA GASTRICO: TRATTAMENTO



## 1. Classificazione anatomo-patologica dei tumori peritoneali

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

### 1.1 Lesioni di derivazione mesoteliale

#### Iperplasia mesoteliale

##### *Caratteri generali*

L'iperplasia mesoteliale rappresenta una condizione benigna, di natura reattiva, associata a diversi stimoli irritativi acuti o cronici a livello della sierosa peritoneale (1). Lo stimolo irritativo può infatti essere conseguente a un processo infiammatorio, infettivo o neoplastico. La malattia infiammatoria pelvica associata ad ascessi tubo-ovarici, le neoplasie ovariche e del tratto gastroenterico e le effusioni peritoneali

associate ad insufficienza cardiaca, insufficienza renale o insufficienza epatica rappresentano infatti le cause più frequenti di iperplasia mesoteliale (1).

### *Anatomia patologica*

Rappresenta spesso un riscontro occasionale durante l'esame citologico di un versamento peritoneale o ascitico e nei campioni bioptici peritoneali eseguiti durante un intervento in laparoscopia/laparotomia. Se macroscopicamente apprezzabile, l'iperplasia mesoteliale è caratterizzata dalla presenza di piccolinoduli biancastri o placche localizzate sulla superficie del peritoneo.

Istologicamente si osservano diversi pattern architetturali tra cui il pattern solido, papillare e tubulo papillare<sup>2,3</sup>. Le caratteristiche citologiche delle cellule mesoteliali iperplastiche sono variabili e sono più facilmente apprezzabili nei preparati citologici. Le cellule presentano caratteristiche simili al mesotelio normale, hanno una morfologia poligonale, nuclei rotondi, piccoli nucleoli e mostrano un ampio citoplasma eosinofilo (2-4).

I bordi cellulari sono, inoltre, ben distinti e si osservano degli spazi o "finestre" tra le cellule, determinati dalla presenza di microvilli sulla superficie cellulare.

In alcune condizioni le cellule mesoteliali iperplastiche possono mostrare un incremento dell'attività mitotica, alterazioni nucleari e un incremento del rapporto nucleo-citoplasma che possono indurre al sospetto di malignità (2-4). La principale diagnosi differenziale dell'iperplasia mesoteliale è infatti rappresentata dal mesotelioma maligno.

Il criterio principale per differenziare le due condizioni nei preparati istologici è rappresentato dalla presenza di un pattern di crescita infiltrativo con evidenza di invasione del tessuto adiposo e dello stroma circostante la neoplasia, condizione frequentemente associata al mesotelioma maligno. Inoltre, la presenza di necrosi e il riscontro di un'alta densità di cellule tumorali sembrerebbero favorire la diagnosi di malignità (3-5).

Malgrado le caratteristiche immunofenotipiche dell'iperplasia mesoteliale e del mesotelioma siano sovrapponibili, alcuni autori hanno dimostrato il possibile ruolo della p53, desmina, EMA e IMP-3 nel differenziare le lesioni benigne e maligne<sup>5</sup>. Purtroppo l'utilità di questi marcatori rimane comunque limitata e



fortemente dibattuta nella comunità scientifica. Risultati promettenti sono invece stati ottenuti negli ultimi anni con l'immunoistochimica per BAP1, la cui perdita di espressione sembra essere riscontrata esclusivamente nei mesoteliomi e non nelle iperplasie mesoteliali.

Inoltre, il riscontro della delezione omozigote della proteina p16 attraverso FISH sembrerebbe una caratteristica esclusiva dei mesoteliomi, che se associata all'immunoistochimica per BAP1 potrebbe rappresentare un importante ausilio nella diagnostica differenziale delle lesioni mesoteliali (6).

## **Cisti da inclusione peritoneale**

### *Caratteri generali*

Rappresentano delle lesioni rare caratterizzate da una proliferazione di cellule mesoteliali reattive che si organizzano in strutture cistiche in seguito uno stimolo irritativo sulla sierosa peritoneale. Queste cisti insorgono usualmente nel peritoneo della regione pelvica e occasionalmente possono riscontrarsi in corrispondenza della sierosa viscerale (rene, vescica, fegato, milza) (7).

Nel corso degli anni, sono stati utilizzati diversi sinonimi per denominare queste lesioni tra cui “mesotelioma benigno multicistico”, “mesotelioma cistico”, cisti infiammatorie del peritoneo”, cisti peritoneali post-operatorie” “cisti multiloculari da inclusione. Questa moltitudine di definizioni ha creato nel tempo problemi di incomprensione tra clinici e patologi per cui, dato il comportamento biologico benigno di queste lesioni, il termine ad oggi più accettato rimane quello di “cisti da inclusione peritoneale” (7).

### *Anatomia patologica*

All'esame macroscopico queste cisti possono essere uniloculari o multiloculari e le dimensioni variare da pochi millimetri fino a 20 cm.

All'esame microscopico si presentano rivestite da un singolo strato di cellule mesoteliali a morfologia cuboidale o piatta senza significative atipie citologiche.

I setti che separano le cisti sono costituiti da un tessuto connettivo fibrovascolare lasso; spesso si associa un infiltrato infiammatorio associate a depositi di fibrina, tessuto di granulazione ed emorragie recenti<sup>7</sup>.

In alcuni casi l'epitelio di rivestimento può presentare delle atipie cito-nucleari associate a formazioni similghlandolari, cribiformi e papillari. Queste caratteristiche morfologiche inusuali, di natura reattiva possono porre problemi di diagnosi differenziale con il mesotelioma primitivo peritoneale.

## **Tumore adenomatoide**

### *Caratteri generali*

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

### *Anatomia patologica*

Macroscopicamente queste lesioni sono spesso di piccole dimensioni (inferiori a 2 cm) presentano una consistenza teso-elastica, margini ben circoscritti ed un colorito biancastro.

Istologicamente il tumore adenomatoide è costituito da spazi cistici rivestiti da cellule cuboidali o piatte di derivazione mesoteliale caratterizzate da un nucleo rotondo, piccoli nucleoli e citoplasma eosinofilo (8).

Lo stroma interposto tra gli spazi cistici può variare da mixoide a fibroso. Occasionalmente prevale una componente stromale muscolare liscia che può mascherare la natura mesoteliale della neoplasia.

I principali marcatori immunohistochimici del tumore adenomatoide sono le pan-citocheratine, il WT1 e la calretinina, che ricapitolano l'origine mesoteliale di questa lesione (8-9).

## **Mesotelioma papillare ben differenziato**

### *Caratteri generali*

Rappresenta una variante rara di mesotelioma caratterizzata da un decorso clinico indolente e da un overall survival significativamente migliore rispetto al mesotelioma peritoneale maligno; solo rari casi hanno infatti mostrato un comportamento biologico aggressivo (10).

Nella serie più numerosa riportata sui mesoteliomi papillari ben differenziati del peritoneo è interessante notare come l'82% dei casi insorgeva nel sesso femminile (11). L'età di insorgenza riportata in letteratura è variabile dai 20 ai 50 anni e la correlazione con l'esposizione all'asbesto rimane ancora da chiarire.

### ***Anatomia patologica***

Macroscopicamente il mesotelioma papillare ben differenziato si presenta sotto forma di multiple nodularità delle dimensioni inferiori ai 2 cm. Istologicamente si osservano strutture papillari costituite da un asse fibrovascolare centrale, rivestite da un singolo strato di cellule mesoteliali che non mostrano atipie citologiche e che ricordano le cellule osservate nell'iperplasia mesoteliale (10-11).

Le caratteristiche immunofenotipiche di questa lesione sono del tutto sovrapponibili a quelle osservate nel mesotelioma che rappresenta la principale diagnosi differenziale. La distinzione tra queste patologie risulta fondamentale in quanto la prognosi ed il trattamento differiscono considerevolmente.

La presenza di atipie nucleari, un pattern di crescita infiltrativo con associata reazione stromale desmoplastica, ed un incremento dell'indice mitotico sono tutte caratteristiche inusuali che devono fare sospettare la possibilità di un mesotelioma peritoneale (10-11).

## **Mesotelioma Multicistico**

### ***Caratteri generali***

Il mesotelioma multicistico è una neoplasia benigna rara, di derivazione mesoteliale aspetto cistico multilobato, che può originare dal peritoneo sia pelvico che viscerale.

In letteratura, differenti terminologie, quali “cisti infiammatorie del peritoneo”, “cisti peritoneali postoperatorie”, “cisti da inclusione peritoneale multiloculare sono state usate e sono tutte riconducibili questa entità. Si riscontra prevalentemente nel sesso femminile, in donne in età riproduttiva, e spesso decorre in

maniera asintomatica, venendo diagnosticato incidentalmente nel corso di interventi chirurgici o durante indagini radiologiche.

In letteratura, differenti termini, tra cui, “mesotelioma benigno multicistico”, “mesotelioma cistico”, cisti infiammatorie del peritoneo”, cisti peritoneali post-operatorie” “cisti multiloculari da inclusione, “cistosi peritoneale benigna papillare” e “tumore adenomatoide infiltrante”, sono state utilizzate per definire la stessa entità. Attualmente, considerato il comportamento biologico benigno di queste lesioni, la comunità scientifica consiglia di utilizzare il termine di “cisti da inclusione peritoneale” in modo da definire in maniera univoca queste lesioni, evitando così, problemi di incomprensione tra clinici e anatomopatologi (7).

### ***Anatomia patologica***

Le caratteristiche morfologiche ed immunoistochimiche sono sovrapponibili a quanto osservato per le cisti da inclusione mesoteliale, eccetto l’aspetto macroscopico multicistico che caratterizza queste lesioni.

Inoltre, come osservato prima, l’attuale tendenza è quella di considerare queste lesioni non-neoplastiche ma di natura reattiva. Pertanto, la comunità scientifica consiglia di utilizzare il termine di cisti da inclusione peritoneale, riservando il termine di mesotelioma esclusivamente per lesioni caratterizzate da una proliferazione mesoteliale con evidenti atipie citologiche, elevato numero di mitosi e con carattere infiltrativo (7).

## **Mesotelioma Peritoneale Maligno**

### ***Caratteri generali***

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

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

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

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

Anche l'approccio chirurgico dei mesoteliomi peritoneali, presenta parecchie limitazioni dato che questa patologia presenta spesso un coinvolgimento esteso delle sierose associato ad ascite neoplastica già al momento della prima osservazione, vanificando così la possibilità di una radicalità chirurgica (12-14). Sebbene il mesotelioma sia strettamente correlato all'esposizione all'asbesto, diversi studi hanno evidenziato come le condizioni che determinano un'inflammazione cronica sulle superfici sierose possano determinare l'insorgenza di mesoteliomi non asbesto correlate. In particolare, uno studio recente ha evidenziato una stretta associazione tra la storia clinica di endometriosi e l'insorgenza di mesoteliomi peritoneali nel sesso femminile (15).

### ***Anatomia patologica***

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

Le caratteristiche istologiche sono sovrapponibili a quelle riscontrate nei mesoteliomi pleurici.

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

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

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

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

Uno studio recente ha inoltre evidenziato una correlazione tra overall survival e pattern di crescita nei mesoteliomi peritoneali. In particolare, da questo studio emerge che il pattern di crescita solido e l’indice mitotico superiore a 5 mitosi/50 HPF sembrerebbero essere correlati a un overall survival peggiore (16). Alcuni autori hanno inoltre sottolineato l’importante ruolo del Ki67 come fattore prognostico nel mesotelioma peritoneale. In particolare, un’elevata espressione di Ki67 sembrerebbe correlare con una prognosi sfavorevole a prescindere da tutte le altre variabili clinico-patologiche, assumendo così il ruolo di fattore prognostico indipendente (19).

### ***Immunoistochimica e diagnosi differenziale***

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

Per quanto riguarda la distinzione tra mesotelioma e carcinoma sieroso (ovario o primitivo peritoneale), la positività immunoistochimica per PAX8, Estrogeni, BER-EP4, MOC-31 e claudina 4 supportano fortemente l’origine ovarica o comunque mulleriana della neoplasia e solo in rari casi possono risultare positive nei mesoteliomi<sup>3,5</sup>. La calretinina rimane invece l’unico marcatore di derivazione mesoteliale affidabile in quanto

le cheratine 5/6, il WT1 e il D2-40 risultano spesso positive anche nei carcinomi di derivazione mulleriana (3;5;20).

Per quanto riguarda la diagnosi differenziale tra mesotelioma e adenocarcinoma di origine dal tratto gastroenterico o bilio-pancreatico, i marcatori più affidabili per escludere la natura mesoteliale della neoplasia sono Claudina 4, MOC31, BER-EP4, CEA e CDX-2, in quanto solo raramente risultano positivi nei mesoteliomi. In questo contesto inoltre, I seguenti marcatori mesoteliali possono risultare utili in quanto risultano sempre negative negli adenocarcinomi di derivazione non mulleriana: Calretinina, WT1, D2-40 e cheratine 5/6 (3;5).

## **1.2 Lesioni del Sistema Mulleriano secondari**

### **Endometriosi**

#### *Caratteri generali*

L' endometriosi è una patologia caratterizzata dalla presenza di tessuto endometriale (ghiandole e stroma) in sede eterotopica e cioè al di fuori dalla cavità uterina. Rappresenta una delle patologie ginecologiche più frequenti e si riscontra prevalentemente nelle donne in età riproduttiva (21).

L' endometriosi si riscontra prevalentemente negli organi pelvici dove è associata a dolore pelvico cronico non correlato al ciclo mestruale. Altri sintomi frequenti sono rappresentati da dismenorrea, dispareunia, infertilità e cicli mestruali irregolari (22). La diagnosi si basa sull' identificazione delle lesioni endometriosiche attraverso una biopsia durante un intervento in laparoscopia o laparotomia.

Le precise cause di endometriosi sono poco chiare. Esistono, tuttavia, diverse teorie che cercano di spiegare come possa insorgere la malattia endometriosica (21-22). Le principali sono rappresentate dalla teoria della mestruazione retrograda, teoria metaplasica, teoria della disseminazione per via linfatica ed ematica, teoria dell'impianto iatrogeno e teoria ormonale.

#### *Anatomia patologica*

Macroscopicamente l'endometriosi si presenta sotto forma di lesioni cistiche o nodulari di colore rosso-scuro, localizzate sulla superficie degli organi pelvici e peritoneali; in alcuni casi le lesioni endometriosiche assumono un colore biancastro, spesso associato alla formazione di aderenze (23).

Istologicamente, l'endometriosi è caratterizzata dalla presenza di:

- 1) Ghiandole endometriali ectopiche rivestite da un epitelio colonnare pseudostratificato che possono mostrare le stesse variazioni correlate al ciclo riscontrate nelle ghiandole della cavità uterina (inattive, proliferative, secretive o iperplastiche) (24).
- 2) Stroma endometriale. Istologicamente lo stroma ectopico ricapitola le modificazioni stromali endometriali della fase proliferativa del ciclo e presenta un diffusa positività immunoistochimica per CD10. La presenza di una rete di piccole arteriole, spesso ingorgate da eritrociti, associata a riscontro di stravasi ematici, rappresenta un importante ausilio diagnostico per la natura endometriosica di queste lesioni (24).
- 3) Depositi di emosiderina, spesso fagocitati dai macrofagi, ma anche ne contesto dello stroma e delle cellule ghiandolari endometriosiche (24).

Purtroppo il riscontro di questa triade diagnostica non è sempre costante dato che le ghiandole endometriali e lo stroma sono spesso oscurati dalla presenza di emorragie, istiociti e siderofagi. In questi casi la conferma istologia di endometriosi può non essere possibile e la diagnosi di endometriosi può essere solamente sospettata.

Inoltre, alcune forme di endometriosi sono caratterizzate dalla presenza esclusiva di stroma endometriale in assenza di strutture ghiandolari, questa condizione viene definita "endometriosi stromale" (24).

L'endometriosi può essere considerata superficiale se i focolai endometriosici infiltrano per una profondità inferiore a 5 mm la superficie peritoneale. Se invece, i focolai si estendono per una profondità superiore a 5 mm, si parla di endometriosi profonda (25).

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



## **Tumori sierosi**

### ***Caratteri generali***

I tumori sierosi primitivi del peritoneo comprendono il tumore sieroso borderline e il carcinoma sieroso di alto grado. La patogenesi di queste neoplasie è ancora molto dibattuta nella comunità scientifica e l'ipotesi più accreditata è che queste lesioni originino da focolai peritoneali di endometriosi o endosalpingosi (26).

Inoltre, secondo diversi autori, una buona parte dei carcinomi sierosi ritenuti primitivi del peritoneo origina in realtà da focolai di carcinoma sieroso intraepiteliale di derivazione tubarica/fimbriata (26-27).

L'età media di insorgenza dei tumori sierosi borderline peritoneali è pari a 32 anni mentre è significativamente più alta (62 anni) per i carcinomi sierosi di alto grado. La sintomatologia clinica di queste lesioni comprende dolore, distensione addominale ed ostruzione intestinale, sintomi generalmente correlate alla presenza di voluminose masse localizzate nella regione addominale o pelvica (26-28).

### ***Anatomia patologica***

Secondo l'attuale classificazione dell'organizzazione mondiale della sanità, similmente alle neoplasie ovariche, bisogna distinguere tra tumore sieroso borderline e carcinoma sieroso, che viene ulteriormente distinto in carcinoma di basso grado e di alto grado (29).

I tumori borderline presentano le stesse caratteristiche morfologiche dalla controparte ovarica potendo ricapitolare l'aspetto degli impianti epiteliali non invasivi o degli impianti desmoplastici osservati in associazione ai tumori borderline ovarici. La diagnosi di tumore sieroso borderline peritoneale risulta appropriata solo quando entrambe le ovaie sono libere da malattia o solo minimamente interessate (30-31).

La prognosi di queste lesioni risulta estremamente favorevole anche nel caso di un trattamento di tipo conservativo.

I carcinomi sierosi di basso grado ricapitolano morfologicamente gli impianti invasivi associati ai tumori sierosi borderline. Istologicamente si osserva una proliferazione di piccoli nidi solidi e di strutture

micropapillari con un basso grado nucleare (G1-G2) che mostrano un atteggiamento infiltrativo nei confronti delle strutture circostanti e degli spazi linfatici (30-32).

I carcinomi sierosi di alto grado sono molto più frequenti rispetto alle forme di basso grado e presentano una morfologia ed un comportamento biologico sovrapponibile alla controparte ovarica. Si osserva infatti una proliferazione di strutture papillari e solide con architettura complessa, elevato pleomorfismo e atipie cito nucleari associate ad un elevato indice mitotico (29-32). Per diagnosticare un carcinoma sieroso primitivo del peritoneo è necessario che entrambe le ovaie e le tube siano macroscopicamente e microscopicamente indenni o, in alternativa, viene accettata l'infiltrazione superficiale della superficie ovarica e la presenza di piccoli noduli intraparenchimali con un'estensione inferiore a 5mm (29-32).

### **Leiomiomatosi diffusa peritoneale**

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

## **1.3 Tumori metastatici**

### **Pseudomixoma peritoneale**

#### *Caratteri generali*

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

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

La gran parte dei clinici utilizza il termine di Pseudomixoma per riferirsi a una molteplicità di neoplasie accomunate da un esteso accumulo di muco in addome ed in pelvi. In realtà, malgrado non esista una linea comune riguardo la terminologia da utilizzare, si tende oggi a considerare nello spettro dello Pseudomixoma peritoneale tutte le neoplasie epiteliali muco-secernenti a partenza dall'appendice (38-39).

Il termine pseudomixoma non è un termine usato dai patologi. Infatti in anatomia patologica si utilizzano le seguenti categorie diagnostiche principali:

- Mucina Acellulata: casi caratterizzati dalla presenza di mucina, in assenza di cellule epiteliali, Le principali linee guida raccomandano una diagnosi descrittiva in cui il patologo deve anche specificare se la mucina è localizzata nelle vicinanze dell'organo di origine o distante da esso (es. distante dalla fossa iliaca destra in caso di carcinoma dell'appendice)<sup>38</sup>.

- Carcinoma Mucinoso Peritoneale di Basso Grado o Adenomucinosi Peritoneale Disseminata (DPAM): forma a bassa aggressività che origina generalmente da un adenoma di basso grado appendicolare. Il quadro microscopico è caratterizzato dalla presenza di laghi di mucina associati alla presenza di vasi iperemici e flogosi cronica. Il requisito diagnostico fondamentale per la diagnosi rimane comunque la presenza di cellule epiteliali ghiandolari neoplastiche. Queste forme sono caratterizzate da una bassa cellularità (<10%), presentano una morfologia blanda e non mostrano aspetti di infiltrazione (38-39).

- Carcinoma Mucinoso Peritoneale di Alto Grado o Carcinosi Peritoneale Mucinoso (PMCA). Istologicamente, si osservano laghi di mucina con un'elevata percentuale di cellule neoplastiche caratterizzate da atipie citologiche di grado moderato/severo.

- Carcinoma Mucinoso Peritoneale di Alto Grado con cellule ad anello con castone o Carcinosi Peritoneale Mucinoso con cellule ad anello con castone (PMCA-S): rappresenta la categoria prognosticamente più sfavorevole, caratterizzata dal riscontro di cellule ad anello con castone. In linea teorica anche il riscontro di pochissimi elementi neoplastici con queste caratteristiche morfologiche basta per fare rientrare una lesione dentro questa categoria. Tuttavia, i dati in letteratura sono discordanti. Gli studi più recenti suggeriscono di considerare tali solo le lesioni in cui le cellule ad anello con castone presentano un atteggiamento infiltrativo nei confronti dei tessuti circostanti escludendo pertanto le neoplasie in cui le cellule neoplastiche "galleggiano" all'interno di laghi di mucina (38-40).

La maggior parte degli autori ritiene che queste forme originino dalla rottura di una neoplasia mucinosa appendicolare con conseguente deposito di mucina e di epitelio neoplastico nella cavità peritoneale.

Si tratta di adenocarcinomi mucinosi dell'appendice che vengono ulteriormente suddivisi in forme di alto e basso grado (38-39).

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

## **Metastasi peritoneali**

### ***Caratteri generali***

Le lesioni metastatiche localizzate al peritoneo originano più frequentemente da neoplasie ovariche o del tratto gastroenterico (colon, pancreas, stomaco, vie biliari). Meno frequentemente le metastasi peritoneali possono derivare da patologie extra-addominali quali il melanoma e carcinomi della mammella e del polmone<sup>41</sup>. Nella maggior parte dei casi la diagnosi di malattia metastatica è semplice in quanto correlata da un quadro clinico e radiologico suggestivo per la primitività. In alcuni casi risulta invece difficile distinguere una lesione metastatica da un carcinoma primitivo peritoneale o ovarico. Queste patologie presentano una

prognosi infausta e la maggior parte dei trattamenti chirurgici e farmacologici hanno uno scopo puramente palliativo (41).

La disseminazione intraperitoneale delle cellule neoplastiche può avvenire attraverso diversi meccanismi, i principali sono rappresentati dalla diffusione intraperitoneale per contiguità, diffusione ematogena, disseminazione linfatica e diffusione iatrogena durante interventi chirurgici o procedure biotiche (41-42).

### ***Anatomia patologica***

All'esame macroscopico le metastasi peritoneali si presentano sotto forma di noduli neoplastici localizzati sulla superficie peritoneale. Come conseguenza della crescita progressiva del tumore, lo stroma circostante sviluppa una reazione fibrotico-desmoplastica che determina un progressivo rimaneggiamento del grasso omentale che viene sostituito da tessuto fibroso e cellule neoplastiche determinando

l'aspetto macroscopico definito "omental cake" (43-44). La diffusione trans-peritoneale delle cellule neoplastiche può inoltre interessare bilateralmente le ovaie andando a configurare il quadro definito "Tumore di Krukemberg". L'aspetto microscopico delle metastasi peritoneali è sicuramente variabile e dipende dalle caratteristiche morfologiche del tumore primitivo. In ogni caso, uno dei quadri microscopici più frequenti è caratterizzato dal riscontro di abbondante mucina associato alla presenza di cellule ad anello con castone.

I carcinomi metastatici possono inoltre presentare delle caratteristiche morfologiche sovrapponibili a quelle del mesotelioma per cui, in questi casi, l'immunoistochimica assume un ruolo fondamentale per la diagnosi differenziale.

La diagnosi delle metastasi peritoneali è finalizzata in primo luogo alla caratterizzazione morfologica della neoplasia e alla definizione della sua origine o primitività e si può basare su materiale citologico e/o istologico. I campioni citologici derivano frequentemente da liquido peritoneale di paracentesi o di lavaggio.

I preparati citologici possono essere allestiti per striscio, per cito-centrifugazione, su stato sottile ("thin prep") o anche su cito-inclusi in paraffina ("cell block") (45-46). L'esame citologico consente sicuramente di riconoscere la presenza di cellule neoplastiche e di definirne le caratteristiche cito-morfologiche che, a loro

volta, possono essere suggestive di un certo istotipo, ma generalmente non è possibile definire con certezza la primitività della neoplasia. La sensibilità e la specificità diagnostica dell'esame citologico aumentano considerevolmente al momento in cui si possano effettuare indagini immunohistochimiche.

Per tale motivo, qualora il materiale lo consenta, l'allestimento di citoinclusi in paraffina, attraverso la tecnica del cell-block, permette di ottenere multiple sezioni di tessuto su è possibile effettuare l'immunohistochimica (45-46).

Per quanto riguarda i campioni biotici, effettuati in corso di interventi in laparoscopia o in laparotomia, l'esame istologico può fornire già di per sé informazioni essenziali sulle caratteristiche morfologiche della neoplasia e sul suo grado di differenziazione, ma in genere deve essere integrato con uno studio immunohistochimico al fine di definire la primitività della neoplasia.

L'approccio immunohistochimico per la caratterizzazione delle metastasi peritoneali si può basare inizialmente sulla valutazione dell'espressione della citocheratina 7 e della citocheratina 20.

Un "pattern" citocheratina 7+/citocheratina 20- è infatti indicativo di una possibile primitività polmonare, mammaria, bilio-pancreatica o uterina (endometrio). Al contrario, un "pattern" citocheratina 20+/citocheratina 7- è caratteristico delle neoplasie del colon-retto, mentre la co-espressione di citocheratina 7 e citocheratina 20 si osserva nelle neoplasie del tratto bilio-pancreatico e dell'apparato urinario (47-48). Ulteriori marcatori in grado di correlare con le diverse origini o primitività sono rappresentati dal CDX2 per le neoplasie del tratto gastro-enterico, TTF1 per le neoplasie tiroidee e l'adenocarcinoma polmonare, PSA per le neoplasie della prostata, WT1 e CA125 per le neoplasie ovariche, mammoglobina e GCDFP-15 per le neoplasie della mammella, i recettori di estrogeno e progesterone (ER e PR) per le neoplasie mammarie e dell'apparato genitale femminile, e CD56/NCAM, NSE, cromogranina e sinaptofisina per i tumori neuroendocrini (47-48).

Bisogna inoltre ricordare l'utilità della calretinina nella diagnosi del mesotelioma, del CD45 (e degli altri marcatori linfoidi) nella diagnosi delle neoplasie di interesse ematologico, della proteina S-100 e dei marcatori melanoma-associati (HMB45, MART1) nella diagnosi del melanoma metastatico.

## **Carcinosi di origine gastrica**

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

### *Anatomia patologica*

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

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

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

### **Carcinosi di origine colo-rettale**

Il peritoneo rappresenta dopo il fegato la sede metastatica più frequente del carcinoma del colon.

Malgrado i progressi nella diagnostica precoce di questa patologia, attualmente, circa il 4-7% dei pazienti con carcinoma del colon si presenta al momento della diagnosi con disseminazione peritoneale (52).

La sintomatologia è spesso aspecifica e molto variabile, comprendendo dolore addominale, astenia, ascite e ostruzione intestinale.

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

### ***Anatomia patologica***

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

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



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

### **Carcinosi di origine dalle vie pancreatico-biliari**

Le forme di carcinosi peritoneale ad origine dal sistema bilio-pancreatico sono principalmente attribuibili ai carcinomi delle vie biliari ed in particolare dal colangiocarcinoma e ai tumori del pancreas esocrino.

Per quanto riguarda il pancreas esocrino, l'adenocarcinoma del pancreas rappresenta il 2% di tutti i nuovi casi di neoplasie e la quarta causa di morte per cancro. Il rischio è più elevato negli uomini e il picco di incidenza si dimostra tra la settima e l'ottava decade di vita. La sede di insorgenza più comune è rappresentata dalla testa del pancreas dove si localizzano il 60-70% di tutte le neoplasie pancreatiche, seguite dal corpo della ghiandola (15%) e infine dai tumori della coda per circa il 10% dei casi (54).

I colangiocarcinomi sono tumori rari che rappresentano meno del 10% delle neoplasie del distretto epatobiliare e circa il 2% di tutti i tumori. L'incidenza stimata è di circa 1 caso /100.000 abitanti con una leggera prevalenza per il sesso maschile e un picco di incidenza nei pazienti ultrasessantacinquenni.

I colangiocarcinomi possono insorgere in qualunque sede del sistema biliare, quelli più frequenti si trovano in sede perilare (50-65%), e nel caso in cui coinvolgono la biforcazione del dotto epatico sono chiamati tumori di Klatskin, a questi si associano i tumori distali (20-30%) e quelli intraepatici (10%) (55).

### ***Anatomia patologica***

Il 90% dei carcinomi del pancreas esocrino è rappresentato dall'adenocarcinoma duttale, sebbene il sistema duttale costituisca solo una piccola parte del parenchima pancreatico, mentre, solo il 10%, è costituito dagli adenocarcinomi acinari. Le caratteristiche istopatologiche principali degli adenocarcinomi pancreatici sono rappresentate da: presenza di strutture simil-duttali infiltranti, estesa reazione stromale desmoplastica, presenza di invasione perineurale (54).

Istologicamente più del 95% dei colangiocarcinomi è rappresentato da adenocarcinomi, per la maggior parte scarsamente differenziati; nel caso di tumori a partenza dalle vie biliari extraepatiche, le forme indifferenziate costituiscono circa l'80%, mentre le forme papillari (10%) sono le più frequenti tra le forme differenziate, seguite dalla varietà mucinosa e da quella squamosa (55). Il colangiocarcinoma intraepatico è spesso diagnosticato in fase tardiva e i tumori che interessano la confluenza hanno una prognosi peggiore rispetto a quelli più distali e alla diagnosi già il 15-30% dei soggetti presenta lesioni ripetitive peritoneali e intraepatiche. I colangiocarcinomi delle vie biliari extraepatiche sono caratterizzati da una lenta evoluzione e la progressione avviene per invasione locale e diffusione per continuità e contiguità alle strutture vascolari e parenchimali vicine (55).

Per quanto riguarda il profilo immunofenotipico, l'adenocarcinoma pancreatico è caratterizzato da una positività diffusa per citocheratina 7, mentre la citocheratina 20 è solitamente negativa o solo debolmente espressa (54-56).

Questo pattern di espressione risulta utile ai fini della diagnostica differenziale in quanto, le forme acinari e neuroendocrine ad origine pancreatico non esprimono la citocheratina 7 e, inoltre, gli adenocarcinomi del colon presentano una forte espressione di citocheratina 7 ma sono negativi per citocheratina 20 (54-56).

Inoltre, un importante ausilio diagnostico per i carcinomi pancreatici, soprattutto in fase metastatica, è rappresentato dalla perdita di colorazione immunoistochimica per SMAD4 che risulta fortemente suggestiva per l'origine pancreatico di un carcinoma.

I carcinomi ad origine dalle vie biliari presentano caratteristiche immunofenotipiche oltre che morfologiche, sovrapponibili ai carcinomi del pancreas. Infatti spesso queste neoplasie vengono classificate come ad origine "pancreatico-biliare". Queste neoplasie sono solitamente positive per citocheratina 7 e citocheratina 20 (55-56). In ogni caso, i carcinomi delle vie biliari intraepatiche sono usualmente negativi per citocheratina 20. Altri marcatori positivi dei tumori delle vie biliari sono rappresentati da MUC1, CEA, MUC5AC, CA 19-9, e EGFR (54-56).

**Bibliografia**

- 1 Churg A, Cagle PT, Roggli VL. Tumors of the Serosal Membranes. Washington, DC: American Registry of Pathology; 2006. Atlas of Tumor Pathology; 4th series, fascicle 10.
- 2 Geyer SJ. The use of immunohistochemistry to distinguish reactive mesothelial cells from malignant mesothelioma in cytologic effusions. *Cancer Cytopathol.* 2010 Aug 25;118(4):225; author reply 225.
- 3 Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137:647-67.
- 4 Selvaggi SM, Migdal S. Cytologic features of atypical mesothelial cells in peritoneal dialysis fluid. *Diagn Cytopathol.* 1990;6:22-6.
- 5 Husain AN, Colby TV, Ordóñez NG, et al. Guidelines for Pathologic Diagnosis of Malignant Mesothelioma 2017 Update of the Consensus Statement From the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2018;142:89-108.
- 6 Hida T, Hamasaki M, Matsumoto S, et al. BAP1 immunohistochemistry and p16 FISH results in combination provide higher confidence in malignant pleural mesothelioma diagnosis: ROC analysis of the two tests. *Pathol Int.* 2016;66:563-570.
- 7 Rapisarda AMC, Cianci A, Caruso S, et al. Benign multicystic mesothelioma and peritoneal inclusion cysts: are they the same clinical and histopathological entities? A systematic review to find an evidence-based management. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;297:1353-75.
- 8 Sangoi AR, McKenney JK, Schwartz EJ, et al. Adenomatoid tumors of the female and male genital tracts: a clinicopathological and immunohistochemical study of 44 cases. *Mod Pathol.* 2009;22:1228-35.
- 9 Goldblum J, Hart WR. Localized and diffuse mesotheliomas of the genital tract and peritoneum in women. A clinicopathologic study of nineteen true mesothelial neoplasms, other than adenomatoid tumors, multicystic mesotheliomas, and localized fibrous tumors. *Am J Surg Pathol.* 1995;19:1124-37.
- 10 Saha A, Mandal PK, Manna A, et al. Well differentiated papillary mesothelioma of abdomen- a rare case with diagnostic dilemma. *J Lab Physicians.* 2018;10:248-50.
- 11 Malpica A, Sant'Ambrogio S, Deavers MT, et al. Well-differentiated papillary mesothelioma of the female peritoneum: a clinicopathologic study of 26 cases. *Am J Surg Pathol.* 2012;36:117-27.
- 12 García-Fadrique A, Mehta A, Mohamed F, et al. Clinical presentation, diagnosis, classification and management of peritoneal mesothelioma: a review. *J Gastrointest Oncol.* 2017;8:915-24.
- 13 Verma V, Sleightholm RL, Rusthoven CG, et al. Malignant Peritoneal Mesothelioma: National Practice Patterns, Outcomes, and Predictors of Survival. *Ann Surg Oncol.* 2018;25:2018-26.
- 14 Naffouje SA, Tulla KA, Salti GI. The impact of chemotherapy and its timing on survival in malignant peritoneal mesothelioma treated with complete debulking. *Med Oncol.* 2018;35:69.
- 15 Butnor KJ, Rueckert J, Pavlisko EN, et al. Malignant peritoneal mesothelioma in patients with endometriosis. *J Clin Pathol.* 2018;71(11):971-4.
- 16 Hartman DJ, Borczuk A, Dacic S, et al. Reproducibility for histologic parameters in peritoneal mesothelioma. *Hum Pathol.* 2017;67:54-59.
- 17 Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, et al. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology.* 2016;68:729-37.
- 18 Dominiak N, Graybill W, Gunning W 3rd, et al. Peritoneal deciduoid mesothelioma: An unusual presentation complicating an already challenging diagnosis. *Int J Surg Pathol.* 2017;25(4):352-356.
- 19 Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, et al. The Role of Ki-67 and Pre-cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1468-73.
- 20 Portugal R, Oliva E. Calretinin: diagnostic utility in the female genital tract. *Adv Anat Pathol.* 2009;16(2):118-124.
- 21 Agarwal N, Subramanian A. Endometriosis - morphology, clinical presentations and molecular pathology. *J Lab Physicians.* 2010;2:1-9.
- 22 Vercellini P, Viganò P, Somigliana E, et al. Endometriosis: pathogenesis and treatment. *Nat Rev Endocrinol.* 2014;10:261-75.
- 23 Foti PV, Farina R, Palmucci S, et al. Endometriosis: clinical features, MR imaging findings and pathologic correlation. *Insights Imaging.* 2018;9:149-72.
- 24 Clement PB. The pathology of endometriosis: a survey of the many faces of a common disease emphasizing diagnostic pitfalls and unusual and newly appreciated aspects. *Adv Anat Pathol.* 2007 Jul;14(4):241-60.
- 25 Tang X, Ling R, Gong J, et al. Deep infiltrating endometriosis MR imaging with surgical correlation. *Quant Imaging Med Surg.* 2018 ;8:187-95.
- 26 Bell DA, Scully RE. Serous borderline tumors of the peritoneum. *Am J Surg Pathol.* 1990;14:230-9.

- 27 Minig L, Cabrera S, Oliver R, et al. Pathology findings and clinical outcomes after riskreduction salpingo-oophorectomy in BRCA mutation carriers: a multicenter Spanish study. *Clin Transl Oncol*. 2018; 20(10):1337-44.
- 28 Komiyama S, Nishijima Y, Kondo H, et al. Multicenter clinicopathological study of high-grade serous carcinoma presenting as primary peritoneal carcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2018;28:657-65.
- 29 Meinhold-Heerlein I, Fotopoulou C, Harter P, et al. The new WHO classification of ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer and its clinical implications. *Arch Gynecol Obstet*. 2016;293:695-700.
- 30 Mills SE, Andersen WA, Fechner RE, et al. Serous surface papillary carcinoma: a clinicopathologic study of 10 cases and comparison with stage III-IV ovarian serous carcinoma. *Am J Surg Pathol*. 1988;12:827-34.
- 31 Mulhollan TJ, Silva EG, Tornos C, et al. Ovarian involvement by serous surface papillary carcinoma. *Int J Gynecol Pathol*. 1994;13:120-6.
- 32 Kim JW, Lee HS, Shin KS, et al. Primary peritoneal serous papillary carcinoma presenting as a large mesenteric mass mistaken for ovarian cancer: a case of primary peritoneal carcinoma. *Obstet Gynecol Sci*. 2015;58:246-50.
- 33 Gaichies L, Fabre-Monplaisir L, Fauvet R, et al. Leiomyomatosis peritonealis disseminata: Two unusual cases with literature review. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2018;47:89-94.
- 34 Toriyama A, Ishida M, Amano T, et al. Leiomyomatosis peritonealis disseminata coexisting with endometriosis within the same lesions: a case report with review of the literature. *Int J Clin Exp Pathol*. 2013;6:2949-54.
- 35 Carr NJ. Current concepts in pseudomyxoma peritonei. *Ann Pathol*. 2014;34:9-13.
- 36 Mittal R, Chandramohan A, Moran B. Pseudomyxoma peritonei: natural history and treatment. *Int J Hyperthermia*. 2017;33:511-519.
- 37 Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg*. 1994;219:109-11.
- 38 Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudomyxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: The Results of the Peritoneal Surface Oncology Group International (PSOGI) Modified Delphi Process. *Am J Surg Pathol*. 2016;40:14-26.
- 39 Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol*. 1995;19:1390-408.
- 40 Carr NJ, Finch J, Ilesley IC, et al. Pathology and prognosis in pseudomyxoma peritonei: a review of 274 cases. *J Clin Pathol*. 2012;65:919-23.
- 41 Coccolini F, Gheza F, Lotti M, et al. Peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol*. 2013;19:6979-94.
- 42 Kusamura S, Baratti D, Zaffaroni N, et al. Pathophysiology and biology of peritoneal carcinomatosis. *World J Gastrointest Oncol*. 2010;2:12-8.
- 43 Mikuła-Pietrasik J, Uruski P, Tykarski A, et al. The peritoneal "soil" for a cancerous "seed": a comprehensive review of the pathogenesis of intraperitoneal cancer metastases. *Cell Mol Life Sci*. 2018;75(3):509-25.
- 44 Juan YH, Cheung YC, Ng KK, et al. Case report of multimodality imaging in omental cake: plain radiograph, computed tomography, and ultrasonography: A care-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94:e2021-0.
- 45 Rossi E, Bizzarro T, Martini M, et al. The role of liquid based cytology and ancillary techniques in the peritoneal washing analysis: Our institutional experience. *PLoS One*. 2017;12(1):e0168625.
- 46 Jain D, Mathur SR, Iyer VK. Cell blocks in cytopathology: a review of preparative methods, utility in diagnosis and role in ancillary studies. *Cytopathology*. 2014;25:356-71.
- 47 Varadhachary GR, Karanth S, Qiao W, et al. Carcinoma of unknown primary with gastrointestinal profile: immunohistochemistry and survival data for this favorable subset. *Int J Clin Oncol*. 2014;19:479-84.
- 48 Stelow EB, Yaziji H. Immunohistochemistry, carcinomas of unknown primary, and incidence rates. *Semin Diagn Pathol*. 2018;35:143-52.
- 49 Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer*. 2014;134:622-8.
- 50 Hu B, El Hajj N, Sittler S, et al. Gastric cancer: Classification, histology and application of molecular pathology. *J Gastrointest Oncol*. 2012;3:251-61.
- 51 Birkman EM, Mansuri N, Kurki S, et al. Gastric cancer: immunohistochemical classification of molecular subtypes and their association with clinicopathological characteristics. *Virchows Arch*. 2018;472:369-82.
- 52 Nassour I, Polanco PM. Current management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: The role of cytoreductive surgery and hyperthermic peritoneal chemoperfusion. *Curr Colorectal Cancer Rep*. 2017;13:144-53.
- 53 Fleming M, Ravula S, Tatishchev SF, et al. Colorectal carcinoma: Pathologic aspects. *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2012;3:153-73.
- 54 Brosens LAA, Hackeng WM, Offerhaus GJ, et al. Pancreatic adenocarcinoma pathology: changing "landscape." *Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015;6:358-74.
- 55 Vijgen S, Terris B, Rubbia-Brandt L. Pathology of intrahepatic cholangiocarcinoma. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*. 2017;6:22-34.

56 Lin F, Chen ZE, Wang HL. Utility of immunohistochemistry in the pancreatobiliary tract. Arch Pathol Lab Med. 2015;139:24-38.

## 2. Inquadramento clinico generale, percorso diagnostico e stadiazione chirurgica

**Quesito 1:** *Nel paziente con neoplasia peritoneale è indicato un iter diagnostico completo e una diagnosi istologica precedente alla scelta terapeutica?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La diffusione neoplastica peritoneale può essere diagnosticata incidentalmente durante esami di routine (screening ginecologico / urologico / colo rettale), durante interventi chirurgici non correlati (riparazione di ernia, colecistectomia, appendicectomia), oppure in conseguenza di segni e sintomi (dolore e / o aumento di volume addominale). Esistono infine presentazioni acute con quadri di occlusione o perforazione intestinale. L'inquadramento diagnostico delle neoplasie peritoneali è notevolmente condizionato dalla storia clinica del paziente. In particolare vanno distinti i casi in cui una patologia neoplastica peritoneale viene diagnosticata nel corso del follow-up di una neoplasia primitiva nota da quelli in cui l'anamnesi del paziente risulta negativa.

Nel primo caso il percorso diagnostico è orientato prioritariamente a verificare la correlazione tra l'evento metastatico e neoplasia in anamnesi. Nel secondo caso invece il percorso diagnostico deve essere pianificato e graduale sia per quanto riguarda l'invasività delle procedure sia per quanto concerne l'utilizzo delle risorse. Va inoltre considerato che il paziente con patologia peritoneale, per la sua complessità, già in fase diagnostica, può presentare sintomi e segni clinici gravi che necessitano di un tempestivo trattamento.

Il percorso diagnostico deve innanzitutto prendere in considerazione le patologie prevalenti in funzione del sesso e dell'età del paziente. Al dato epidemiologico vanno integrati gli altri elementi diagnostici che emergono da valutazioni cliniche, esami ematochimici e strumentali (marcatori tumorali, TC, PET-TC, RMN, endoscopie) come evidenziato nella **Figura 1**. L'indicazione alla procedura diagnostica chirurgica di Videolaparoscopia (VLS) o Laparotomia Esplorativa (LE) deve essere posta con estrema accuratezza e solo

nei casi in cui le altre procedure diagnostiche non abbiano potuto condurre alla diagnosi di certezza. Tali procedure invasive consentono sia la biopsia di materiale neoplastico che un'accurata stima dell'estensione di malattia peritoneale mediante il Peritoneal Cancer Index (PCI).

E'tuttavia sconsigliato procedere con manovre chirurgiche aggressive e debulking prima del completo e corretto inquadramento diagnostico. Gli eventi avversi conseguenti a una manipolazione chirurgica impropria addomino-pelvica sono molteplici e contemplano la disseminazione di cellule neoplastiche nelle aree cruentate che, rimanendo intrappolate nell'ambito di fibrosi e fibrina, sono scarsamente sensibili ai trattamenti chemioterapici sistemici e loco regionali, andando inevitabilmente incontro a proliferazione cellulare e crescita neoplastica. E'necessario ricordare che il peritoneo, anche nei casi in cui sia interessato da un processo neoplastico, rappresenta la struttura più importante per il contenimento della malattia. Il mancato rispetto chirurgico della sua integrità anatomica, predispone all'impianto iatrogeno delle cellule neoplastiche. Il ruolo del patologo nell'ambito delle neoplasie peritoneali, in pazienti con anamnesi oncologica negativa, è complesso a causa dell'elevato numero di tipi e varianti istologiche. La valutazione morfologica, anche se può orientare sulla diagnosi, raramente è sufficiente a definire finemente la neoplasia che sostiene la diffusione peritoneale. L'analisi immunohistochimica risulta infatti fondamentale oltre che per l'orientamento tra neoplasia primitiva peritoneale e metastatica anche per la puntuale diagnosi della variante istologica (1-5).

**Bilancio beneficio/danno:** a causa del frequente esordio acuto del quadro clinico frequentemente i pazienti ricevono una prima valutazione in ambiente di emergenza urgenza e in strutture che non sono di riferimento per la patologia neoplastica peritoneale anche se un accurato iter diagnostico può rallentare l'adozione delle procedure terapeutiche, la corretta diagnosi istologica e di estensione di malattia risulta fondamentale ai fini della terapia e pertanto il bilancio beneficio/danno è favorevole.

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica  | Forza della Raccomandazione  |
|---|--|------------------------------|
| *                                       | Nel paziente con neoplasia peritoneale un iter diagnostico completo e una diagnosi istologica precedente alla scelta terapeutica possono essere presi in considerazione come prima opzione | <b>Condizionata a favore</b> |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |  |                              |

\*Opinione del panel

## Bibliografia

- 1 Kusamura S, Kepenekian V, Villeneuve L, et al. Peritoneal mesothelioma: PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):36-59.
- 2 Govaerts K, Lurvink RJ, De Hingh IHJT, et al. Appendiceal tumours and pseudomyxoma peritonei: Literature review with PSOGI/EURACAN clinical practice guidelines for diagnosis and treatment. *Eur J Surg Oncol.* 2020;S0748-7983(20)30114-1.
- 3 Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the international mesothelioma interest group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142(1):89-108.
- 4 Carr NJ, Cecil TD, Mohamed F, et al. A consensus for classification and pathologic reporting of pseudo-myxoma peritonei and associated appendiceal neoplasia: the results of the peritoneal surface Oncology group international (PSOGI) modified Delphi process. *Am J Surg Pathol* 2016;40(1):14e26.
- 5 Hentzen JEKR, Constansia RDN, Been LB, et al. Diagnostic laparoscopy as a selection tool for patients with colorectal peritoneal metastases to prevent a non-therapeutic laparotomy during cytoreductive surgery. *Ann Surg Oncol.* 2020;27(4):1084-93.

## 3. Ruolo dell'imaging nella valutazione della carcinosi peritoneale

La diagnostica per immagini della malattia peritoneale è complessa e consiste nella:

1) identificazione delle localizzazioni di malattia; 2) caratterizzazione degli impianti peritoneali per confermarne la natura maligna; 3) stadiazione (bilancio) di malattia per definire gli eventuali criteri di operabilità; 4) rivalutazione dopo terapia neoadiuvante; 5) identificazione precoce della recidiva di malattia dopo chirurgia citoreducente e HIPEC.

La TC è considerata la metodica di scelta per l'identificazione e caratterizzazione della malattia peritoneale.

Altre tecniche di imaging che possono fornire informazioni accurate sulla posizione, le dimensioni e la morfologia degli impianti peritoneali sono la RM e PET/TC. Confrontando la RM con la TC, una recente revisione sistematica con metanalisi ha dimostrato che sia la RM sia la TC hanno un'elevata accuratezza diagnostica riguardo l'identificazione della carcinosi peritoneale da varie neoplasie (valori di sensibilità e specificità rispettivamente 83% (95% CI: 79-86%) e 86% (95% CI: 82-89%) per la TC, 86% (95% CI: 78-93%) e 88% (IC 95%: 83-92%) per la RM) (1-2). Recenti evidenze suggeriscono, inoltre, l'impiego della RM con sequenze pesate in diffusione quale metodica di scelta per l'identificazione della carcinosi peritoneale nei pazienti affetti da neoplasia a primitività ovarica e colica (2-4). Nonostante questi risultati, le

scarse evidenze specifiche per la RM, indirizzano il clinico verso la scelta della TC come metodica principale in tale contesto, attualmente ritenuta più solida e riproducibile.

Il valore della PET/TC nella valutazione della malattia peritoneale è stato ampiamente studiato. Una recente metanalisi, comprendente dati di 513 pazienti con vari tipi di cancro, ha mostrato una sensibilità del 72%, una specificità del 97%, un LR positivo di 10,4 e un LR negativo di 0,3 (5). Una più recente metanalisi conferma l'elevata accuratezza diagnostica con valori di sensibilità e specificità pari all'87% e 92% (6). La quantificazione del SUV può essere considerato un indice dell'aggressività di malattia. Bisogna, però, ricordare la bassa sensibilità della metodica nelle neoplasie gastriche di tipo diffuso o a cellule ad anello con castone, nelle neoplasie mucinose coloretali, nelle malattie peritoneali con componenti prevalentemente cistiche, nel mesotelioma multicistico, nello pseudomixoma e nelle condizioni di ridotto coinvolgimento peritoneale (forme di carcinosi micronodulari) (7) nonché i possibili falsi positivi dovuti a panniculite mesenteriale, peritonite tubercolare (poco frequente in Italia) e alterazioni post-operatorie.

Una valutazione globale dell'entità della carcinosi può essere effettuata utilizzando il Peritoneal Cancer Index (PCI) (8), da considerare un consolidato indice quantitativo e fattore prognostico indispensabile per predire la risposta alla chirurgia citoreduttiva in associazione all'HIPEC (Figura 1). Esistono, attualmente, due applicativi software cui il radiologo può far riferimento per la quantificazione del PCI: quello francese PROMISE (9) che lascia il classico PCI immodificato e quello italiano PSMSS (10) che effettua qualche modifica al classico schema ideato da Sugarbaker. Bisogna, comunque, ricordare che il PCI presenta dei limiti nella valutazione dell'operabilità, che si basa anche sul pattern di diffusione endoaddominale, come dimostrato da Chandramohan e collaboratori il quale, definendo l'acronimo "PAUSE", incorporano nel P, il Peritoneal Cancer Index, l'Ascite o il coinvolgimento della parete addominale, di siti non favorevoli (Unfavorable) per l'intervento e del piccolo intestino (Small bowel), la malattia mesenteriale e le metastasi Extraperitoneali.

La laparoscopia esplorativa è, attualmente, considerata un importante strumento diagnostico volto alla caratterizzazione istologica della carcinosi, alla definizione del PCI e alla valutazione definitiva dei criteri di inoperabilità. L'approccio laparoscopico deve, comunque, tenere in considerazione la sua relativa invasività e



la crescente preoccupazione riguardo l'incidenza e l'importanza prognostica delle metastasi nel sito di introduzione del trocar (11). È questo il motivo per il quale è stata suggerito, in particolare nelle carcinosi da cancro colo-rettale (12), che l'integrazione di una laparoscopia alla TC acquisisca maggiore significato per i casi in cui il PCI radiologico sia superiore a 10 e, più in generale, nei casi in cui ci siano dubbi sull'operabilità del paziente. Tutte le metodiche di imaging (TC, RM e PET) tendono a sottostimare il coinvolgimento peritoneale di malattia a causa della bassa sensibilità per impianti di dimensioni inferiori a 1 cm, pari a circa il 25% (13). In particolare, la TC, metodica per la quale sono disponibili più lavori in letteratura relativi alla concordanza tra PCI radiologico e chirurgico, sottostima la carcinosi del 12 - 33% (1). I differenti gradi di correlazione tra PCI radiologico ed intraoperatorio, nelle varie neoplasie, sono emersi da un recente lavoro condotto sul oltre 480 pazienti: TC-PCI ha buoni valori di correlazione nell'adenocarcinoma appendicolare non invasivo, invasivo e nell'adenocarcinoma del colon-retto (valori di r rispettivamente di 0.689, 0.554, e 0.571;  $P < .001$ ), ma non nello pseudomixoma peritoneale. Il RM-PCI correla con tutte le neoplasie studiate e sembra essere superiore alla TC nell'adenocarcinoma appendicolare invasivo e nello pseudomixoma peritoneale (adenocarcinoma appendicolare non invasivo:  $r = 0.591$ ;  $P = .002$ ; invasivo:  $r = 0.848$ ;  $P < .001$ ; adenocarcinoma del colon retto:  $r = 0.729$ ;  $P < .001$ ; pseudomixoma peritoneale:  $r = 0.890$ ;  $P = .007$ ) (14).

Per quanto concerne la diffusione peritoneale da carcinoma ovarico, un recente lavoro prospettico dimostra, in 50 pazienti con una mediana di PCI chirurgico di 18, che la TC, la RM con sequenze pesate in diffusione (RM-DWI) e la PET/TC hanno sottostimato il PCI di rispettivamente 4,2 punti (TC), 4,4 punti (RM-DWI) e 5,3 punti (PET/TC) (15).

La valutazione radiologica della risposta a terapia sistemica neoadiuvante ha importanti limitazioni, maggiori di quelle evidenziate durante la stadiazione di malattia. Non esiste, attualmente, in letteratura un numero adeguato di studi che definiscano la superiorità di una metodica rispetto a un'altra.

In un recente lavoro (16) mirato alla valutazione della risposta patologica completa (pCR) dopo terapia neoadiuvante e prima della chirurgia citoriduttiva con HIPEC, è stato confrontato il PCI radiologico (usando la TC), calcolato con l'applicativo PROMISE, con il PCI chirurgico, in una popolazione di 120 pazienti

affetti da cancro colo-rettale con carcinosi peritoneale. L'imaging con TC ha predetto correttamente una pCR nel 47% dei pazienti contro il 44% del PCI chirurgico. Un PCI radiologico  $\leq 2$  ha una probabilità di circa il 70% di predire una pCR, mentre il PCI chirurgico  $\leq 3$  ha una probabilità del 80%. Con la TC la concordanza minore si è avuta per le regioni 5 e 6, ovverosia la fossa iliaca sinistra e la pelvi.

Lo stesso gruppo di autori (17) ha dimostrato, in uno studio prospettico su 134 pazienti affetti da carcinosi da neoplasia ovarica, come la presenza di impianti nel grande omento (GOLS 1-3) sia altamente predittiva (VPP  $>95\%$ , NPP 88%) della presenza di malattia in altre sedi peritoneali (addome superiore, fianco e fossa iliaca destra) in oltre l'80% dei pazienti. All'aumentare del GOLS aumenta la malattia residua in tutte le altre regioni. Questo implica che pazienti con impianti a livello del grande omento devono essere sottoposti a una accurata valutazione addominale. Sono necessari ulteriori studi per definire la possibilità di una chirurgia più limitata nei casi di GOLS 0.

Sia TC che RM sono comunque considerati strumenti altamente efficaci per l'identificazione del coinvolgimento omentale di malattia (17).

Il follow-up dei pazienti sottoposti a chirurgia ed HIPEC segue le linee guida del follow-up per le malattie metastatiche dopo chirurgia. L'utilizzo della TC, metodica ampiamente disponibile sul territorio, rappresenta il gold standard dal momento che permette di valutare non solo l'insorgenza di nuovi impianti peritoneali, ma anche la presenza di eventuali lesioni a distanza. In questo specifico contesto clinico, la FDG/PET sembra avere una miglior accuratezza diagnostica se comparata alla TC (18), offrendo, inoltre, informazioni riguardo l'attività metabolica degli impianti. Sia la FDG PET/TC sia la TC tendono comunque a sottostimare l'estensione della recidiva di circa il 30-40% (18).

## Bibliografia

- 1 Laghi A, Bellini D, Rengo M, et al. Diagnostic performance of computed tomography and magnetic resonance imaging for detecting peritoneal metastases: systematic review and meta-analysis. *Radiol Med.* 2017; 122(1):1-15.
- 2 van 't Sant I, Engbersen MP, Bhairasing PA, et al. Diagnostic performance of imaging for the detection of peritoneal metastases: a meta-analysis. *Eur Radiol.* Springer; 2020;30(6):3101-12.
- 3 van 't Sant I, van Eden WJ, Engbersen MP, et al. Diffusion-weighted MRI assessment of the peritoneal cancer index before cytoreductive surgery. *Br J Surg.* John Wiley and Sons Ltd; 2019;106(4):491-498.
- 4 Dresen RC, De Vuysere S, De Keyzer F, et al. Whole-body diffusion-weighted MRI for operability assessment in patients with colorectal cancer and peritoneal metastases. *Cancer Imaging.* BioMed Central Ltd.; 2019;19(1).
- 5 Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med.* Nuclear Medicine Department, Changhua Christian Hospital, Changhua.; 2013;38(8):623-629.
- 6 Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of 18F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis; a systematic review and meta-Analysis. *Br. J. Radiol.* 2018;81(1081):20170519.
- 7 Jayaprakasam VS, Paroder V, Schöder H. Variants and Pitfalls in PET/CT Imaging of Gastrointestinal Cancers. *Semin. Nucl. Med.* 2021;51(5):485-501.
- 8 Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384(6):576-87.
- 9 Villeneuve L, Thivolet A, Bakrin N, et al. A new internet tool to report peritoneal malignancy extent. *Peritoneal Malignancy Stage Evaluation (PROMISE) application.* *Eur J Surg Oncol.* W.B. 2016;42(6):877-82.
- 10 Sammartino P, Biacchi D, Cornali T, et al. Computerized System for Staging Peritoneal Surface Malignancies. *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1454-60.
- 11 Nunez MF, Sardi A, Jimenez W, et al. Port-Site Metastases is an Independent Prognostic Factor in Patients with Peritoneal Carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(4):1267-73.
- 12 Leimkühler M, de Haas RJ, Pol VEH, et al. Adding diagnostic laparoscopy to computed tomography for the evaluation of peritoneal metastases in patients with colorectal cancer: A retrospective cohort study. *Surg Oncol.* 2020;33:135-40.
- 13 de Bree E, Koops W, Kroger R, et al. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol.* 2004;86(2):64-73.
- 14 RM L, MY Z, AC G, et al. What is the optimal preoperative imaging modality for assessing peritoneal cancer index? an analysis from the United States HIPEC collaborative. *clin colorectal cancer.* *Clin Colorectal Cancer;* 2020;19(1):e1-e7.
- 15 Mikkelsen MS, Petersen LK, Blaakaer J, et al. Assessment of peritoneal metastases with DW-MRI, CT, and FDG PET/CT before cytoreductive surgery for advanced stage epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(8):2134-41.
- 16 Bhatt A, Rousset P, Benzerdjeb N, et al. Clinical and radiologic predictors of a pathologic complete response to neoadjuvant chemotherapy (NACT) in patients undergoing cytoreductive surgery for colorectal peritoneal metastases: results of a prospective multi-center study. *Ann Surg Oncol.* 2021;28(7):3840-9.
- 17 Bhatt A, Kammar P, Rousset P, et al. Greater-omentum lesion-score (GOLS) as a predictor of residual disease in different regions of the peritoneal cavity in patients undergoing interval cytoreductive surgery for advanced ovarian cancer and its potential clinical utility. *Eur J Surg Oncol.* 2021;S0748-7983.
- 18 Klumpp B, Schwenzer NF, Gatidis S, et al. Assessment of relapse in patients with peritoneal carcinomatosis after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using F-18-FDG-PET/CT. *RoFo Fortschritte auf dem Gebiet der Röntgenstrahlen und der Bildgeb Verfahren.* Georg Thieme Verlag; 2014;186(4):359-66.

#### 4. Concetti generali di peritonectomia e HIPEC

I tumori peritoneali più frequenti sono rappresentati dalle cosiddette “Carcinosi Peritoneali”. E’ ben noto che tutte le neoplasie che originano dagli organi della cavità peritoneale possono, nel corso della loro storia naturale, metastatizzare al peritoneo, quale conseguenza dello stretto rapporto anatomico. Le caratteristiche anatomiche come la ricchezza di vascolarizzazione anche linfatica e la continua attività di filtrazione fondamentale per l’omeostasi del liquido peritoneale esercitata dal peritoneo, favoriscono inoltre l’insorgere di metastasi di neoplasie extra addominali. Infine, seppur rare, il peritoneo è anche sede di neoplasie primitive.

Come ogni disciplina nuova, per una omogenea gestione dell’attività clinica e scientifica delle neoplasie peritoneali, sono state proposte terminologie e classificazioni plurime. Molte di queste hanno successivamente trovato un denominatore comune nel 2006, nel corso della Consensus Conference delle Neoplasie Peritoneali operata con metodologia Delphi (1).

**PCI (Peritoneal Cancer Index (2)):** esprime l’estensione di malattia peritoneale. Fondamentale per le neoplasie primitive, rappresenta un valido strumento prognostico anche per le metastasi peritoneali la cui presenza configura lo stadio IV della neoplasia primitiva ma l’estensione della sola malattia peritoneale condiziona la prognosi dei pazienti. Il PCI è un valore determinato dalla dimensione degli impianti peritoneali e dalla distribuzione dei noduli sulla superficie peritoneale. Per la valutazione dello score finale viene innanzitutto valutata la dimensione dei noduli peritoneali (LS):

**LS0:** assenza di malattia;

**LS1:** presenza di noduli inferiori a 0.5cm;

**LS2:** noduli tumorali compresi tra 0.5 e 5.0 cm;

**LS3:** presenza di noduli tumorali superiore a 5.0 cm o più noduli confluenti.

Al fine di valutare la distribuzione della malattia peritoneale, l’addome viene diviso in nove regioni dell’anatomia tradizionale a cui si aggiungono 4 segmenti del piccolo intestino (digiuno superiore ed

inferiore; ileo superiore ed inferiore) per un totale di 13 regioni. La somma del punteggio LS in ciascuna delle regioni ci dà come risultato il PCI del paziente, con un punteggio massimo di 39.

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

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

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

attraverso uno scambiatore di calore, mantenere un flusso costante e infine monitorare molteplici parametri di sicurezza durante lo svolgimento della metodica.

La HIPEC si esegue immediatamente dopo aver terminato la CRS mediante il posizionamento di un sistema di cannule attraverso la parete addominale (generalmente =4) connesse ad un circuito di circolazione extracorporea. Si fa pertanto circolare il perfusato con i chemioterapici in condizioni di ipertermia ad **Addome Chiuso** oppure **Addome Aperto**. Durata della perfusione, tipo di chemioterapici e temperature sono funzione del tipo istologico che si vuole trattare (7-8).

### **Razionale della chemioipertermia**

La chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC), effettuata al termine del tempo demolitivo, rappresenta un presidio terapeutico loco-regionale, integrativo all'intervento chirurgico; la sua azione si estrinseca nel momento di massima citoreduzione della neoplasia, in assenza di aderenze, e soprattutto prima che le cellule liberatesi in addome si impiantino sulle superfici cruentate o vengano protette dalla fisiologica deposizione di fibrina e stimolate alla proliferazione dai mediatori chimici dell'infiammazione. Si tratta di un particolare tipo di chemioterapia che sfrutta l'effetto combinato del calore e delle alte concentrazioni di farmaci, con un'azione localizzata nell'area interessata dalla neoplasia (9).

Il suo utilizzo nella pratica clinica pone le proprie fondamenta su alcuni presupposti di farmacocinetica e sull'efficacia dell'ipertermia.

Riguardo ai vantaggi farmacocinetici:

- l'efficacia di molti farmaci antineoplastici, come il cisplatino, è dose-dipendente;
- la modalità intraperitoneale consente di somministrare elevate concentrazioni di farmaco pur mantenendo bassa la tossicità sistemica (10-12);
- le cellule neoplastiche residue in addome dopo un trattamento chirurgico, risultano poco accessibili al farmaco quando somministrato per via endovenosa.

Riguardo il ruolo dell'ipertermia:

- esercita un'azione tumoricida diretta sulle cellule neoplastiche;

- favorisce la maggiore diffusione intracellulare dei chemioterapici utilizzati (13)
- permette un contatto prolungato tra cellule tumorali e farmaco
- diminuisce o distrugge i sistemi di chemioresistenza dei tumori

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

L'ipertermia agisce sia aumentando la sensibilità delle cellule neoplastiche all'effetto tumoricida diretto del chemioterapico (incremento della concentrazione del farmaco) che incrementandone la penetrazione del preparato (vasodilatazione mediata dall'aumento della temperatura) con potenziamento della propria capacità citotossica intrinseca (16-17). Nelle neoplasie dell'ovaio, dove regimi terapeutici comprendenti somministrazione intraperitoneale di antitumorali si sono dimostrati superiori a regimi che utilizzino gli stessi farmaci somministrati per via endovenosa. Combinando la maggiore esposizione locale al farmaco con la minore esposizione sistemica si può stimare il vantaggio terapeutico complessivo della metodica (18). Farmaci somministrati per via sistemica raggiungono la neoplasia attraverso il flusso capillare, mentre, i farmaci somministrati per via locale raggiungono la neoplasia per diffusione diretta: il farmaco ideale deve quindi possedere buone capacità di diffusione ed è altrettanto importante che la diffusione del farmaco sia omogenea in tutta la cavità peritoneale (19). La penetrazione diretta dei farmaci nella neoplasia è limitata a pochi millimetri e spesso solo gli strati cellulari più periferici del nodulo neoplastico vengono permeati dal farmaco. La ridotta profondità di penetrazione dei farmaci all'interno del tumore è il fattore che maggiormente condiziona l'efficacia del trattamento loco regionale: farmaci efficaci per via sistemica,

quando utilizzati per via intraperitoneale si dimostrano clinicamente attivi in relazione alle rispettive profondità di penetrazione. Premessa per poter mantenere i vantaggi della chemioterapia IP (intraperitoneale) è l'ottenimento di una citoriduzione ottimale. Se si vuole sottoporre i pazienti a procedura HIPEC è necessario però considerare come citoriduzione completa ottimale un residuo di malattia non superiore ai 2,5 mm (19). Infatti al di sopra di queste dimensioni, la concentrazione di farmaco nella neoplasia residua decresce sensibilmente, non garantendo l'attività terapeutica. Studi di farmacodinamica confermano che la temperatura intra addominale che varia tra i 41.5-42.5 gradi Celsius permetta di ottenere il massimo sinergismo tra le proprietà farmacocinetiche e farmacodinamiche dei chemioterapici infusi ed un grado di tossicità accettabile per la paziente (20-22). L'associazione fra chemioterapia intraperitoneale e ipertermia aumenta la capacità di diffusione intratumorale del farmaco fino a 5 mm, invece, in assenza di ipertermia il chemioterapico non penetra oltre i 2 mm. Questo rappresenta un notevole vantaggio per quanto riguarda l'efficacia del trattamento chirurgico. I farmaci chemioterapici vengono scelti in base all'istotipo neoplastico del tumore primitivo ed il loro dosaggio è calcolato in base alla superficie corporea della paziente. I chemioterapici utilizzati per l'HIPEC variano in relazione alle specifiche caratteristiche dei farmaci stessi: cisplatino, carboplatino, mitoxantrone, paclitaxel, cisplatino+doxorubicina, docetaxel, carboplatino+interferon, mitomicina C, oxaliplatino, gemcitabina sono fra i farmaci maggiormente utilizzati con dosaggi variabili a seconda dei protocolli (20). I criteri di scelta dei chemioterapici sono basati sul profilo farmacocinetico, sulla chemiosensibilità del tumore, sui rischi di tossicità. Idealmente il farmaco deve risultare:

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



Numerosi studi infatti hanno dimostrato che la chemioterapia intraperitoneale permette di raggiungere picchi di concentrazione farmacologica sulla superficie peritoneale significativamente più alti rispetto alla concentrazione plasmatica del farmaco stesso. Questo è stato dimostrato per chemioterapici come il cisplatino, il paclitaxel, il carboplatino ed il docetaxel (23). Molti dei farmaci utilizzati come paclitaxel e il platino, hanno dimostrato in studi di fase I e II una buona attitudine alla somministrazione intraperitoneale, spesso anche in regime ipertermico (24-29). Per il trattamento del tumore ovarico il gruppo di Bergamo ha eseguito uno studio riguardante l'infusione contemporanea intraperitoneale ad alte temperature di cisplatino e paclitaxel (alle dosi rispettivamente di 175 mg/m<sup>2</sup> e 100 mg/m<sup>2</sup>, per 90 minuti), dimostrando un profilo farmacocinetico favorevole con alte concentrazioni di farmaco al livello locale ma con esposizione sistemica bassa. Tale vantaggio farmacologico a livello peritoneale è stato dimostrato mediante l'utilizzo della cromatografia liquida e della spettrometria di massa (30). Le dosi massime somministrabili sono condizionate dagli effetti tossici locoregionali (dolori addominali, peritoniti chimiche, sindrome aderenziale) e da quelli sistemici (depressione midollare neurotossicità, mucositi) (13). Il cisplatino ha dimostrato buone capacità di penetrazione nei noduli neoplastici con concentrazioni al centro pari a circa la metà di quelle dosabili alla periferia. Tali dati sono stati confermati nell'uomo: le concentrazioni di farmaco nei primi 3 millimetri di noduli peritoneali sono risultate superiori a quelle ottenibili con la somministrazione endovenosa. L'AUC peritoneale ottenibile è 20-30 volte superiore all'AUC plasmatica (31). Negli studi clinici condotti le dosi somministrate variano da 60 a 100 mg/m<sup>2</sup>: a queste dosi la tossicità locale consiste essenzialmente in dolori addominali (grado 2, nel 20% dei casi), raramente è richiesto un trattamento antalgico con oppiacei. Gli effetti tossici sistemici sono analoghi a quelli che si verificano con la somministrazione sistemica, ma meno frequenti. In uno studio randomizzato in cui pazienti affette da neoplasia dell'ovaio sono state trattate con cisplatino alla dose di 100 mg/m<sup>2</sup> per via intraperitoneale o per via endovenosa, la neutropenia di grado 3-4 si è verificata nel 56% vs il 69% (p=0.002), la tossicità neuromuscolare nel 15% vs il 25% (p=0.02), il tinnito nel 7% vs il 14% (p= 0.01). Il carboplatino somministrato per via sistemica ha mostrato un'efficacia paragonabile a quella del cisplatino con minori effetti collaterali. La capacità di diffusione del carboplatino all'interno della neoplasia sembra notevolmente

inferiore a quella del cisplatino (32). In uno studio retrospettivo su 65 pazienti sottoposte a terapia intraperitoneale con cisplatino o carboplatino per neoplasia ovarica è stato notato un numero di risposte paragonabili in pazienti con malattia microscopica (cisplatino 46% vs carboplatino 38%,  $p < 0.25$ ). Nelle pazienti con malattia macroscopica, il cisplatino ha dimostrato un'attività superiore sia in termini di risposte globali (71% vs 32%,  $p < 0.05$ ) che di risposte complete (41% vs 11%,  $p < 0.1$ ).

### **Procedura e Tecnica HIPEC**

Conclusa l'asportazione chirurgica delle lesioni tumorali e del peritoneo interessato da malattia segue il lavaggio chemioterapico intraddominale ad elevate temperature in corso di anestesia; propedeutico è il posizionamento attraverso la parete addominale dei drenaggi con i quali si effettuerà la perfusione peritoneale. Solitamente vengono messi a dimora fino a 5 cateteri polifenestrati -29 French- posizionati nei quadranti superiore e inferiori che consentono di introdurre e contemporaneamente estrarre dalla cavità addominale la soluzione di chemioterapico. I drenaggi sono tutti introdotti attraverso piccole aperture della parete addominale e in genere sono fissati alla parete addominale e introdotti all'interno dell'addome secondo una modalità prestabilita: al disotto dell'arcata costale dx sotto il diaframma e al di sopra del margine superiore del fegato (n.1), in ipocondrio dx a livello della radice mesenteriale e in epigastrio (n2), a livello della fossa iliaca dx e pelvi (n3), al di sotto dell'arcata costale sinistra in regione sottodiaframmatica sinistra (n.4) e in fossa iliaca sinistra pelvi inferiore (n5). Il catetere n 2 e il n. 3 (in flow) sono collegati alla pompa della macchina per chemioipertermia e fungeranno da ingresso della infusione; i rimanenti (out flow) saranno drenaggi di recupero del perfusato. Vengono inoltre posizionate delle sonde per la rilevazione della temperatura in plurimi ambiti della cavità addominale così come nei cateteri di inflow ed out flow. La sutura della parete deve essere a perfetta tenuta al fine di evitare fuoriuscita di soluzione chemioterapica durante l'HIPEC<sup>8</sup>. Concluso l'allestimento del campo operatorio si effettua la procedura HIPEC, che consiste nella introduzione nella cavità peritoneale di circa 3-5 litri di perfusato contenente il chemioterapico più idoneo. I farmaci chemioterapici vengono istillati nel circuito attraverso una linea dedicata e raggiungono la cavità addominale attraverso cateteri in entrata e pertanto si diluiscono al perfusato che ha raggiunto la temperatura desiderata tale da mantenere 42,5 C° nella cavità addominale per tutta la durata della procedura (33). Il

volume del perfusato necessario a questa operazione viene calcolato in base alla superficie corporea, con un intervallo che oscilla dai 3 ai 5 litri. Il perfusato (liquido di perfusione) utilizzato varia a seconda del farmaco chemioterapico utilizzato e anche del centro. Ad eccezione per l'Oxaliplatino che necessita di soluzione di glucosata al 5% come perfusato, per gli altri farmaci chemioterapici vengono generalmente preferite delle soluzioni isotoniche oppure soluzione da dialisi peritoneale di destrosio 1,5%; (7). La durata della procedura si diversifica secondo i protocolli utilizzati con un timing che varia tra i 30 ed i 90 minuti. L'HIPEC utilizza un'attrezzatura elettromedicale specifica, macchina per HIPEC, che consente di introdurre la soluzione di chemioterapici a flussi elevati e temperatura costante. Questo apparecchio consta di un doppio filtro a circolazione extracorporea, due pompe alternate, un termostato ed uno scambiatore di calore per il mantenimento della temperatura costante, sistemi elettronici di controllo delle temperature dei circuiti di perfusione, hardware e software in grado di gestire il sistema e fornire report finali sulla conduzione della procedura.

La stabilità della temperatura è direttamente proporzionale al flusso del perfusato che dovrà essere mantenuto tra gli 800 e 1200 ml/min. Al termine della perfusione, di durata variabile a seconda dei farmaci e dei protocolli utilizzati, viene aspirato completamente il liquido in addome e l'interno della cavità peritoneale viene lavato con 2-3 litri di soluzione Ringer Lattato allo scopo di rimuovere fibrina, cellule in apoptosi post-trattamento e residui ematici. Lo scopo di questi lavaggi è di evitare che cellule neoplastiche non in apoptosi, quindi vitali, vengano imbrigliate dalla fibrina e possano dare esito a quelle che vengono chiamate da Sugarbaker "i santuari del cancro", che potrebbero nel tempo dare esito a recidiva di malattia.

Due sono le tecniche maggiormente utilizzate per effettuare la perfusione: una con addome chiuso ed una con addome aperto (8-34). Allo stato attuale non è dimostrata la superiorità di una tecnica rispetto all'altra, potendo ciascuna delle due vantare vantaggi dal punto di vista teorico.

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

Dopo aver effettuato la citoriduzione, aver posizionato i drenaggi e confezionato le anastomosi, la parete addominale viene suturata ed iniziata la perfusione del chemioterapico.

Questa modalità prevede che l'HIPEC sia effettuata dopo che la cavità addominale è stata richiusa, una volta conclusa la fase di exeresi chirurgica. Prima della chiusura della cavità addominale, vengono mantenuti 4 o 5 cateteri polifenestrati, lunghi circa 25-30 cm, posizionati in fase di allestimento che consentono di introdurre e contemporaneamente estrarre dalla cavità stessa la soluzione di chemioterapico. I cateteri sono tutti introdotti attraverso contro-aperture della parete addominale. Il vantaggio della metodica ad addome chiuso consiste nel mantenimento di una pressione addominale più elevata rispetto alla tecnica ad addome aperto. Tale incremento pressorio si traduce in un incremento della pressione interstiziale e pertanto in un migliore assorbimento tissutale del farmaco chemioterapico utilizzato (35).

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

Questa modalità prevede che l'HIPEC sia effettuata prima che la cavità addominale sia richiusa. I lembi della parete addominale sono solidarizzati sui bracci di un divaricatore autostatico addominale opportunamente posizionato, in modo da creare una vasca aperta (coliseum technique).

L'allestimento del campo prevede la diretta sospensione della parete addominale al divaricatore di Thompson mediante punti apposti sulla cute; la breccia addominale viene chiusa con un telo di copertura in modo da creare uno spazio chiuso artificiale che consente esclusivamente la penetrazione del braccio del chirurgo opportunamente protetto da un guanto lungo oltre il gomito; attraverso tale dispositivo l'operatore inserisce una mano e rimescola il perfusato con l'intento di far venire a contatto di esso tutti gli organi addominali ed in modo precipuo le anse del tenue ed i meso.

Iniziata la fase di infusione del chemioterapico il chirurgo muove costantemente i visceri in modo da consentire un'ottimale diffusione della soluzione. I sostenitori di quest'ultima tecnica asseriscono che la possibilità di manipolare l'intestino e ridistribuire i fluidi in cavità danno migliori risultati (35). Con questa modalità ad addome aperto può verificarsi una fuoriuscita di soluzione di chemioterapico e possono verificarsi emanazioni di vapori o formazioni di aerosol. Nonostante le precauzioni esiste un rischio di esposizione del personale della sala operatoria e di contaminazione da parte del chemioterapico attraverso la cute, l'apparato respiratorio, digestivo od oculare.

Si impone pertanto l'adozione di una cauta modalità esecutiva al fine di diminuire i rischi di contaminazione e l'utilizzo di presidi idonei a tutelare adeguatamente il personale (36).

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

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

In termini di confronto la tecnica chiusa permette sicuramente una minor perdita di calore del perfusato, con maggiore stabilità termica, evitando temperature elevate in entrata per mantenere una temperatura intraddominale media di 42°. La tecnica aperta permette invece una più omogenea distribuzione del chemioterapico tra le anse intestinali e consente di effettuare le anastomosi dopo la chemioterapia, diminuendo notevolmente l'incidenza di deiscenze anastomotiche per effetto lesivo del chemioterapico sui margini d'affondamento (37-38).

***HIPEC laparoscopica:*** recenti studi hanno evidenziato la possibilità di svolgere la procedura secondo la tecnica laparoscopica che consiste nell'utilizzare degli accessi laparoscopici per infondere la soluzione intra-addominale. Presupposto a tale metodica è l'esecuzione di una CRS mininvasiva che presenta delle indicazioni limitate per patologia e per estensione di malattia. La HIPEC eseguita con tale metodica mantiene le caratteristiche di una corretta redistribuzione del liquido in tutti i compartimenti addomino-pelvici, un uniforme mantenimento della temperatura; inoltre è possibile in questo modo evidenziare ed eliminare subito le aderenze che si formano già durante la fase di infusione (39-40).

Le anastomosi intestinali, rese necessarie dalle exeresi intestinali eventualmente effettuate, vengono indifferentemente confezionate prima o al termine della procedura HIPEC (41). Si procede poi alla chiusura della parete addominale ed al confezionamento della stomia se necessaria. La durata della intera procedura (CRS+HIPEC) è considerevole e mediamente è di 10 ore. Dopo il trattamento i pazienti, ancora intubati, vengono di regola trasferiti in Unità Terapia Intensiva (UTI). Durante la degenza in UTI si procede gradualmente al risveglio e se i parametri di controllo sono nella norma, entro 48 ore in media, i pazienti tornano nel reparto di degenza. La durata della degenza postoperatoria è in media di circa 21 giorni.

#### 4. *Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC)*

Recentemente è stata introdotta una nuova tecnica di chemioterapia intraperitoneale denominata PIPAC (Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy) che sfrutta l'effetto dell'aumento della pressione intraddominale e della nebulizzazione di soluzioni di chemioterapici allo scopo di aumentare l'efficacia della chemioterapia intraperitoneale garantendo una maggiore diffusione dei farmaci nel tessuto neoplastico. I risultati disponibili derivanti da studi controllati (fase I e fase II) e studi di coorte retrospettivi con tumore ovarico e carcinosi peritoneale dimostrano inequivocabilmente che il PIPAC è una metodica fattibile, sicura ed efficace nel trattamento palliativo dei pazienti con neoplasie peritoneali non candidabili a CRS HIPEC (42-43).

Molti studi sono in corso al fine di verificare l'efficacia di tale metodica anche nel setting profilattico e neoadiuvante. La validazione mediante gli studi prospettici in corso è presupposto dell'applicazione di tale metodica nella pratica clinica e pertanto fino allora sarà da considerarsi una procedura di tipo sperimentale.

#### **Complicanze legate alla procedura integrata**

I dati riguardanti le complicanze legate alla procedura integrata, riportate dai diversi centri di riferimento, hanno grosse differenze nella tecnica HIPEC (temperatura del perfusato, chemioterapici impiegati, approccio ad addome aperto o chiuso) e nei criteri di definizione: dalla suddivisione tradizionale in 4 livelli di complicanze (grado I: no complicanze; grado II: complicanze minori quali infezione della ferita, infezione

vie urinarie, pancreatiti, ileo paralitico, trombosi venosa profonda; grado III: complicanze maggiori, quali riaperture o cure intensive; grado IV: morte) (63) si passa ad altre classificazioni delle complicanze, come quella di Clavien–Dindo, descritte in altri studi (42-46). Altri autori hanno preso in considerazione i Common Toxicity Criteria del National Cancer Institute nel definire anche la tossicità dovuta alla somministrazione dei chemioterapici (47). Comunque nessuna di queste classificazioni è stata formulata per definire correttamente la tossicità relativa all'uso della chemioterapia intraperitoneale dopo una citoriduzione massiva. L'incidenza delle complicanze è ovviamente superiore a quella correlata a interventi di chirurgia standard, trattandosi di una procedura complessa e fortemente aggressiva. La durata media della procedura si attesta intorno alle 8 ore con effettuazione in media di 6 procedure di exeresi maggiori (colectomia, resezione del tenue, isteroannessiectomia, omentectomia, splenectomia, colecistectomia, peritonectomia) (48). Le perdite ematiche risultano in media di 1500 ml. Per quanto riguarda l'analisi delle complicanze, vanno distinte fra complicanze di tipo generale, connesse prevalentemente allo stato funzionale pre-operatorio del paziente e complicanze strettamente chirurgiche, connesse cioè alla procedura in sé stessa (49). Le principali complicanze chirurgiche riportate nei maggiori studi sono rappresentate dal cedimento dell'anastomosi (0 e 9%), fistole (0 e 23%), perforazioni intestinali (0 e 10%), sepsi intraperitoneale (0 e 14%), ascessi (0 e 37%), ileo (0 e 86%) (44;49). Emorragia e fistolizzazione sono in assoluto le complicanze più frequenti che risultano strettamente correlate all'entità e alla tipologia di exeresi. Per quanto riguarda le fistolizzazioni va sottolineato che sono frequenti non soltanto quelle da anastomosi, ma anche quelle dovute ad indebolimento della parete intestinale a seguito dei trattamenti locali attuati durante la procedura (50). Un fattore che contribuisce al prolungamento della degenza post-operatoria è rappresentato dal prolungato ileo postoperatorio, che spesso si protrae anche per due settimane (51). Al fine di preservare l'integrità e ridurre il rischio di complicanze ureterali è stato proposto il posizionamento profilattico di stents ureterali bilateralmente prima dell'intervento chirurgico (52). Le principali cause di mortalità perioperatoria sono la sepsi e l'insufficienza multiorgano (morbilità complessiva 15-45%, mortalità fino al 10%) (53-54). Il tasso di reintervento nel periodo peri-operatorio varia dallo 0% al 23%. La causa maggiore di queste complicanze sembrerebbe correlata alla citoriduzione chirurgica, anche se non è possibile escludere un aumento delle

stesse a seguito della procedura HIPEC che agirebbe in sinergismo con la chirurgia stessa. In relazione alla chemioipertermia può verificarsi tossicità renale o epatica in funzione della tipologia di chemioterapico utilizzato (55-56). Tuttavia si tratta di fenomeni tossici di breve durata e facilmente controllabili (57). D'altro canto la somministrazione locale dei farmaci chemioterapici può ridurre il rischio degli effetti avversi sistemici, anche se gli effetti tossici ematologici legati all'HIPEC variano dallo 0 al 31%. La temporanea soppressione midollare e l'insufficienza renale variano dallo 0 al 7% soprattutto nei casi in cui è impiegato il cisplatino (29). I tassi di morbidità segnalati vanno da 0 a 31,3% (morbidità di grado 3 e 4 secondo la classificazione di Clavien-Dindo) e tassi di mortalità da 0 a 4,2%. Alcuni autori sostengono che questi numeri sono simili a quelli osservati in pazienti sottoposti a sola chirurgia citoreduttiva (58). Dall'analisi monoistituzionale proposta da Di Giorgio et al. nel 2008 si è ottenuto un tasso di complicanze maggiori nel 21.3% dei pazienti con una mortalità del 4.2% (59). Questi dati non possono fare altro che confermare la necessità di effettuare queste procedure in centri dedicati dove il volume maggiore di casi possa ridurre per quanto possibile queste gravi complicanze. Recenti lavori scientifici hanno riportato che il performance status della paziente, la dose di chemioterapico, la durata e l'estensione dell'intervento chirurgico, le resezioni viscerali multiple ed il numero di anastomosi digestive sono correlate ad un più alto tasso di complicanze come fattori prognosticamente indipendenti. L'estensione della carcinosi e la citoreduzione non ottimale sono riconosciuti ormai universalmente come fattori predittivi di complicanze; in particolare, pazienti con quadri di carcinosi massiva vanno incontro con maggior frequenza a complicanze rispetto a pazienti con minore estensione endoaddominale di malattia.

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

In una valutazione complessiva va anche evidenziato l'accettabile tasso di complicanze e mortalità, che non risultano eccessivi se ragionevolmente relazionati all'impatto della procedura (61). La possibilità di centralizzare le pazienti in centri di terzo livello, nei quali la curva di apprendimento è stata ampiamente superata e le procedure più che collaudate, è un fattore decisivo per ridurre le complicanze ed aumentare le



chance di cura delle pazienti stesse. Negli studi riportati in letteratura le pazienti che vengono escluse a priori sono quelle che non possono sopportare una chirurgia citoreducente seguita da chemio-ipertermia. Tra i criteri di esclusione va considerata anche l'età e la comorbilità del paziente; per pazienti di età >75 anni il trattamento combinato CRS ed HIPEC è gravato da un aumento della morbilità postoperatoria (62).

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

- ✓ Età avanzata;
- ✓ Anamnesi clinica sfavorevole (patologie cardio-respiratorie, neurologiche o renali);
- ✓ Peritonite in atto;
- ✓ Sepsi;
- ✓ Malnutrizione;
- ✓ Metastasi extra-addominali concomitanti;
- ✓ Metastasi epatiche non resecabili;
- ✓ Massivo coinvolgimento neoplastico del retroperitoneo;
- ✓ Impossibilità a raggiungere una citoreduzione ottimale.

È comunque importante una valutazione più dettagliata dei singoli parametri nel definire l'esclusione di pazienti da candidare a questo tipo di trattamento, in quanto è necessario tener conto degli enormi avanzamenti anestesiológicos e dei nuovi strumenti chirurgici che possono superare i limiti prefissati. Il limite dell'età infatti è ormai da molti considerato superato a fronte di una valutazione del performance status, indice più realistico della salute del paziente, confermando sempre più l'idea che l'età biologica non coincida sempre con quella anagrafica.

La presenza di malattia diffusa retroperitoneale rimane tutt'ora un fattore a prognosi non definita che meriterebbe uno studio mirato. L'impiego della chemioterapia neoadiuvante aumenta le possibilità di utilizzo dell'HIPEC anche nei casi di malattia extra-addominale responsiva al trattamento.

---

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

## Bibliografia

1. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. The Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Milan, Italy, December 4-6, 2006): methodology of disease-specific consensus. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):258-62.
2. Gomez Portilla A, Kusamura S, Baratti D, et al. The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy. *J of Surg Oncol.* 2008;98(4):228-31.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221:29-42.
4. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, et al. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009;100:321-8.
5. Jaquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 1996;15:49-58.
6. González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, et al. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):237-41.
7. Kusamura S, Dominique E, Baratti D, et al. Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):247-52.
8. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol.* 2008;98(4):242-6.
9. Witkamp AJ, De Bree E, Van Goethem AR, et al. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev.* 2001;27:365-74.
10. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, et al. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003;52:108-12.
11. Hatakeyama H, Sood A. et al. Role of CTGF in Sensitivity to Hyperthermia in Ovarian and Uterine Cancers. *Cell Rep.* 2016;17(6):1621-31.
12. Van de Vaart PJM, van der Vange N, Zoetmulder FAN, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer.* 1998;34:148-54.
13. Issels RD. Hyperthermia adds to chemotherapy. *Eur J Cancer.* 2008;44(17):2546-54.
14. Sticca RP, Datch P. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:689-701.
15. Dahl O, Dalene R, Schem B, et al. Status of clinical hyperthermia. *Acta Oncol.* 1999;38:863-73.
16. Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? *Int J Hyperthermia* 2005;21:681-7.
17. Kusumoto T, Helden SA, Teicher BA. Hyperthermia and platinum complexes: time between treatments and synergy in vitro and in vivo. *Int J Hyperthermia* 1995;11:575-86.
18. Fujiwara K, Armstrong D, Morgan M, et al. Principles and practice of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2007;17:1-20.
19. Eisenhauer EL, Abu-Rustum NR, Sonoda Y, et al. The effect of maximal surgical cytoreduction on sensitivity to platinum-taxane chemotherapy and subsequent survival in patients with advanced ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2008;108:276.
20. Kothari R, Nagel C, Koopmeiners JS, et al. The effect of age on the tolerability of intraperitoneal chemotherapy, complication rate, and survival in patients with ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2010; 119:491.
21. Cavaliere R, Ciocatto EC, Giovanella BC, et al. Selective heat sensitivity of cancer cells. *Biochemical and clinical studies.* *Cancer* 1967; 20: 1351-81.
22. Mohamed F, Marchettini P, Stuart O, et al. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:463-8.
23. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy in the management of malignant disease. *Expert Rev Anticancer Ther.* 2001;1:142.
24. Speyer JL, Sorich J. Intraperitoneal carboplatin: rationale and experience. *Semin Oncol.* 1992;19:107-13.
25. Gould N, Sill MW, Mannel RS, et al. A phase I study with an expanded cohort to assess the feasibility of intravenous paclitaxel, intraperitoneal carboplatin and intraperitoneal paclitaxel in patients with untreated ovarian, fallopian tube or primary peritoneal carcinoma: A Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2012;125:54-8.
26. Markman M, Rowinsky E, Hakes T, et al. Phase I trial of intraperitoneal Taxol: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1992;10:1485-91.
27. Francis P, Rowinsky E, Schneider J, et al. Phase I feasibility and pharmacologic study of weekly intraperitoneal paclitaxel: a Gynecologic Oncology Group pilot study. *J Clin Oncol.* 1995;13:2961-7.
28. Markman M, Brady MF, Spirtos NM, et al. Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube, and peritoneum: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 1998;16:2620-4.

29. Rothenberg ML, Liu PY, Braly PS, et al. Combined intraperitoneal and intravenous chemotherapy for women with optimally debulked ovarian cancer: results from an intergroup phase II trial. *J Clin Oncol.* 2003;21:1313-9.
30. Ansaloni L, Cocolini F, Busci LM, et al. Pharmacokinetics of concomitant CDDP and PTX administration by HIPEC to patients with peritoneal carcinomatosis from epithelial ovarian cancer. *Br J Cancer* 2015;112(2):306-12.
31. Los G, van Vugt MJ, den Engelse L, et al. Effects of temperature on the interaction of cisplatin and carboplatin with cellular DNA. *Biochem Pharmacol.* 1993;46:1229-37.
32. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, et al. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991;28(3):159-65.
33. De Bree E, Tsiftsis DD. Principles of perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Recent Results Cancer Res.* 2007;169:39-51.
34. González-Moreno S, González-Bayón LA, Ortega-Pérez G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Rationale and technique. *World J Gastrointest Oncol.* 2010;2(2):68-75.
35. Kusamura S, Azmi N, Fumagalli L, et al. Phase II randomized study on tissue distribution and pharmacokinetics of cisplatin according to different levels of intra-abdominal pressure (IAP) during HIPEC (NCT02949791). *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(1):82-8.
36. Simon L, Halilour M, Gadiou L, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): evaluation, prevention and policies to avoid occupational exposure for operating room personnel. *Bulletin du cancer;*96(10):971-7.
37. Glehen O, Cotte E, Kusamura S, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: nomenclature and modalities of perfusion. *J Surg Oncol.* 2008;98:242-6.
38. De Simone M, Barone R, Vaira M, et al. Semi-closed hyperthermic-antiblastic peritoneal perfusion (HAPP) in the treatment of peritoneal carcinosis. *J Surg Oncol.* 2003;82(2):138-140
39. Lotti M, Capponi E, Piazzalunga D, et al. Laparoscopic HIPEC: a bridge between open and closed-techniques. *J Minim Access Surg.* 2016;12(1):86-9.
40. Lotti M, Capponi MG, Campanati L, et al. The onset of Intra-abdominal adhesions during closed-abdomen hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Laparoscopic.* 2016;26(21):997-1002.
41. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, et al. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol.* 2002;9:186-91.
42. Robella M, Vaira M, De Simone M. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) associated with systemic chemotherapy: an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol.* 2016;14:128.
43. Tempfer C, Giger-Pabst U, Hilal Z, et al. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) for peritoneal carcinomatosis: systematic review of clinical and experimental evidence with special emphasis on ovarian cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2018;298(2):243-57.
44. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol.* 2008;98:253e7.
45. Dindo D, Demartines N, Clavien PA. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6,336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205–13.
46. Clavien PA, Barkun J, de Oliveira ML, et al. The Clavien–Dindo classification of surgical complications: five-year experience. *Ann Surg.* 2009;250:187–96.
47. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events version 4.0 (NCI-CTCAE v4.0) [https://cabig-kc.nci.nih.gov/Vocab/uploaded\\_files/4/40/Ctcae4.pdf](https://cabig-kc.nci.nih.gov/Vocab/uploaded_files/4/40/Ctcae4.pdf)
48. Di Giorgio A, Cardi M, Sammartino P. Peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for ovarian peritoneal carcinomatosis: an argued role. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):146-7.
49. Landrum LM, Gold MA, Moore KN, et al. Intraperitoneal chemotherapy for patients with advanced epithelial ovarian cancer: a review of complications and completion rates. *Gynecol Oncol.* 2008;108:342.
50. Seewaldt VL, Cain JM, Goff BA, et al. A retrospective review of paclitaxel-associated gastrointestinal necrosis in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 1997;67:137.
51. Kehoe SM, Williams NL, Yakubu R, et al. Incidence of intestinal obstruction following intraperitoneal chemotherapy for ovarian tubal and peritoneal malignancies. *Gynecol Oncol.* 2009;113:228.
52. Cocolini F, Lotti M, Manfredi R, et al. Ureteral stenting in cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as a routine procedure: evidence and necessity. *Urol Int.* 2012;89(3):307-10.
53. Chua TC, Yan TD, Saxena A, et al. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009;249:900e7.
54. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009;135:1637–45.

55. Sakuragi N, Nakajima A, Nomura E, et al. Complications relating to intraperitoneal administration of cisplatin or carboplatin for ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2000;79:420.
56. Fujiwara K. Can carboplatin replace cisplatin for intraperitoneal use? *Int J Gynecol Cancer* 2008;18:S:1:29.
57. Rettenmaier MA, Mendivil AA, Abaid LN, et al. The feasibility of administering varying high-dose consolidation hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin in the treatment of ovarian carcinoma. *Arch Gynecol Obstet.* 2014;291(6):1381-6.
58. Bhatt A, Glehen O. The role of Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Ovarian Cancer: A Review. *Indian J Surg Oncol.* 2016;7(2):188-97.
59. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315.
60. Macrì A, Arcoraci V, Belgrano V, et al. Short-term outcome of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: preliminary analysis of a multicentre study. *Anticancer Res.* 2014;34(10):5689-93.
61. Carney ME, Lancaster JM, Ford C, et al. A population-based study of patterns of care for ovarian cancer: who is seen by a gynecologic oncologist and who is not? *Gynecol Oncol.* 2002; 84:36.
62. Cascales-Campos P, Gil J, Gil E, et al. Cytoreduction and HIPEC after neoadjuvant chemotherapy in stage IIIC–IV ovarian cancer. Critical analysis in elderly patient. *EJOG* 2014;179:88–93.
63. Bijelic L, Stuart OA, Sugarbaker PH. Adjuvant bidirectional chemotherapy with intraperitoneal pemetrexed combined with intravenous cisplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Gastroenterol Res Pract.* 2012;2012:890450.

## 5. Gestione multidisciplinare e centri ad alto volume

Negli ultimi 20 anni, il trattamento delle neoplasie peritoneali ha subito una profonda e costante evoluzione mediante lo sviluppo di una tecnica multimodale di trattamento che associa la Chirurgia Citoriduttiva (CRS) con manovre di peritonectomia e Chemioterapia Intraperitoneale (IPCT) che se associata al calore assume la definizione di Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (HIPEC) mentre se viene eseguita nei giorni successivi alla CRS viene definita Chemioterapia Intraperitoneale Precoce Postoperatoria (EPIC).

La disponibilità di nuove metodiche di trattamento ha determinato un crescente interesse che ha certamente contribuito ad ottimizzare le conoscenze cliniche e scientifiche delle neoplasie peritoneali che in passato sono state considerate entità non suscettibili di un trattamento curativo.

Tali nuove metodiche sono di elevata complessità e pertanto per la loro realizzazione necessitano di strutture che presentino tra i loro requisiti: organizzazione, tecnologia e professionalità oltre ad una spiccata vocazione per la ricerca clinico-biologica.

**Quesito 2: I pazienti che presentano una neoplasia peritoneale devono essere indirizzati presso un centro di riferimento per le neoplasie peritoneali da chirurghi esperti?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text non è stato incluso alcuno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La gestione chirurgica dei pazienti con neoplasia peritoneale è particolarmente complessa. L'intervento di CRS prevede molteplici manovre chirurgiche che interessano l'intero ambito addomino-pelvico. Due le condizioni necessarie affinché una procedura chirurgica di tale complessità possa essere efficace: 1) l'esecuzione presso Centri di Riferimento ad Alto Volume per le Neoplasie Peritoneali, 2) ad opera di chirurghi esperti che abbiano superato un adeguato periodo di apprendimento (Learning Curve).

**Centri di Riferimento ad Alto Volume**

I Centri di Riferimento per il trattamento delle neoplasie peritoneali devono presentare tra i loro requisiti: organizzazione, tecnologia e professionalità oltre ad una spiccata vocazione per la ricerca clinico-biologica coerente con la patologia. Devono pertanto essere dotati di sale operatorie attrezzate con risorse professionali idonee alla gestione di interventi complessi e di lunga durata (12 ore circa), provviste di unità di terapia intensiva, radiologia ed endoscopia interventistica e di strumentazioni adeguate all'esecuzione della HIPEC e della PIPAC. La gestione clinica delle neoplasie peritoneali, a causa della specificità e dell'eterogeneità degli scenari clinici e patologici, necessita di un team che comprenda varie figure professionali: chirurghi esperti nel trattamento di CRS, anestesisti, oncologi medici, patologi, radiologi, nutrizionisti, fisioterapisti e psicologi. La discussione multidisciplinare è fondamentale nel processo diagnostico-terapeutico. Necessaria la vocazione alla gestione di studi clinico-biologici.

Il volume di pazienti trattati per anno per centro si è rivelato essere indicatore di maggiore qualità dei risultati in numerosi trattamenti oncologici (1-2). L'associazione tra aumento del volume ospedaliero e qualità dei risultati perioperatori sembra essere più evidente con l'aumentare della complessità degli interventi. Grandi differenze di mortalità e morbilità basate sul volume del centro sono state osservate con interventi oncologici maggiori quali esofagectomia, colectomia, pancreatoduodenectomia e gastrectomia (3).

Il volume minimo/anno di CRS HIPEC che consenta di definire un centro ad alto volume o di riferimento è stato sempre oggetto di discussione nell'ambito della comunità scientifica. Recentemente uno studio francese ha comparato i risultati ottenuti dai centri a basso volume rispetto i centri ad alto volume, consentendo di dimostrare che i centri che eseguono un numero di procedure di CRS-HIPEC superiore a 45 per anno hanno una mortalità post operatoria (MPO) a 90 giorni significativamente ridotta (3,2% vs 1,9%,  $P=0,01$ ) rispetto ai centri che eseguono un numero inferiore di procedure (4).

Alcuni studi hanno evidenziato come l'incremento del volume dei pazienti trattati consenta di migliorare la selezione dei pazienti e le competenze tecniche riducendo il tasso di complicanze (5). Ciò nonostante va considerato che il tasso di morbilità post operatoria non dovrebbe essere valutato isolatamente. Con l'acquisizione di maggiore esperienza infatti vi è la tendenza a considerare eleggibili al trattamento pazienti con complessità progressivamente superiore e pertanto potenzialmente gravati da morbilità post-operatoria maggiore. In tali circostanze la variabile di riferimento da considerare dovrebbe essere il "failure-to-rescue" (FTR), la percentuale di pazienti deceduti dopo aver manifestato una morbilità grave che meglio esprime la potenzialità del centro di limitare i decessi dei pazienti che manifestano morbilità grave (6-7). Uno studio francese ha infatti dimostrato che nei pazienti sottoposti a CRS + HIPEC nei centri ad alto volume la procedura è stata maggiormente estesa con più organi resecati [mediana di 3 (2-4) vs 2 (1-4),  $P < 0,001$ ] e con conseguente maggiore morbilità (55,8% vs 40,4%,  $P < 0,001$ ), rispetto ai centri a basso volume. Tuttavia, il tasso di FTR nei centri ad alto volume è stato due volte più basso rispetto ai centri a basso volume (3,1% vs 6,3%,  $P < 0,001$ ) (4).

### **Learning Curve individuale e Chirurghi Esperti**

Differenti modelli statistici hanno esaminato la curva di apprendimento individuale per CRS + HIPEC. Kusamura et al. e Polanco et al. hanno usato coorti di istituzioni ad alto volume per creare un test del rapporto di probabilità sequenziale aggiustato per il rischio (8-9). La metodologia utilizzata in questi studi non solo ha consentito di quantizzare la competenza del chirurgo in base a due variabili oggettive: la radicalità chirurgica e il controllo delle complicanze ma ha consentito di considerare il rischio relativo alla

complessità della procedura. Entrambi gli studi hanno identificato il numero di procedure per operatore necessario per raggiungere la competenza tecnica ovvero stabilizzare la curva di apprendimento (CA) che è rispettivamente di 140 e 180 pazienti. Infine secondo uno studio svedese condotto da Andreasson la stabilizzazione della CA si verifica dopo 200 procedure di CRS HIPEC. Essendo presenti in letteratura però altre pubblicazioni (10-13) che identificano valori di cut off diversi, il numero esatto di procedure che consenta con assoluta certezza di migliorare l'outcome chirurgico ed oncologico deve ancora essere identificato.

### **Centri di Riferimento e Learning Curve per i tumori peritoneali rari**

Vengono definiti Tumori Peritoneali un gruppo disomogeneo per origine e storia naturale di neoplasie il cui denominatore comune è rappresentato dall'interessamento neoplastico del peritoneo. Il quadro clinico dei tumori peritoneali è disomogeneo e conseguentemente la relativa complessità chirurgica è variabile. L'indicazione al trattamento di CRS-HIPEC è influenzata da due variabili: l'aggressività biologica e l'estensione della neoplasia misurata con il Peritoneal Cancer Index (PCI), uno score che varia da 0 a 39. Gli studi hanno consentito di identificare dei cut-off di PCI oltre i quali il trattamento CRS+HIPEC non dà benefici al paziente, adottati nella pratica clinica e nell'ambito delle linee guida. Per le metastasi peritoneali da Ca del Colon vi è, ad esempio, un limite di PCI=16. Il Pseudomixoma Peritonei (PMP) ha una indicazione chirurgica indipendente dall'estensione di malattia. Considerando che i pazienti con PMP giungono alla diagnosi frequentemente con malattia avanzata, il loro trattamento presenta generalmente maggiori complessità tecniche e maggiori probabilità di complicanze rispetto ai pazienti con carcinomi peritoneali da primitività gastrointestinale od ovarica. Va inoltre considerato che vi sono altre neoplasie peritoneali ad incidenza rara il cui trattamento chirurgico prevede l'asportazione completa del peritoneo parietale e pertanto anche tali tumori presentano maggiori complessità di gestione rispetto alle carcinomi. La gestione di questi Tumori Peritoneali Rari, presenta quindi particolari complessità che influenzano anche la curva specifica di apprendimento. Andreasson ha usato la regressione dei minimi quadrati parziali (PLS) per esaminare la curva di apprendimento per il trattamento CRS HIPEC del PMP. Sono stati valutati 307 pazienti con



patologia neoplastica peritoneale sottoposti a CRS HIPEC di cui 128 pazienti erano affetti da PMP. Si è osservata una stabilizzazione della curva dopo 220 procedure complessive di cui 73 pazienti con PMP. Confrontando i primi 73 pazienti ai successivi 55 pazienti con PMP, è stata rilevata una migliore selezione dei pazienti (65% istologia di basso grado rispetto al 34% precedente) con comparabile estensione di malattia misurata con il PCI. La sopravvivenza globale a 4 anni di 63% vs 80% ( $P=0.02$ ) e la completezza della citoriduzione di 48% vs. 80% ( $P=0.0002$ ) è stata significativamente migliorata nella seconda coorte (14). In base ad uno studio multicentrico PSOGI la stabilizzazione della CA relativamente al trattamento del PMP è stata ottenuta dopo 100 procedure di CRS HIPEC (15).

### **Nuovi Centri e Chirurghi in Learning Curve**

Il trattamento dei tumori peritoneali mediante procedure chirurgiche è stato introdotto nelle ultime decadi e tuttora non esistono percorsi formativi strutturati in tale ambito. L'insegnamento della tecnica di CRS è stato finora affidato al tutoraggio spontaneo da parte di chirurghi esperti. Il gap esistente è stato solo in parte colmato dall'attività della ESPSO (European School of Peritoneal Surface Oncology), una iniziativa ESSO (European Society of Surgical Oncology) e PSOGI (Peritoneal Surface Oncology Group International) che ha promosso dal 2014 un corso teorico-pratico di formazione sui Tumori Peritoneali.

Tali premesse sono indispensabili per introdurre un ulteriore argomento che riguarda i centri che intendono dedicarsi al trattamento dei tumori peritoneali. Il percorso ideale dovrebbe prevedere per il chirurgo una fase formativa teorico-pratica come quella proposta da ESPSO (auspicabili in futuro percorsi di insegnamento strutturati universitari) seguita da una fase di attività clinico-chirurgica con il tutoraggio di un centro alto volume fino alla stabilizzazione della CA. Il tutoraggio chirurgico potrebbe ridurre sostanzialmente le procedure necessarie per la stabilizzazione della CA come dimostrato nello studio condotto da Kusamura in cui sono stati considerati seicentoquarantuno casi sottoposti a CRS e HIPEC. Dopo aver stabilizzato la propria LC, il centro esperto ha fornito assistenza tecnica al nuovo centro per lo sviluppo di un programma di trattamento dei Tumori Peritoneali. Il test del rapporto di probabilità sequenziale aggiustato per il rischio

(RA-SPRT) è stato impiegato per valutare la CA dei due centri con la valutazione delle variabili: citoriduzione incompleta, morbilità G3-5 (NCI-CTCAE.v3) e mortalità correlata alla procedura (PRM).

Il nuovo centro mediante tutoraggio ha stabilizzato la CA relativamente a citoriduzione incompleta, morbilità G3-5 e PRM entro 126, 134 e 60 casi rispettivamente riducendo il numero di procedure necessarie al centro esperto che rispettivamente erano: 141, 158 e 144 (16).

In sintesi, come per ogni altra area chirurgica il trattamento specifico di cui beneficiano i Tumori Peritoneali, necessita di una curva di apprendimento. Trattandosi tuttavia di una capitolo relativamente giovane che non viene trasmesso mediante i canali convenzionali dell'insegnamento universitario, trova quale unico strumento di diffusione il tutoraggio operato dai centri ad alto volume con chirurgo senior (esperto) nei confronti di nuovi centri e chirurghi junior (non esperti). E' stato infatti dimostrato come tale azione di tutoraggio possa influenzare positivamente la formazione di un nuovo centro consentendo di superare la curva di apprendimento addirittura in tempi più ridotti.

Con l'obiettivo di ottimizzare e razionalizzare la gestione dei pazienti che presentano neoplasie peritoneali, alcune organizzazioni internazionali come: RENAPE (Réseau National de prise en charge des Tumeurs Rares du Péritoine), hanno definito criteri per identificare i Centri di Riferimento per il trattamento delle neoplasie peritoneali (17).

**Bilancio beneficio/danno:** Alla luce di tali evidenze si può concludere che i pazienti che presentano una neoplasia peritoneale devono essere indirizzati presso un centro di riferimento ad alto volume per le neoplasie peritoneali e trattati dopo una valutazione multidisciplinare da chirurghi esperti. Particolare competenza del centro deve essere adottata per il trattamento delle neoplasie peritoneali rare. I centri che intendono attivare un programma di trattamento nell'ambito dei tumori peritoneali dovrebbero avvalersi del tutoraggio di un centro di riferimento ad alto volume.

La gestione delle neoplasie peritoneali nei centri di riferimento garantisce un trattamento adeguato a fronte di svantaggi limitati prevalentemente logistici in quanto il limite maggiore è rappresentato dalla disomogenea distribuzione sul territorio nazionale di Centri di Riferimento per le neoplasie peritoneali. Pertanto, il bilancio beneficio/danno appare favorevole.

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica   | Forza della Raccomandazione  |
|---|---|------------------------------|
| *                                       | I pazienti che presentano una Neoplasia Peritoneale dovrebbero essere orientati ad un Centro di Riferimento per i Tumori Peritoneali per la presa in carico oppure per una second opinion. Tale procedura garantisce risposte certe riguardo la correttezza dell'iter diagnostico e le scelte terapeutiche chirurgiche o mediche. | <b>Condizionata a Favore</b> |
| <b>COI: nessun conflitto dichiarato</b> |   |                              |

\*Opinione espressa dal panel

## Bibliografia

- Harmon JW, Tang DG, Gordon TA, et al. Hospital volume can serve as a surrogate for surgeon volume for achieving excellent outcomes in colorectal resection. *Ann Surg* 1999;230:404-11; discussion 411-3. 18.
- Begg CB, Cramer LD, Hoskins WJ, et al. Impact of hospital volume on operative mortality for major cancer surgery. *JAMA* 1998;280:1747-51.
- Chowdhury MM, Dagash H, Pierro A. A systematic review of the impact of volume of surgery and specialization on patient outcome. *Br J Surg* 2007;94:145-61.
- Noiret B, Clement G, Lenne X, et al. Centralization and oncologic training reduce postoperative morbidity and failure-to-rescue rates after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies: Study on a 10-year National French Practice. *Ann Surg*. 2020 Nov;272(5):847-54.
- Moran BJ. Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery. *J Public Health (Oxf)* 2006;28:375-8.
- Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* 2007;94:1408-14.
- Yan TD, Links M, Fransi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy—a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2270-80.
- Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg*. 2012;255(2):348-56.
- Polanco PM, Ding Y, Knox JM, et al. Institutional learning curve of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion for peritoneal malignancies. *Ann Surg Oncol*. 2015;22(5):1673-9.
- Rajeev R, Klooster B, Turaga KK. Impact of surgical volume of centers on post-operative outcomes from cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemoperfusion. *J Gastrointest Oncol*. 2016;7(1):122-8.
- Voron T, Eveno C, Jouvin I, et al. Cytoreductive surgery with a hyperthermic intraperitoneal chemotherapy program: Safe after 40 cases, but only controlled after 140 cases. *Eur J Surg Oncol*. 2015;41(12):1671-7.
- Kuijpers AM, Hauptmann M, Aalbers AG, et al. Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: The learning curve reassessed. *Eur J Surg Oncol*. 2016;42(2):244-50.
- Chua TC, Liauw W, Saxena A, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011;201(2):149-56.
- Andréasson H, Lorant T, Pählman L, et al. Cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: aspects of the learning curve. *Eur J Surg Oncol*. 2014;40:930-6.
- Kusamura S, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Multicentre study of the learning curve and surgical performance of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2014;101(13):1758-65.
- Kusamura S, Baratti D, Virzi S, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol*. 2013;107(4):312-9.
- <http://www.renape-online.fr/>

## 6. Carcinoma sieroso papillare primitivo peritoneale (SPPC)

### Introduzione

Il carcinoma sieroso papillare primitivo peritoneale (SPPC) è stato descritto per la prima volta da Swerdlow nel 1959 (1). Il SPPC è istologicamente simile a carcinoma ovarico (EOC), e clinicamente si differenzia da questo per una diffusione predominante peritoneale, con scarso o nessun coinvolgimento ovarico. Storicamente, SPPC è stato variamente definito come (a) carcinoma ovarico extraovarico, (b) neoplasia peritoneale originata all'epitelio celomatico distinto dal carcinoma ovarico, e (c) un carcinoma di origine sconosciuta. Tuttavia, le differenze epidemiologiche, cliniche e molecolari tra SPPC ed EOC sono state evidenziate e descritte in una review (2). Rispetto all' EOC, solitamente il SPPC si presenta in donne di età più avanzata ed è stato segnalato eccezionalmente nel maschio. E' più comunemente multifocale e tende a mostrare una maggiore diffusione micro nodulare a livello dell'omento e del peritoneo parietale. Tra SPPC ed EOC è stata osservata una sovrapponibile incidenza di metastasi linfonodali (20%-70%) e diffusione viscerale extraperitoneale (<15%). Il CA125 serico è elevato nel 70%-90% dei pazienti SPPC con valori mediamente superiori al EOC. Per la distinzione anatomo-patologica tra SPPC e EOC, sono stati sviluppati dei criteri standard (3).

Il SPPC viene anche comunemente definito di origine Mulleriana anche se di fatto ciò attiene ad una similitudine patologica e non di vera e propria origine embriologica. Infatti, lo strato epiteliale dell'ovaio e del peritoneo hanno comune origine embrionale dall'epitelio celomatico. Viceversa, l'epitelio delle tube di Falloppio, l'endometrio e endocervice condividono una comune origine embrionale dai dotti Mulleriani. Dal punto di vista morfologico il SPPC è notevolmente simile all'epitelio Mulleriano ed è esclusivamente su questa base che gli si attribuisce impropriamente l'origine Mulleriana.

### Epidemiologia

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

**Quesito 3:** *Nei pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso papillare e assenza di tumefazioni ovariche è raccomandabile la diagnosi di Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo?*

**Quesito 4:** *In pazienti con Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale un trattamento di sCT neoadiuvante (6 cicli Carboplatino-Taxolo) seguito da CRS HIPEC è raccomandabile rispetto al trattamento di sCT seguito da chirurgica di intervallo (interval debulking)?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso uno studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*)

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

L'esperienza maturata su altre neoplasie peritoneali mediante il trattamento con CRS HIPEC ha motivato vari gruppi ad estendere le indicazioni anche sul SPPC quale neoplasia primitiva peritoneale. Il rationale di tale approccio si basa sulla modalità di diffusione del SPPC, la sua multifocalità, la policlonalità e l'alta frequenza di diffuse metastasi peritoneali. Un'analisi di 36 pazienti con SPPC trattati con CRS con HIPEC è stata condotta in Francia ed Italia (7). Tra loro c'era un paziente di sesso maschile. Tutti i pazienti tranne uno hanno ricevuto un trattamento adiuvante sistemico a base di platino. La morbilità e mortalità sono state rispettivamente del 20,6% e 5,6%. La sopravvivenza globale a cinque anni è stata del 57,4% con DFS del 24% (mediana 16,7 mesi).

L'analisi di una casistica monocentrica di 29 pazienti con SPPC omogeneamente trattati con chemioterapia neoadiuvante con 6 cicli di sCT (Carboplatino+Taxolo) seguita da CRS HIPEC, ha evidenziato, dopo un follow up mediano di 12 mesi, una sopravvivenza globale a 5 anni del 64,9% (mediana non raggiunta). La morbilità e mortalità è stata del 18% mentre non è stata osservata mortalità. La sopravvivenza mediana libera da progressione è stata di 32,9 mesi e la sopravvivenza libera da progressione a 5 anni è stata del 33,2% (8-

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

**Limiti:** l'assenza di studi randomizzati che comparino il trattamento integrato di sCT + CRS-HIPEC vs Trattamento standard di sCT + Debulking limitano la significatività dei risultati (disegno di studio).

**Bilancio beneficio/danno:** il beneficio valutato come sopravvivenza globale e libera da progressione del trattamento sCT + CRS-HIPEC rispetto a sCT + Debulking mentre gli eventi avversi sono relativamente limitati nei pazienti sottoposti a CRS-HIPEC e pertanto il bilancio beneficio/danno appare favorevole ma va discusso con il paziente in merito all'estensione del trattamento chirurgico.

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica   | Forza della Raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| *                                       | In pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso papillare e assenza di tumefazioni ovariche, la diagnosi di Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale dovrebbe essere considerata in prima istanza | Condizionata a favore       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

\*Opinione espressa dal panel

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica   | Forza della Raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| Bassa                                   | In pazienti con Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale un trattamento di sCT neoadiuvante (6 cicli Carboplatino-Taxolo) seguito da CRS HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica rispetto al trattamento di sCT seguito da chirurgica di intervallo (interval debulking) e da ulteriore chemioterapia (8-9). | Condizionata a favore       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

## Bibliografia

1. Swerdlow M. Mesothelioma of the pelvic peritoneum resembling papillary cystadenocarcinoma of the ovary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1959;77:197–200.
2. Pentheroudakis G, Pavlidis N. Serous papillary peritoneal carcinoma: Unknown primary tumour, ovarian cancer counterpart or a distinct entity? A systematic review. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2010;75:27–42.
3. Bloss JD, Shu-Yuan L, Buller RE, et al. Extraovarian peritoneal serous papillary carcinoma: A case–control retrospective comparison to papillary adenocarcinoma of the ovary. *Gynecologic Oncology*. 1993;50:347–351.
4. Kuan-Chong Chao, Yi-Jen Chen, Chi-Mou Juang, et al. Prognosis for advanced-stage primary peritoneal serous papillary carcinoma and serous ovarian cancer in Taiwan. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology* 2013;52: 81e84.
5. Chel Hun Choi, Tae-Joong Kim, Woo Young Kim, et al. Papillary serous carcinoma in ovaries of normal size: A clinicopathologic study of 20 cases and comparison with extraovarian peritoneal papillary serous carcinoma. *Gynecologic Oncology* 2007;105:762–8.
6. Yuan J, He L, Han B, Li Y. Long-term survival of high-grade primary peritoneal papillary serous adenocarcinoma: a case report and literature review. *World J Surg Oncol*. 2017;15(1):76.
7. Bakrin N, Gilly FN, Baratti D, et al. Primary peritoneal serous carcinoma treated by cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. A multi-institutional study of 36 patients. *European Journal of Surgical Oncology*. 2013;39:742–7.
8. Sinukumar S, Kusamura S, Baratti D, et al. Improved survival with cytoreductive surgery, total parietal peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for serous papillary peritoneal carcinoma largest single institute experience. Poster Presentation at the 11th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy Paris September 9-11, 2018.
9. Deraco M, Sinukumar S, Salcedo-Hernández RA, et al. Clinico-pathological outcomes after total parietal peritonectomy, cytoreductive, Gil Gomez E. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced for serous papillary peritoneal papillary carcinoma submitted to neoadjuvant systemic chemotherapy- largest single institute experience. *Eur J Surg Oncol*. 2019;45(11):2103-8.

## 7. Pseudomixoma peritonei

### Introduzione

Il termine Pseudomixoma Peritonei (PMP) viene comunemente utilizzato per descrivere la presenza di ascite mucinosa o depositi di mucina all'interno della cavità peritoneale contenenti quantità variabili di cellule epiteliali neoplastiche. La prima descrizione di tale patologia risale al 1842 quando Rokitansky fece diagnosi di un mucocele benigno dell'appendice (1). R. Werth descrisse per la prima volta nel 1884 lo Pseudomixoma Peritonei come una rara ed insolita reazione del peritoneo ad una sostanza gelatinosa, simile ad un mixoma, in relazione ad una neoplasia ovarica (2).

Il PMP origina nella maggior parte dei casi dalla rottura di una neoplasia mucinosa appendicolare. È caratterizzato dal lento e progressivo accumulo all'interno della cavità peritoneale di mucina e cellule epiteliali mucosecipienti; nel corso del tempo questa sindrome determina una progressiva distensione addominale ed una conseguente ostruzione gastrointestinale meccanica e/o funzionale.

## **Epidemiologia**

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

## **Caratteristiche Cliniche**

Il PMP si manifesta solitamente con la caratteristica "jelly belly" ovvero "pancia di gelatina" tipica dello stadio avanzato della malattia, quando l'addome risulta completamente invaso da materiale mucinoso. Infatti, le cellule tumorali e la mucina vanno ad occupare l'intera cavità peritoneale, contrariamente a quanto succede nel cancro coloretale non mucinoso, in cui le prime metastasi si trovano più spesso vicino al tumore primitivo (5). Questo tipo di presentazione è dovuta al cosiddetto fenomeno della ridistribuzione consistente in un modello di disseminazione cellulare legato alla circolazione del fluido peritoneale ed alla gravità. La mobilità dell'intestino tenue spiega perché verosimilmente le cellule tumorali e mucinose aderiscano significativamente meno in questi siti, in contrasto con le parti più fisse come l'antrum, la regione ileo-cecale ed il sigma-retto che sono generalmente circondate massicciamente dal muco.

Il PMP è molto spesso un reperto occasionale ed inaspettato in corso di interventi per sospetta appendicite o massa ovarica. Tuttavia, la sua presentazione clinica non è mai stata definita in modo accurato a causa di pochi studi eseguiti su ampie popolazioni di pazienti.

In generale, le presentazioni più frequenti sono sospetta appendicite acuta, aumento della distensione addominale, la comparsa di un'ernia della parte addominale, nella maggior parte dei casi inguinale od ombelicale (6-7). Solitamente i pazienti in questo stadio di malattia presentano alterazioni dell'alvo, inappetenza, dolore correlato all'ostruzione a causa dell'eccessiva quantità di materiale mucinoso, difficoltà respiratorie dovute all'ipomobilità dei diaframmi. Nelle pazienti di sesso femminile i sintomi iniziali possono



essere un incremento della “pressione pelvica” con conseguente pollachiuria e la presenza di masse ovariche palpabili.

In alcuni casi, gli aggregati mucinosi vengono scoperti incidentalmente in campioni chirurgici, come i sacchi erniari, rendendo così necessaria la ricerca della neoplasia primitiva (8). La disseminazione ematogena o linfatica delle cellule tumorali nello pseudomyxoma peritonei è rara (9).

Una presentazione più rara di questa già infrequente patologia è rappresentata dall'estensione intratoracica di materiale mucinoso al momento della presentazione (10-11); possibili cause di tale fenomeno sono rappresentate dalla presenza di comunicazioni pleuroperitoneali congenite o acquisite, dall'invasione degli spazi linfovaskolari e, più raramente, dall'invasione diretta del diaframma (12).

### **Diagnosi**

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

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

Il CA125 risulta meno utilizzato data la scarsa specificità (può essere elevato anche in neoplasie ginecologiche ed in processi infiammatori generici). La sua sensibilità diagnostica si avvicina al 60%<sup>19</sup>; sebbene alcuni studi abbiano riportato un valore predittivo della completezza della citoriduzione e della sopravvivenza libera da malattia di tale marcatore (16-20), una recente analisi riporta come il CA125 sia raramente espresso dalle cellule tumorali del PMP, ma più spesso dalle cellule mesoteliali adiacenti (21). Alla luce di tale studio, i livelli elevati di CA125 nei pazienti con PMP possono provenire principalmente dal

mesotelio non neoplastico adiacente, irritato dall'avanzamento delle cellule tumorali. Il CA125 sierico, può quindi riflettere l'estensione della disseminazione del tumore del PMP, ma non può essere considerato un marcatore specifico per le cellule tumorali del PMP.

La Tomografia Computerizzata (TC) con mezzo di contrasto (m.d.c.) è attualmente lo strumento diagnostico d'elezione; in letteratura viene anche riportata l'utilità di tale metodica nel prevedere la possibilità di ottenere una citoriduzione completa (22-23).

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

La risonanza magnetica (MRI) è una tecnica promettente con un'importante sensibilità nella valutazione degli impianti peritoneali in pazienti con PMP (22); in mani esperte è possibile identificare con maggior precisione l'interessamento di zone rilevanti ai fini del processo diagnostico-terapeutico quali il piccolo intestino ed il legamento epatoduodenale.

L'utilizzo della tomografia ad emissione di positroni (18FDG-PET) nel PMP rimane controverso in considerazione delle scarse cellularità ed attività metabolica di tale patologia; in letteratura è riportato un possibile ruolo nell'individuazione del PMP di alto grado (24) ed un suo valore predittivo di recidiva (25).

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

### Classificazioni Anatomopatologiche

Il comportamento biologico unico dello pseudomyxoma peritonei rende complicata sia la classificazione del tumore primitivo che della diffusione peritoneale dello stesso; infatti, sono stati numerosi i dibattiti in letteratura sulla terminologia più corretta da utilizzare. Conseguentemente, il risultato finale è stato una varietà di differenti

| Tabella 1a. Classificazioni delle neoplasie mucinose appendicolari            |  |   |  |   |
|---|--|---|--|---|
| Caratteristiche   | <u>Carr &amp; Sobin<sup>26</sup>, 1995</u>   | <u>Misraji et al<sup>27</sup>, 2003</u>                 | <u>Pai and Longacre<sup>28</sup>, 2009</u>   | <u>World Health Organization<sup>29</sup>, 2010</u> |
| Confinata all'appendice, (muscularis mucosae intatta), basso grado citologico | Adenoma                                      | Neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN) | Adenoma                                      | Adenoma   |
| Confinata all'appendice, (muscularis mucosae intatta), alto grado citologico  | Adenoma                                      | Cistoadenocarcinoma mucinoso non invasivo               | Adenoma                                      | Adenoma   |
| Margini chirurgici positivi   | Adenoma                                      | Neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN) | Neoplasia ad incerto potenziale di malignità | Adenoma   |
| Cellule neoplastiche all'interno della parete appendicolare                   | Neoplasia ad incerto potenziale di malignità | Neoplasia mucinosa di basso grado dell'appendice (LAMN) | Neoplasia ad incerto potenziale di malignità | Adenocarcinoma mucinoso invasivo                    |
| Invasione della parete appendicolare  | Adenocarcinoma                               | Adenocarcinoma invasivo                                 | Adenocarcinoma invasivo                      | Adenocarcinoma invasivo                             |

classificazioni proposte nel corso degli anni (Tabella 1a - 1b).

Tabella 1b. Classificazioni della neoplasia mucinosa peritoneale

| <u>Caratteristiche</u>   | <u>Ronnett et al<sup>30</sup>,<br/>1995</u> | <u>Misraji et al<sup>27</sup>,<br/>2003</u>                       | <u>Bradley et al<sup>31</sup>,<br/>2006</u>     | <u>World Health<br/>Organization<sup>29</sup>,<br/>2010</u> |
|--|---|---|---|---|
| Abbondante mucina contenente epitelio mucinoso con blanda complessità architettonica e citologia di basso grado  | Adenomucinosi peritoneale diffusa (DPAM)    | Coinvolgimento peritoneale da LAMN                                | Carcinoma mucinoso di basso grado del peritoneo | Carcinoma mucinoso di basso grado del peritoneo             |
| Abbondante mucina contenente epitelio mucinoso con blanda complessità architettonica e citologia di alto grado   | Adenomucinosi peritoneale diffusa (DPAM)    | Adenocarcinoma mucinoso ben differenziato                         | Carcinoma mucinoso di basso grado del peritoneo | Carcinoma mucinoso di alto grado del peritoneo              |
| Proliferazioni cellulari con caratteristiche architettoniche complesse e citologia di alto grado, con ghiandole cribriformi, ghiandole infiltranti e con o senza singole cellule | Carcinomatosi mucinosa peritoneale (PMCA)   | Adenocarcinoma mucinoso moderatamente o scarsamente differenziato | Carcinoma mucinoso di alto grado del peritoneo  | Carcinoma mucinoso di alto grado del peritoneo              |

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

È stata concordata la seguente definizione di PMP (96%): "Lo pseudomixoma peritonei rappresenta l’accumulo intraperitoneale di muco derivante da una neoplasia mucinosa e caratterizzato dal fenomeno della redistribuzione. Può includere ascite mucinosa, impianti peritoneali, “omental-cake” e coinvolgimento ovarico. Nella maggior parte dei casi deriva da una neoplasia appendicolare." È stato concordato, inoltre, dal 98% dei partecipanti che il PMP deve essere considerato una patologia maligna.

| <b>Tabella 2a. Classificazione PSOGI delle neoplasie epiteliali dell'appendice, esclusi i tumori a cellule calciformi</b>  |  |
|--|--|
| <b>Terminologia</b>  | <b>Caratteristiche istologiche</b>   |
| Adenoma tubulare, tubulovilloso o villosa, displasia di basso grado o di alto grado  | Adenoma che ricorda il tipo tradizionale del colon-retto, confinato alla mucosa, muscolaris mucosae intatta  |
| Polipo serrato con o senza displasia (basso grado o alto grado)  | Neoplasia serrata, confinata alla mucosa, muscolaris mucosae intatta   |
| Neoplasia mucinosa appendicolare di basso grado (LAMN) se l'atipia è di basso grado<br>Neoplasia mucinosa appendicolare di alto grado (HAMN) se l'atipia è di alto grado | Neoplasia mucinosa senza invasione infiltrativa, ma con una delle seguenti caratteristiche: <ul style="list-style-type: none"> <li>• perdita di integrità della muscolaris mucosae</li> <li>• fibrosi a livello della sottomucosa</li> <li>• crescita espansiva o simile a un diverticolo</li> <li>• presenza di mucina acellulare nella compagine della parete</li> <li>• crescita epiteliale ondulata o appiattita</li> <li>• rottura di appendice</li> <li>• mucina e/o cellule all'esterno dell'appendice</li> </ul> |
| Adenocarcinoma mucinoso — bene, moderatamente, scarsamente differenziato   | Neoplasia mucinosa con margine di invasione infiltrativo   |
| Adenocarcinoma (mucinoso) scarsamente differenziato con cellule ad anello con castone  | Neoplasia con cellule ad anello con castone ( $\leq 50\%$ delle cellule)   |
| Carcinoma (mucinoso) con cellule ad anello con castone   | Neoplasia con cellule ad anello con castone ( $> 50\%$ delle cellule)  |
| Adenocarcinoma — bene, moderatamente o scarsamente differenziato   | Adenocarcinoma non mucinoso simile al tradizionale cancro coloretale   |

| <b>Tabella 2b. Classificazione PSOGI dello Pseudomyxoma Peritonei (componente peritoneale)</b> |  |
|--|--|
| <b>Terminologia</b>  | <b>Caratteristiche istologiche</b>   |
| Mucina acellulare  | Mucina all'interno della cavità peritoneale senza cellule neoplastiche   |
| Carcinoma mucinoso di basso grado o DPAM (Adenomucinosi Peritoneale Disseminata)               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Componente epiteliale scarsa</li> <li>• Cellule incolonnate, raccolte in strutture ghiandolari o piccoli gruppi</li> <li>• Minima atipia citologica.</li> <li>• Mitosi sporadiche</li> <li>• L'invasione negli organi è generalmente di tipo "espansivo"</li> </ul> |

|  |   |
|--|---|
| Carcinoma mucinoso di alto grado o PMCA (Carcinomatosi Peritoneale Mucinoso)   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Relativamente più cellulare</li> <li>• Crescita cribriforme</li> <li>• Atipia citologica di alto grado</li> <li>• Numerose mitosi</li> <li>• L'invasione degli organi è di tipo "infiltrativo"</li> </ul>  |
| Carcinoma mucinoso di alto grado con cellule ad anello con castone o PMCA-S (Carcinomatosi Peritoneale Mucinoso con cellule ad anello con castone) | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Qualsiasi lesione con una componente di cellule ad anello con castone (cellule rotonde con mucina intracitoplasmatica che spinge il nucleo contro la membrana cellulare)</li> <li>• (Le cellule degeneranti all'interno dei pool di mucina che mimano le cellule ad anello con castone non devono essere considerate)</li> </ul> |

Per quanto riguarda la stadiazione, l'edizione 8 della classificazione TNM fornisce una dettagliata differenziazione del tumore appendicolare inserendo per la prima volta il LAMN (33) (Tabella 3).

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

## Profili Molecolari

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

## Trattamento

In passato lo pseudomyxoma peritonei veniva trattato mediante iterati debulking con risultati insoddisfacenti; la maggior parte dei pazienti recidivava con la conseguente necessità di eseguire interventi sempre impegnativi in considerazione delle aderenze e della distorsione dell'anatomia originale. Pazienti affetti da PMP sottoposti a debulking hanno riportato tassi di sopravvivenza a 5 anni del 6% circa associati ad un tasso di mortalità perioperatoria del 2.7% (38-39).

Come risultato del lavoro pionieristico di Sugarbaker, l'approccio combinato di citoriduzione chirurgica associata a HIPEC si è affermato nel corso degli ultimi decenni come trattamento di scelta del PMP (40-42).

La citoriduzione chirurgica, come codificato da Sugarbaker (43), ha lo scopo di rimuovere tutti gli impianti tumorali peritoneali visibili macroscopicamente. Tale tecnica consta di: exeresi del tumore primitivo, resezione degli organi interessati dagli impianti secondari, rimozione del peritoneo invaso da malattia (peritonectomia). La necessità di ottenere una citoriduzione completa o, nel caso non fosse possibile o, lasciare un residuo di malattia minimo (noduli di dimensioni inferiori a 2,5 mm (41)) deriva dal limitato potere di penetrazione dei farmaci chemioterapici attualmente in uso all'interno della neoplasia, dell'ordine di pochi millimetri.

L'infiltrazione tumorale dell'emidiaframma talvolta presente nei quadri di malattia avanzata può richiedere la resezione parziale dello stesso. In questi casi, la somministrazione di chemioterapia intrapleurica deve essere

preceduta dalla bonifica (asportazione) della pleura viscerale e parietale coinvolte. La pleurectomia ha l'obiettivo di rimuovere tutte le localizzazioni visibili della malattia; la chemioterapia ipertermica toraco-addominale o chemioterapica intraoracica (HITAC o HITOC), analogamente a quella intraperitoneale, ha l'obiettivo di eliminare la malattia microscopica residua che non può essere rimossa chirurgicamente (44).

Gli agenti chemioterapici utilizzati, il dosaggio, la temperatura o la durata della perfusione intraperitoneale non sono stati sottoposti a studi randomizzati, ma sono stati scelti in base alle sempre più approfondite conoscenze della farmacocinetica intraperitoneale degli agenti. I farmaci comunemente utilizzati sono attualmente la mitomicina C, il cisplatino, il 5-fluorouracile o una combinazione di questi, solitamente somministrati per 30-120 minuti (45).

|   |
|---|
| <b>QUESITO 5 GRADE:</b> <i>Nei pazienti affetti da Pseudomyxoma Peritonei resecabile, è indicata la citoriduzione associata a HIPEC piuttosto che il debulking chirurgico e la chemioterapia sistemica?</i>   |
| <b>RACCOMANDAZIONE:</b> Nei pazienti con pseudomyxoma peritonei, la citoriduzione chirurgica associata ad HIPEC può essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (46).   |
| <b>Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE</b>   |
| <b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b><br>Lo studio di McBride del 2013 (46) è una revisione sistematica con metanalisi di 15 studi osservazionali inerenti il trattamento dello pseudomyxoma peritonei mediante citoriduzione associata a chemioterapia intraperitoneale in diverse forme (EPIC, HIPEC, HIPEC + EPIC). La sopravvivenza mediana a 3,5,10 anni è risultata di 77.85%, 79.5% e 55.9% rispettivamente. Il tasso di complicanze mediano (calcolato su 14 studi) è stato del 40%. Il panel ritiene che, sebbene il tasso di complicanze non sia trascurabile, il beneficio dato dalla citoriduzione associata ad HIPEC risulta comunque superiore a quello dato da debulking reiterati. Sulla base di tali valutazioni e dell'esperienza sul campo, il Panel all'unanimità ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione di citoriduzione ed HIPEC nello pseudomyxoma peritonei resecabile. |
| <b>Implicazioni per le ricerche future:</b> ulteriori studi prospettici randomizzati di confronto su casistiche ampie ed omogenee si rendono necessari per confermare l'utilizzo di HIPEC in associazione a CRS in questo setting di pazienti.  |
| <b>Qualità delle Evidenze</b><br>La qualità delle evidenze è stata giudicata <b>BASSA</b> per i seguenti motivi: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Il RR viene calcolato sulla base della sopravvivenza globale riportata dagli autori (39% nel gruppo debulking, 69% nel gruppo HIPEC)</li> <li>- Limite di generalizzabilità dei risultati data l'assenza di un braccio di confronto. Tutti i pazienti inclusi nella revisione sistematica di McBride sono stati trattati con CRS e HIPEC.</li> </ul>  |
| <b>Qualità globale delle evidenze: BASSA</b>  |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b>   |

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I



**Quesito 6:** *Nei pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei sottoposti ad intervento chirurgico di citoriduzione associata a HIPEC è raccomandabile raggiungere un residuo di malattia nullo o minimo (< 2.5 mm)?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi nove studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

La completezza della citoriduzione è uno dei fattori prognostici più rilevanti; questa dipende anche dalla portata degli interventi precedenti dal momento che il "tumour entrapment" e la colonizzazione delle cicatrici chirurgiche riducono la possibilità di ottenere una citoriduzione completa (47).

L'importanza di eseguire una chirurgia ottimale in assenza di residuo di malattia emerge da molteplici studi retrospettivi monocentrici (38;48), ma ancor più dallo studio multicentrico pubblicato da Chua (42): l'analisi eseguita su 2298 pazienti ha dimostrato come la completezza della chirurgia sia all'analisi multivariata un fattore predittivo indipendente sia della sopravvivenza libera da malattia che di quella globale. Sono stati identificati quali ulteriori fattori predittivi di cattiva prognosi il pregresso trattamento chemioterapico, l'istotipo ad alto grado (PMCA), l'elevato PCI ed il riscontro di complicanze maggiori postoperatorie.

**Limiti:** lo studio di Chua è un registro retrospettivo, multicentrico (8 centri ad elevato volume, 8 centri con un numero di soggetti arruolati di 10-56), in cui i pazienti inclusi sono stati trattati in un lungo lasso di tempo (1993-2011). I trattamenti riportati risultano piuttosto eterogenei: il 60% dei pazienti è stato sottoposto ad HIPEC, il 29% ad HIPEC + EPIC, il 2% ad EPIC; i farmaci impiegati per la chemioterapia intraperitoneale sono stati Oxaliplatino 460 mg/mq o Mitomicina 10-12 mg/mq. Gli altri due studi sono di tipo retrospettivo, monocentrico; uno dei due si basa sul confronto tra 2 gruppi di pazienti trattati in periodi consecutivi, con differenti trattamenti (HIPEC ed EPIC), farmaci e relativi dosaggi (Mitomicina C 10-12 mg/mq o 35 mg/mq, Oxaliplatino 460 mg/mq o Cisplatino 50 mg/mq e Doxorubicina 15mg/mq).

**Bilancio beneficio/danno:** malgrado i limiti suddetti, lo studio di Chua risulta ad oggi quello con la maggiore numerosità campionaria sullo Pseudomyxoma peritonei di origine appendicolare mai pubblicato (2298 pazienti). Pazienti sottoposti ad una chirurgia di debulking riportano un tasso di sopravvivenza a 5 anni del 24% (in pazienti con CCR2 o CCR3) rispetto all'85% (pazienti CCR0) e all'80% (pazienti CCR1)

dei pazienti ottimamente citoridotti. Tale differenza è rimasta significativa anche quando stratificata per sottotipo istopatologico sull'analisi multivariata. Anche lo studio di Andreasson riporta una differenza statisticamente significativa tra i due gruppi con una sopravvivenza a 5 anni del 94% nei pazienti con residuo macroscopico nullo contro il 28% dei pazienti non sottoposti a chirurgia radicale.

Considerato quindi il beneficio prognostico della citoriduzione ottimale si ritiene comunque favorevole il bilancio rischio/beneficio e va considerata come obiettivo terapeutico precipuo.

| Qualità globale delle evidenze          | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione clinica |
|---|---|-------------------------------------|
| <b>Molto bassa</b>                      | Nei pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei sottoposti ad intervento chirurgico di citoriduzione associata a HIPEC il raggiungimento di un residuo di malattia nullo o minimo (<2.5 mm) può essere preso in considerazione in prima istanza (38;42;48). | <b>Condizionata a favore</b>        |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |   |                                     |

In caso di cistoadenoma mucinoso, adenoma serrato e/o polipo iperplastico dell'appendice, l'appendicectomia con asportazione completa della lesione risulta risolutiva (49-50).

Vi è poca letteratura basata sull'evidenza per quanto riguarda l'appropriata gestione e sorveglianza dei pazienti con neoplasie confinate all'appendice. La colonscopia va sempre eseguita al fine di escludere eventuali neoplasie coloretali sincrone.

In caso di riscontro di LAMN non perforata, l'appendicectomia con rimozione della malattia peritoneale riporta tassi di sviluppo di PMP dello 0%-52% con mediane di follow-up di 40-50 mesi (51-55). Normali livelli basali di CEA, Ca125 e Ca19.9 sono risultati legati ad un maggiore intervallo libero da malattia associato ad un significativo incremento della sopravvivenza globale e possono, quindi, giustificare un atteggiamento attendista (55). La politica di sorveglianza conduce, quindi, a posticipare il trattamento definitivo di una LAMN perforata mediante citoriduzione associata ad HIPEC, sebbene non vi siano evidenze di outcome differenti in caso di trattamento immediato o ritardato della patologia. Il coinvolgimento linfonodale è molto raro, riscontrato in un numero minimo di pazienti sottoposti ad emicolectomia destra (54).

Ai pazienti affetti da LAMN dovrebbe essere normalmente offerto un follow-up per escludere un successivo sviluppo di malattia peritoneale, che può presentarsi anche 10 anni o più dopo l'appendicectomia iniziale (54). Il rischio di manifestare un PMP è basso se non vi è evidenza di diffusione oltre l'appendice, ma è maggiore se la mucina acellulare si trova oltre la sierosa appendicolare ed ancora più elevato se sono presenti cellule epiteliali neoplastiche nella mucina extraappendicolare (56).

| Qualità globale delle evidenze         | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione clinica |
|--|---|-------------------------------------|
| <b>Moderata</b>                        | Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia con successiva diagnosi di LAMN non perforata la citoriduzione associata ad HIPEC non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (51-55).                        | <b>Condizionata a sfavore</b>       |
| <b>Bassa</b>                           | Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia, con successiva diagnosi di LAMN perforata o in presenza di mucina extra-appendicolare la citoriduzione associata ad HIPEC può essere presa in considerazione come opzione terapeutica (56). | <b>Condizionata a favore</b>        |
| <b>COI:nessun conflitto dichiarato</b> |   |                                     |

In caso di HAMN il trattamento risulta ugualmente dibattuto: questo tipo di neoplasia ha una forte tendenza alla diffusione peritoneale (50;57); in letteratura viene, inoltre, riportato un coinvolgimento linfonodale in più del 20% dei casi. Il coinvolgimento linfonodale risulta dipendere dalla differenziazione tumorale: adenopatie positive risultano presenti in quasi il 30% di pazienti con PMCA scarsamente differenziato a differenza del 5-6% presente in caso di tumori ben/moderatamente differenziati (58).

**Quesito 7: Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfoadenectomia del mesenterio con successiva diagnosi di HAMN è indicata la citoriduzione associata ad HIPEC?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Considerata la recente introduzione del termine HAMN nella classificazione delle neoplasie appendicolari e la sua rarità, questa patologia risulta ad oggi scarsamente caratterizzata in letteratura e non vi sono dati solidi inerenti il suo trattamento e successivo follow-up. Si potrebbe ipotizzare che le HAMN formino un gruppo intermedio tra le LAMN e gli adenocarcinomi mucinosi. Sebbene in un recente articolo tassi simili di co-

mutazioni di KRAS e GNAS siano risultati presenti in LAMN e HAMN, l'acquisizione di mutazioni TP53 e/o ATM ha distinto la maggior parte dei casi di HAMN, correlandolo ad uno stadio tumorale più avanzato e ad un fenotipo istologico più aggressivo (59). Fino a quando non saranno disponibili dati più solidi sembrerebbe appropriato trattarle come adenocarcinomi, specialmente in presenza di cellule neoplastiche al di fuori dell'appendice.

**Limiti:** non esistono al momento studi diretti inerenti trattamento e prognosi dell'HAMN

**Bilancio beneficio/danno:** in considerazione dell'assenza di dati validi e diretti inerenti l'HAMN e la verosimile maggior aggressività rispetto all'istotipo LAMN, si ritiene indicato trattare la patologia come un adenocarcinoma dell'appendice. Pertanto, in caso di invasione della sierosa appendicolare o mucina extra-appendicolare si ritiene indicato l'intervento di citoriduzione e HIPEC.

| Qualità globale delle evidenze | Raccomandazione clinica   | Forza della raccomandazione clinica |
|--------------------------------|---|-------------------------------------|
| Molto bassa                    | Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenterio con successiva diagnosi di HAMN non perforata la citoriduzione associata ad HIPEC non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (59).                          | Condizionata a sfavore              |
| Molto bassa                    | Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia con riscontro di HAMN perforata o presenza di mucina extra-appendicolare, un'adeguata linfadenectomia del mesenterio, la citoriduzione e l'HIPEC possono essere prese in considerazione come prima opzione terapeutica (59). | Condizionata a favore               |

**Quesito 8:** *Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenterio con successiva diagnosi di adenocarcinoma è indicata la citoriduzione associata ad HIPEC?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Una diagnosi di adenocarcinoma appendicolare necessita l'esecuzione dell'emicolectomia destra completa nel caso in cui non sia già stata eseguita simultaneamente all'asportazione dell'appendice; il razionale di ciò risiede nella necessità di dover eseguire un'adeguata linfadenectomia locoregionale. In letteratura è riportata una migliore sopravvivenza nei pazienti sottoposti ad emicolectomia destra rispetto alla sola

appendicectomia (60-61). Le evidenze suggeriscono che, nei pazienti con adenocarcinoma mucinoso perforato dell'appendice con conseguente diffusione peritoneale, non dovrebbe essere eseguita l'emicolecctomia destra se non come parte di una completa citoriduzione chirurgica associata a chemioterapia intraperitoneale (42;62). D'altro canto l'emicolecctomia destra è risultata avere un impatto negativo in termini di OS se non associata alla chemioterapia intraperitoneale, probabilmente per il fenomeno del "cellular entrapment" o intrappolamento cellulare se confrontata con pazienti trattati mediante appendicectomia o emicolecctomia destra e HIPEC (63). È stato dimostrato come una pregressa emicolecctomia destra influisca negativamente sull'esito dei tentativi di trattamento definitivo, presumibilmente per diffusione neoplastica e progressione nel piano extraperitoneale (62).

**Limiti:** non esistono studi randomizzati che valutino il reale impatto dell'HIPEC in associazione alla chirurgia citoriduttiva ottimale nel trattamento del PMP. Lo studio multicentrico di Chua ha numerosi bias: lungo lasso di tempo di trattamento dei pazienti, eterogeneità del volume di interventi dei centri partecipanti, eterogeneità dei farmaci utilizzati per la chemioterapia intraperitoneale.

**Bilancio beneficio/danno:** In considerazione degli ottimi risultati in termini di OS e DFS in presenza di malattia peritoneale da adenocarcinoma dell'appendice si ritiene tale approccio combinato il trattamento di scelta dello pseudomyxoma peritonei.

| Qualità globale delle evidenze         | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| Molto bassa                            | Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfoadenectomia del mesenterio con successiva diagnosi di adenocarcinoma non perforato la citoriduzione associata a HIPEC non dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica (42;62-63).                           | Condizionata a sfavore              |
| Molto bassa                            | Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia con riscontro di adenocarcinoma perforato o presenza di mucina extra-appendicolare, un'adeguata linfoadenectomia del mesenterio, la citoriduzione e l'HIPEC possono essere prese in considerazione come prima opzione terapeutica (42;62-63). | Condizionata a favore               |
| <b>COI:Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                                     |

### **Trattamento Sistemico**

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

Per quanto concerne la chemioterapia perioperatoria in pazienti con diagnosi di PMP di basso grado trattati mediante citoriduzione e HIPEC, in letteratura non è riportato alcun vantaggio né in termini di OS né di DFS<sup>64</sup>; alcuni lavori, inclusa una review su ampia casistica, identificano la CTs preoperatoria quale variabile con impatto prognostico negativo nei pazienti successivamente sottoposti a CRS associata a HIPEC (42;48;65-66). Le spiegazioni potrebbero essere molteplici: verosimilmente si tratta di un subset di pazienti a prognosi peggiore, la cui prestazione clinica può risultare ridotta a causa della chemioterapia stessa, il tempo trascorso dalla diagnosi all'intervento è maggiore nei pazienti sottoposti a trattamento neoadiuvante con un conseguente possibile incremento del carico tumorale e la chemioterapia stessa può giocare un ruolo nella selezione di cloni resistenti.

Anche considerando nello specifico il PMP di alto grado, la letteratura non descrive vantaggi in termini di OS e PFS nei pazienti chemiotrattati (64;67-71), riportando addirittura in alcuni studi risultati peggiori in termini di outcome (42;72-73). Un solo studio retrospettivo riporta in un piccolo sottogruppo di 18 pazienti con PMP di alto grado con cellule ad anello con castone un beneficio sia in termini di sopravvivenza globale che libera da malattia dato dal trattamento sistemico neoadiuvante seguito da citoriduzione e HIPEC; limite di tale studio, oltre al lungo lasso di tempo in cui i pazienti sono stati trattati è l'eterogeneità dei regimi chemioterapici utilizzati (69).

Complessivamente, le evidenze disponibili riguardanti l'uso della chemioterapia neoadiuvante nel trattamento della PMP sono di qualità da bassa a moderata; tutti gli studi disponibili sulla terapia sistemica nel PMP sono retrospettivi e generalmente limitati alla malattia non citoriducibile con intento radicale. Alcuni di questi studi non hanno analizzato solo il trattamento neoadiuvante, ma il trattamento perioperatorio

nel suo complesso(64;74-75). Non vi sono studi prospettici o retrospettivi che giustifichino l'utilizzo della CTs in adiuvante dopo trattamento del PMP, fatta eccezione per uno studio che riporta benefici nelle neoplasie appendicolari mucinose e non (76) e qualche sporadico case-report su pazienti con PMP di alto grado(64;73).

**Quesito 9: *In pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei non candidabili a citoriduzione +/- HIPEC per condizioni generali e/o estensione della malattia, la chemioterapia sistemica può essere indicata?***

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi 6 studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nei pazienti con malattia di alto grado (PMCA) non passibili di citoriduzione chirurgica associata a HIPEC può esservi un minimo vantaggio rispetto alla migliore terapia di supporto, seppur con livelli di evidenza decisamente bassi: non esistono, infatti, studi randomizzati controllati a riguardo e la maggior parte dei dati pubblicati fa riferimento a studi di tipo retrospettivo, monocentrici, con un'importante eterogeneità in termini di regimi chemioterapici utilizzati e criteri di inclusione dei pazienti. Per analogia ai tumori coloretali vengono comunemente utilizzati trattamenti a base di fluoropirimidina, fluorouracile o capecitabina o l'approccio combinato con oxaliplatino o irinotecan (77).

Pazienti non candidabili a chirurgia sottoposti a chemioterapia sistemica a base di 5-fluorouracile associato ad oxaliplatino hanno riportato un ORR del 20% con mediane di sopravvivenza globale e libera da malattia rispettivamente di 26 e 8 mesi (78). L'associazione di capecitabina e mitomicina C in uno studio di fase II eseguito su 40 pazienti ha riportato nel 38% dei casi un beneficio clinico in termini di riduzione del muco o di stabilità di malattia in pazienti precedentemente in progressione, con una sopravvivenza globale a 2 anni del 61% (79). Un ulteriore studio retrospettivo monocentrico ha riportato un ORR del 56%: i trattamenti chemioterapici utilizzati sono stati, però, molteplici tra cui il 5-fluorouracile quale singolo agente o in associazione a derivati del platino, agenti biologici associati o meno alla chemioterapia (77).

L'aggiunta di farmaci anti-VEGF alla chemioterapia sistemica standard ha riportato un ORR dell'87% con un incremento della sopravvivenza libera da malattia e di quella globale rispettivamente di 5 e 34 mesi (80).

Per contro, la CTs non è raccomandata nei pazienti affetti da DPAM (adenomucinosi peritoneale disseminata), anche se in funzione di palliazione, in quanto non è stato dimostrato da nessuno studio un vantaggio significativo in termini di outcome rispetto alla migliore terapia di supporto(76;81). Lo studio retrospettivo condotto da Asare ha mostrato persino una sopravvivenza globale peggiore nei pazienti trattati con chemioterapia palliativa rispetto ai pazienti non trattati (76).

**Limiti:** gli studi attualmente a disposizione sono retrospettivi, con un numero di pazienti ridotto ed arruolati in intervalli di tempo molto lunghi; i trattamenti chemioterapici valutati risultano molto eterogenei, così come le analisi statistiche e i criteri di selezione. L'ORR (che viene definito in modalità differenti nei diversi studi) si basa sulla valutazione della risposta radiologica secondo i criteri RECIST che, come da dati pubblicati, non sempre risultano facilmente applicabili in malattie multifocali quali la carcinosi peritoneale e con istotipo mucinoso.

**Bilancio beneficio/danno:** malgrado i limiti suddetti, i risultati riportati identificano la chemioterapia sistemica quale possibile opzione terapeutica nello pseudomyxoma peritonei di alto grado non candidabile a citoriduzione associata a HIPEC.

| Qualità globale delle evidenze         | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione clinica |
|--|--|-------------------------------------|
| <b>Molto bassa</b>                     | In pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei non candidabili a citoriduzione +/- HIPEC per condizioni generali e/o estensione della malattia, la chemioterapia sistemica può essere presa in considerazione prima come opzione terapeutica(76-81). | <b>Condizionata a favore</b>        |
| <b>COI:nessun conflitto dichiarato</b> |  |                                     |

### Follow - up

La strategia di follow-up è importante, sebbene si tratti spesso di una patologia di basso grado, per diagnosticare tempestivamente eventuali recidive. Appare ragionevole, in considerazione della possibile comparsa di recidiva anche a distanza di molti anni (54), di organizzarlo come esposto di seguito:



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

## Bibliografia

1. Weaver CH. Mucocele of appendix with pseudomucinous degeneration. *The American Journal of Surgery* 1937;36(2):523-6.
2. Werth R. Klinische und anatomische Untersuchungen zur Lehre von den Bauchgeschwulsten und der Laparatomie. Pseudomyxoma peritonei. *Arch Gynecol Obstet.* 1884;24:100-118.
3. Esquivel J, Sugarbaker PH. Clinical presentation of the Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Br J Surg.* 2000;87(10):1414-8.
4. Smeenk RM, van Velthuysen ML, Verwaal VJ, et al. Appendiceal neoplasms and pseudomyxoma peritonei: a population based study. *Eur J Surg Oncol* 2008;34(2):196-201.
5. Sugarbaker PH. Pseudomyxoma peritonei. A cancer whose biology is characterized by a redistribution phenomenon. *Ann Surg* 1994;219(2):109-11.
6. Sugarbaker PH. Management of an inguinal hernia in patients with pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2017;43(6):1083-1087. (In eng).
7. Rezkalla MA, Peterson KG, Ryan JJ. Pseudomyxoma peritonei: a case of mucinous adenocarcinoma of the appendix presenting as inguinal hernia. *S D Med* 2006;59(2):54-7.
8. Young RH. Pseudomyxoma peritonei and selected other aspects of the spread of appendiceal neoplasms. *Semin Diagn Pathol* 2004;21(2):134-50.
9. Yoshida R, Yoshioka K, Yoshitaka H, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal cancer with metastasis to the stomach: report of a case. *Surg Today* 2002;32(6):547-50.
10. Ghosh RK, Somasundaram M, Ravakhah K, Hassan C. Pseudomyxoma peritonei with intrathoracic extension: a rare disease with rarer presentation from low-grade mucinous adenocarcinoma of the appendix. *BMJ Case Rep.* 2016;2016 Fujisaki S ea. [A case of pleural extension of mucinous tumor with pseudomyxoma peritonei]. *Gan To Kagaku Ryoho.* 2011;38(12):2517-9.
11. Geisinger KR, Levine EA, Shen P, et al. Pleuropulmonary involvement in pseudomyxoma peritonei: morphologic assessment and literature review. *Am J Clin Pathol.* 2007;127(1):135-43.
12. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Pseudomyxoma peritonei. *Cancer Treat Rev* 2007;33(2):138-45.
13. Kusamura S, Hutanu I, Baratti D, et al. Circulating tumor markers: predictors of incomplete cytoreduction and powerful determinants of outcome in pseudomyxoma peritonei. *J Surg Oncol.* 2013;108(1):1-8.
14. Koh JL, Liauw W, Chua T, et al. Carbohydrate antigen 19-9 (CA 19-9) is an independent prognostic indicator in pseudomyxoma peritonei post cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Gastrointest Oncol* 2013;4(2):173-81.
15. Taflampas P, Dayal S, Chandrakumaran K, et al. Pre-operative tumour marker status predicts recurrence and survival after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for appendiceal Pseudomyxoma Peritonei: Analysis of 519 patients. *Eur J Surg Oncol* 2014;40(5):515-20.
16. Canbay E, Ishibashi H, Sako S, et al. Preoperative carcinoembryonic antigen level predicts prognosis in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg* 2013;37(6):1271-6.

17. Kozman MA, Fisher OM, Rebolledo BJ, et al. CA 19-9 to peritoneal carcinomatosis index (PCI) ratio is prognostic in patients with epithelial appendiceal mucinous neoplasms and peritoneal dissemination undergoing cytoreduction surgery and intraperitoneal chemotherapy: A retrospective cohort study. *Eur J Surg Oncol*. 2017;43(12):2299-2307.
18. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Prognostic value of circulating tumor markers in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(8):2300-8.
19. Alexander-Sefre F, Chandrakumaran K, Banerjee S, Sexton R, Thomas JM, Moran B. Elevated tumour markers prior to complete tumour removal in patients with pseudomyxoma peritonei predict early recurrence. *Colorectal Dis*. 2005;7(4):382-6.
20. Nummela P, Leinonen H, Järvinen P, et al. Expression of CEA, CA19-9, CA125, and EpCAM in pseudomyxoma peritonei. *Hum Pathol* 2016;54:47-54.
21. Menassel B, Duclos A, Passot G, et al. Preoperative CT and MRI prediction of non-resectability in patients treated for pseudomyxoma peritonei from mucinous appendiceal neoplasms. *Eur J Surg Oncol* 2016;42(4):558-66.
22. Bouquot M, Dohan A, Gayat E, et al. Prediction of Resectability in Pseudomyxoma Peritonei with a New CT Score. *Ann Surg Oncol* 2018;25(3):694-701.
23. Passot G, Glehen O, Pellet O, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol* 2010;36(3):315-23. (In eng).
24. Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. FDG-PET/ceCT is useful to predict recurrence of Pseudomyxoma peritonei. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2016;43(9):1630-7.
25. Carr NJ, Sobin LH. Epithelial noncarcinoid tumors and tumor-like lesions of the appendix. *Cancer* 1995;76(11):2383-4.
26. Misdraji J, Yantiss RK, Graeme-Cook FM, Balis UJ, Young RH. Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases. *Am J Surg Pathol* 2003;27(8):1089-103.
27. Pai RK, Longacre TA. Pseudomyxoma peritonei syndrome: classification of appendiceal mucinous tumours. *Cancer Treat Res* 2007;134:71-107.
28. Carr NJ, Sobin LH. Adenocarcinoma of the appendix. In Bosman FT, Carneiro F, Hruban RH, et al, eds. *WHO Classification of Tumors of the Digestive System*. Lyon: IARC, 2010:122-5 ed.
29. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol*. 1995;19(12):1390-408.
30. Bradley RF, Stewart JH, Russell GB, et al. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin: a clinicopathologic analysis of 101 patients uniformly treated at a single institution, with literature review. *Am J Surg Pathol*. 2006;30(5):551-9.
31. Ronnett BM, Yan H, Kurman RJ, et al. Patients with pseudomyxoma peritonei associated with disseminated peritoneal adenomucinosis have a significantly more favorable prognosis than patients with peritoneal mucinous carcinomatosis. *Cancer* 2001;92(1):85-91.
32. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind C. (Union for International Cancer Control) *TNM Classification of malignant tumours*. 8th ed. Oxford: John Wiley Sons, 2017.
33. Noguchi R, Yano H, Gohda Y, et al. Molecular profiles of high-grade and low-grade pseudomyxoma peritonei. *Cancer Med* 2015;4(12):1809-16.
34. Pietrantonio F, Perrone F, Mennitto A, et al. Toward the molecular dissection of peritoneal pseudomyxoma. *Ann Oncol* 2016;27(11):2097-2103.
35. Nummela P, Saarinen L, Thiel A, et al. Genomic profile of pseudomyxoma peritonei analyzed using next-generation sequencing and immunohistochemistry. *Int J Cancer* 2015;136(5):E282-9.
36. Saarinen L, Nummela P, Thiel A, et al. Multiple components of PKA and TGF- $\beta$  pathways are mutated in pseudomyxoma peritonei. *PLoS One* 2017;12(4):e0174898.
37. Andréasson H, Graf W, Nygren P, Glimelius B, Mahteme H. Outcome differences between debulking surgery and cytoreductive surgery in patients with Pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2012;38(10):962-8.
38. Järvinen P, Ristimäki A, Kantonen J, et al. Comparison of serial debulking and cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Int J Colorectal Dis* 2014;29(8):999-1007.
39. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Tumori* 2001;87(4):S3-5.
40. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98(4):277-82.
41. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30(20):2449-56.
42. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221(1):29-42.

43. Kawaguchi Y, Hanaoka J, Ohshio Y, et al. Patient Survival after Surgical Management in Intrathoracic Pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2019;26(1):238-243.
44. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol* 2007;14(2):484-92.
45. McBride K, McFadden D, Osler T. Improved survival of patients with pseudomyxoma peritonei receiving intraperitoneal chemotherapy with cytoreductive surgery: a systematic review and meta-analysis. *J Surg Res* 2013;183(1):246-52.
46. Spiliotis J, Efstathiou E, Halkia E, Vaxevanidou A, Datsis A, Sugarbaker P. The influence of tumor cell entrapment phenomenon on the natural history of Pseudomyxoma peritonei syndrome. *Hepatogastroenterology* 2012;59(115):705-8.
47. Robella M, Vaira M, Marsanic P, et al. Treatment of pseudomyxoma peritonei with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC): a single center experience. *Minerva Chir* 2013;68(6):569-77.
48. Lee WS, Choi ST, Lee JN, Kim KK, Park YH, Baek JH. A retrospective clinicopathological analysis of appendiceal tumors from 3,744 appendectomies: a single-institution study. *Int J Colorectal Dis* 2011;26(5):617-21.
49. Murphy EM, Farquharson SM, Moran BJ. Management of an unexpected appendiceal neoplasm. *Br J Surg* 2006;93(7):783-92.
50. McDonald JR, O'Dwyer ST, Rout S, et al. Classification of and cytoreductive surgery for low-grade appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg* 2012;99(7):987-92.
51. Guaglio M, Sinukumar S, Kusamura S, et al. Clinical Surveillance After Macroscopically Complete Surgery for Low-Grade Appendiceal Mucinous Neoplasms (LAMN) with or Without Limited Peritoneal Spread: Long-Term Results in a Prospective Series. *Ann Surg Oncol* 2018;25(4):878-884.
52. Foster JM, Sleightholm RL, Wahlmeier S, Loggie B, Sharma P, Patel A. Early identification of DPAM in at-risk low-grade appendiceal mucinous neoplasm patients: a new approach to surveillance for peritoneal metastasis. *World J Surg Oncol* 2016;14(1):243.
53. Honoré C, Caruso F, Dartigues P, et al. Strategies for Preventing Pseudomyxoma Peritonei After Resection of a Mucinous Neoplasm of the Appendix. *Anticancer Res* 2015;35(9):4943-7.
54. Fournier K, Rafeeq S, Taggart M, et al. Low-grade Appendiceal Mucinous Neoplasm of Uncertain Malignant Potential (LAMN-UMP): Prognostic Factors and Implications for Treatment and Follow-up. *Ann Surg Oncol* 2017;24(1):187-193.
55. Yantiss RK, Shia J, Klimstra DS, Hahn HP, Odze RD, Misraji J. Prognostic significance of localized extra-appendiceal mucin deposition in appendiceal mucinous neoplasms. *Am J Surg Pathol* 2009;33(2):248-55.
56. Mehta A, Mittal R, Chandrakumaran K, et al. Peritoneal Involvement Is More Common Than Nodal Involvement in Patients With High-Grade Appendix Tumors Who Are Undergoing Prophylactic Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Dis Colon Rectum* 2017;60(11):1155-1161. (
57. Sugarbaker PH. When and When Not to Perform a Right Colon Resection with Mucinous Appendiceal Neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2017;24(3):729-732.
58. Liao X, Vavinskaya V, Sun K, et al. Mutation profile of high-grade appendiceal mucinous neoplasm. *Histopathology* 2020;76(3):461-469.
59. Nitecki SS, Wolff BG, Schlinkert R, Sarr MG. The natural history of surgically treated primary adenocarcinoma of the appendix. *Ann Surg* 1994;219(1):51-7.
60. Lo NS, Sarr MG. Mucinous cystadenocarcinoma of the appendix. The controversy persists: a review. *Hepatogastroenterology* 2003;50(50):432-7.
61. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004;91(3):304-11.
62. González-Moreno S, Brun E, Sugarbaker PH. Lymph node metastasis in epithelial malignancies of the appendix with peritoneal dissemination does not reduce survival in patients treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2005;12(1):72-80.
63. Blackham AU, Swett K, Eng C, et al. Perioperative systemic chemotherapy for appendiceal mucinous carcinoma peritonei treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2014;109(7):740-5.
64. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Cabras AD, Laterza B, Deraco M. Pseudomyxoma peritonei: biological features are the dominant prognostic determinants after complete cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2009;249(2):243-9.
65. Vaira M, Cioppa T, DE Marco G, et al. Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. *In Vivo* 2009;23(4):639-44.
66. Raghav KP, Shetty AV, Kazmi SM, et al. Impact of molecular alterations and targeted therapy in appendiceal adenocarcinomas. *Oncologist* 2013;18(12):1270-7.

67. and HIPEC for Carcinomatosis from Appendix Cancer: Impact on Perioperative Outcomes and Short-Term Survival. *Gastroenterol Res Pract* 2012;2012:163284.
68. Milovanov V, Sardi A, Ledakis P, et al. Systemic chemotherapy (SC) before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (CRS/HIPEC) in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin (PMCA). *Eur J Surg Oncol* 2015;41(5):707-12.
69. Turner KM, Hanna NN, Zhu Y, et al. Assessment of neoadjuvant chemotherapy on operative parameters and outcome in patients with peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer. *Ann Surg Oncol* 2013;20(4):1068-73.
70. Van Sweringen HL, Hanseman DJ, Ahmad SA, Edwards MJ, Sussman JJ. Predictors of survival in patients with high-grade peritoneal metastases undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surgery* 2012;152(4):617-24; discussion 624-5.
71. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2008;15(2):526-34.
72. Cummins KA, Russell GB, Votanopoulos KI, Shen P, Stewart JH, Levine EA. Peritoneal dissemination from high-grade appendiceal cancer treated with cytoreductive surgery (CRS) and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *J Gastrointest Oncol* 2016;7(1):3-9.
73. Spiliotis J, Kopanakis N, Efstathiou E, et al. Perioperative systemic chemotherapy for peritoneal mucinous appendiceal carcinomas treated with cytoreductive surgery & HIPEC. *J BUON* 2017;22(3):783-789.
74. Raghav KP, Shetty A, Kazmi S, et al. Impact of molecular alterations and targeted therapy in appendiceal adenocarcinomas. *Oncologist* 2013;18(12):1270-7.
75. Asare EA, Compton CC, Hanna NN, et al. The impact of stage, grade, and mucinous histology on the efficacy of systemic chemotherapy in adenocarcinomas of the appendix: Analysis of the National Cancer Data Base. *Cancer* 2016;122(2):213-21.
76. Lieu CH, Lambert LA, Wolff RA, et al. Systemic chemotherapy and surgical cytoreduction for poorly differentiated and signet ring cell adenocarcinomas of the appendix. *Ann Oncol* 2012;23(3):652-8.
77. Shapiro JF, Chase JL, Wolff RA, et al. Modern systemic chemotherapy in surgically unresectable neoplasms of appendiceal origin: a single-institution experience. *Cancer* 2010;116(2):316-22.
78. Pietrantonio F, Maggi C, Fanetti G, et al. FOLFOX-4 chemotherapy for patients with unresectable or relapsed peritoneal pseudomyxoma. *Oncologist* 2014;19(8):845-50.
79. Farquharson AL, Pranesh N, Witham G, et al. A phase II study evaluating the use of concurrent mitomycin C and capecitabine in patients with advanced unresectable pseudomyxoma peritonei. *Br J Cancer* 2008;99(4):591-6.
80. Choe JH, Overman MJ, Fournier KF, et al. Improved Survival with Anti-VEGF Therapy in the Treatment of Unresectable Appendiceal Epithelial Neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2015;22(8):2578-84.

## 8. Mesotelioma peritoneale

### Introduzione

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

### Epidemiologia

Il MPe rappresenta il 7-30% di tutti i mesoteliomi (2). Negli U.S. l'incidenza di MPe aggiustata per età è di 1.2 e 0.8 per 1.000.000 di abitanti/anno rispettivamente nei maschi nelle femmine (3). In Europa, l'incidenza di MPe grezza basata sul database RARECARE per entrambi i generi è di 1,3 casi per 1.000.000 di abitanti

all'anno (4). In Italia, l'incidenza di MPe, secondo i dati riferiti per il 2008, è di 2,6 e 1,2 per 1.000.000 abitanti/anno rispettivamente nei maschi e nelle femmine, con ampie variazioni all'interno del paese, con picchi di incidenza negli uomini di 5,5/1.000.000, nelle aree del porto di Genova e Casale Monferrato (4). La malattia probabilmente ha già raggiunto il picco di incidenza negli US. In UK, Europa e in Australia il picco è stato probabilmente raggiunto attualmente (5).

Si stima che il 58% degli uomini e solo il 20% delle donne con MPe abbia avuto una precedente esposizione all'amianto (6). Dal momento che nessuna esposizione all'amianto è documentata in circa il 20-40% dei MPe, è evidente che altri fattori possono esserne causa tra cui il Simian Virus 40 (SV40) e una suscettibilità genetica, con un modello autosomico dominante (7-8).

Molti studi osservazionali e randomizzati con l'uso di TC torace in protocolli di screening polmonare sono stati eseguiti in lavoratori esposti all'amianto come I-ELCAP (9), National Lung Screening Trial (NLST) (10) e ITALUNG (11). Tuttavia, nonostante la correlazione epidemiologica con l'esposizione all'amianto, non sono stati mai proposti programmi o protocolli di screening per la diagnosi precoce di MPe. E' pertanto auspicabile che in futuro, i programmi di screening per individui con esposizione ambientale e o professionale all'amianto, possano consentire di diagnosticare precocemente in MPe mediante l'integrazione di esami specifici come l'ecografia dell'addome e i marcatori tumorali circolanti (Mesotelina e CA125).

### **Inquadramento Diagnostico:**

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

### **Mesotelioma Peritoneale Localizzato:**

Il *Tumore adenomatoide* è una lesione asintomatica solitaria che spesso coinvolge il peritoneo della regione genitale nelle donne di età riproduttiva.

Il *Tumore fibroso solitario* colpisce principalmente gli uomini nella loro sesta decade. Entrambi molto improbabilmente si ripresentano dopo la semplice escissione (12-13).

### **Mesotelioma Peritoneale Diffuso:**

#### ***Border-line:***

- il **MCPM** forma molteplici cisti a pareti sottili di dimensioni variabili che coinvolgono principalmente la pelvi, ma spesso si diffondono in tutta la cavità addominale. All'esame macroscopico, le cisti sono separate da setti fibrosi / adiposi e allineate da singoli strati di cellule appiattite a cuboidali con poca atipia.
- il **WDPPM** è caratterizzato da molteplici piccoli noduli e, a livello microscopico, da strutture papillari ben sviluppate con nucleo fibrovascolare. Le papille sono coperte da blande cellule cuboidali. Mitosi e atipie sono raramente presenti.

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

#### ***Maligno:***

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

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

**Elementi di Anatomia Patologica:** In considerazione della rarità della patologia, nei casi di mesotelioma peritoneale, l'esecuzione dell'esame istologico eseguito presso un centro di riferimento con patologo esperto dovrebbe essere presa in considerazione in prima istanza. Qualora eseguito presso altro centro una second opinion andrebbe comunque eseguita da un patologo esperto. Secondo il consenso dei patologi esperti del International Mesothelioma Interest Group 2017 (19) la diagnosi di DMPM deve sempre essere basata su una biopsia adeguata nel contesto di risultati clinici, radiologici e chirurgici appropriati. La citologia gioca ancora un ruolo limitato nella diagnosi primaria, nonostante la maggiore accuratezza delle tecniche immunoistochimiche e ultrastrutturali. Gli obiettivi del work-up patologico sono:

- Separazione proliferazioni mesoteliali benigne da maligne
- Differenziazione del DMPM da altre neoplasie peritoneali metastatiche o primarie
- Definizione della sotto-variante istologica e altri determinanti prognostici rilevanti

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

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

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

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

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

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

Il ruolo del fluorodesossiglucosio ( $^{18}\text{F}$ -FDG) – PET è stato recentemente testato. Nel DMPM, sensibilità, specificità e accuratezza sono rispettivamente del 86%, 89% e 87%. Le forme borderline presentano SUV inferiore. La PET-TC ha inoltre un importante ruolo nell'identificazione di metastasi a distanza ed in particolare linfonodali (24).

La biopsia percutanea guidata dall'imaging è possibile nelle presentazioni con masse o ispessimenti. La laparoscopia diagnostica è tuttavia la metodica raccomandata in quanto oltre a garantire il prelievo di una consistente quantità di tessuto ai fini diagnostici è un valido strumento per valutare l'estensione della malattia peritoneale e la fattibilità della chirurgia citoreducente (25) con sensibilità, specificità, valore predittivo positivo, valore predittivo negativo e accuratezza rispettivamente del 100%, 75%, 97%, 100% e 96,9%.

### **Trattamento integrato del Mesotelioma Peritoneale (MP)**

Storicamente, il MPE è stato trattato con finalità palliative mediante debulking e/o chemioterapia sistemica / intraperitoneale per varianti maligne con sopravvivenze mediane di circa 12 mesi. Negli ultimi 2 decenni l'approccio al MPE è radicalmente cambiato con l'utilizzo di CRS + HIPEC (26-31).



### *Chirurgia Citoriduttiva*

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

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

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

### ***Chemioterapia Intraperitoneale (IPCP)***

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

bidirezionale adiuvante con pemetrexed intraperitoneale combinato con cisplatino per via endovenosa è stato sviluppato presso il Washington Cancer Institute (39).

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

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

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

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

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

Nella selezione dei pazienti, l'estensione della malattia basata su elementi clinico-patologici riveste un ruolo importante<sup>45</sup> così come l'integrazione delle variabili biologiche (57).

Dal punto di vista clinico si possono distinguere quattro gruppi di pazienti (58) con 4 conseguenti indicazioni terapeutiche:

1. Pazienti con DMPM limitato al peritoneo suscettibile di resezione completa, clinicamente idonei per la chirurgia addominale maggiore: il trattamento di CRS HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (Quesito 10 GRADE);
2. I pazienti con DMPM metastatico/ o non resecabile/ o con uno stato generale che non consente un intervento chirurgico addominale maggiore e/o intervento richiesto esteso e pertanto con un rischio maggiore di morbilità postoperatoria l'associazione pemetrexed e cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (26-31) (Quesito 11);
3. I pazienti con DMPM confinati nel peritoneo resecabile ma con indice proliferativo alto (Ki67>9) ed il PCI>17: il trattamento CRS / HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica dopo sCT ed in caso di risposta terapeutica importante;
4. I pazienti con Mesotelioma Borderline MCPM e WDPPM: il trattamento di CRS HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (Quesito 12).

**Quesito 10 GRADE:** *Nei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale diffuso maligno epitelioide, qualora siano rispettati i criteri di operabilità e reseccabilità, il trattamento citoriduttivo ed HIPEC è indicato rispetto alla chemioterapia sistemica?*

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

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

L'efficacia del trattamento combinato tra Citoriduzione Chirurgica (CRS) e Chemio Ipertermia Intra Peritoneale (HIPEC), nei pazienti con Mesotelioma Peritoneale, emerge in numerosi lavori riportati in letteratura. Contrariamente i risultati offerti dalla chemioterapia con agenti convenzionali (pemetrexed, cisplatino) sono estremamente deludenti (mediana di OS < di 8-10 mesi). Helm 2015 (59) in una review sistematica in cui ha selezionato 20 studi osservazionali, ha analizzato complessivamente 1.047 pazienti affetti da Mesotelioma Peritoneale con PCI mediano di 19. Un intervento ottimale di CRS (CC-0/1) + HIPEC è stata eseguito nel 67% dei pazienti. La sopravvivenza globale a 1, 3 e 5 anni è stata rispettivamente di 84, 59 e 42% che risulta notevolmente superiore ai dati storici con trattamento tradizionale. Deraco 2006 (60) hanno riportato, in una casistica monocentrica, una sopravvivenza globale e libera da progressione a 5 anni rispettivamente del 57% e 31%. La morbilità grado 3 postoperatoria è stata del 15% in assenza di mortalità correlata con l'intervento mentre la tossicità conseguente al trattamento chemioipertermico è risultata essere del 12%. Radicalità chirurgica, performance status e conta mitotica sono risultate variabili statisticamente correlate con i risultati. In una ulteriore esperienza monocentrica riportata da Robella 2014 (61) la sopravvivenza globale a 1 e 5 anni è risultata essere rispettivamente del 63% e del 44% con un tasso di morbilità complessivo del 35,7% associato a una mortalità perioperatoria del 7,1%. Riguardo la qualità della vita dopo trattamento di CRS HIPEC, bisogna tenere conto della potenziale elevata morbilità correlata con la complessità dell'atto chirurgico. Nell'esperienza di Piso 2009 (62), anche se i dati pubblicati mostrano una compromissione della qualità della vita postoperatoria a 3 mesi dopo l'intervento vi è successivamente un miglioramento su 6-12 mesi a livelli superiori rispetto al basale. Le evidenze dei risultati relative alla sopravvivenza e qualità di vita nonostante la frequenza degli eventi avversi ha consentito al panel di giudicare all'unanimità favorevole il bilancio tra benefici e rischi derivante dall'esecuzione di CRS e HIPEC.

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

**Qualità delle Evidenze**

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

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

**COI: nessun conflitto dichiarato**

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

**Quesito 11:** *Nei pazienti (gruppo 1) con DMPM metastatico/ o non resecabile/ o con uno stato generale che non consente un intervento chirurgico addominale maggiore e/o intervento richiesto esteso e pertanto con un rischio maggiore di morbidità postoperatoria, l'associazione pemetrexed e cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi sei studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

A causa della sua rarità e delle difficoltà intrinseche della valutazione radiologica, pochi studi di sCT sono stati condotti in DMPM. Nel programma di espansione del trattamento prima riservato ai soli casi di MPI, 109 pazienti con DMPM sono stati trattati con sCT contenente pemetrexed. La risposta globale nei pazienti trattati con combinazione di cisplatino / carboplatino e pemetrexed sono stati più alti del solo pemetrexed (24,1% versus 12,5%). La sopravvivenza a un anno era del 57,4% contro il 41,5% rispettivamente nei due gruppi<sup>26</sup>. L'attività del pemetrexed in DMPM è stata osservata in due programmi di accesso espanso (EAP) che hanno consentito l'accesso al pemetrexed per pazienti eleggibili (27-28).

In uno studio di fase II in cui 20 pazienti non pretrattati sono stati sottoposti a sei cicli di sCT con pemetrexed (500 mg / m<sup>2</sup> al giorno 8) più gemcitabina (1.250 mg / m<sup>2</sup> nei giorni 1 e 8). La risposta globale è stata del 15%, il tempo mediano alla progressione della malattia è stato di 10,4 mesi e la sopravvivenza mediana complessiva di 26,8 mesi. Tuttavia, la tossicità di questo trattamento è stata significativa, inclusa una morte correlata al trattamento (29).

Pochi sono i dati disponibili riguardo l'integrazione della sCT con i più attuali trattamenti come CRS HIPEC. E' stata osservata solo una debole correlazione tra l'uso di platino + pemetrexed e una migliore sopravvivenza (30). In uno altro studio la sCT preoperatoria è stata associata a una sopravvivenza peggiore (HR = 2,30, IC 95% = 1,07-4,94, P = 0,033) (31).

**Limiti:** disegno di studio, bassa numerosità campionaria (imprecisione).

**Bilancio beneficio/danno:** il bilancio rischio/beneficio dell'esecuzione della chemioterapia sistemica nei pazienti non candidabili a trattamento di CRS-HIPEC appare favorevole.

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica  | Forza della Raccomandazione  |
|---|--|------------------------------|
| <b>Molto Bassa</b>                      | Nei pazienti con DMPM chirurgicamente non resecabili l'associazione pemetrexed e cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione (26-31). | <b>Condizionata a favore</b> |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                              |

**Quesito 12:** *Nei pazienti con MCPM e WDPM il trattamento CRS-HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a trattamenti di Debulking o solo Follow-up?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nei Mesoteliomi **Borderline** i risultati, recentemente riportati, di 19 pazienti con MCPM trattati con CRS/HIPEC (63) hanno evidenziato una sopravvivenza del 100% dei pazienti dopo un follow-up mediano di 69 mesi (range 4-220); 4 pazienti hanno presentato una recidiva (21%). I pazienti con PCI alto, hanno avuto una sopravvivenza libera da malattia (DFS) più breve ( $106,4 \pm 6,6$  mesi rispetto a  $125,6 \pm 34,1$ ,  $p = 0,03$ ). Una recente analisi del registro PSOGI (64) ha consentito di valutare 118 pazienti, tutti considerati vivi, con DFS medio di  $139 \pm 10,8$  mesi. La completezza di citoreduzione e l'aggiunta di HIPEC sono risultati entrambi fattori prognostici favorevoli ( $115,9 \pm 8,3$  vs  $82,5 \pm 31,2$ ,  $p = 0,003$ ,  $143,7 \pm 11,6$  vs  $44,8 \pm 10,2$ ,  $p = 0,02$ ). I risultati di 44 pazienti con WDPPM (65) che hanno ricevuto un trattamento di CRS e HIPEC (=38) o CRS sola (=6) sono stati analizzati nell'ambito del registro internazionale PSOGI. Tutti i pazienti sono stati considerati vivi al momento dell'analisi. La DFS media è stata di  $153,8 \pm 16$  mesi. Elevato PCI ( $> 12$ ), citoreduzione incompleta e complicanze maggiori hanno influenzato la DFS anche se la differenza non è risultata statisticamente significativa. Tutti i pazienti trattati con peritonectomia parietale completa sono rimasti liberi da malattia mentre i pazienti trattati con peritonectomia selettiva hanno presentato una DFS del 60% ( $p = 0,12$ ).

**Limiti:** disegno di studio, bassa numerosità campionaria (imprecisione).

**Bilancio beneficio/danno:** il bilancio rischio/beneficio dell'esecuzione di CRS-HIPEC nei pazienti con MCPM e WDPPM appare favorevole rispetto al trattamento di DBK o solo follow-up.

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica   | Forza della Raccomandazione |
|---|---|-----------------------------|
| Molto Bassa                             | Nei pazienti con MCPM e WDPM il trattamento CRS-HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a trattamenti di Debulking o solo Follow-up (63-65). | Condizionata a favore       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |   |                             |

### Follow - up

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

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

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

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

## Bibliografia

1. Robinson BWS, Lake RA. Advanced in malignant mesothelioma. *New Eng J Med* 2005;353:1591-1603.
2. Moolgavkar SH, Meza R, Turim J. Pleural and peritoneal mesotheliomas in SEER: age effects and temporal trends, 1973-2005. *Cancer Causes Control* 2009;20:935-44-
3. Conti S, Minelli G, Ascoli V, et al. Peritoneal mesothelioma in Italy: Trends and geography of mortality and incidence. *Am J Ind Med.* 2015;58:1050-8
4. Gatta G, Capocaccia R, Botta L, et al. RARECARE networking group. Burden and centralised treatment in Europe of rare tumours: results of RARECAREnet-a population-based study. *Lancet Oncol.* 2017;18(8):1022-1039.
5. Boffetta P. Epidemiology of peritoneal mesothelioma: a review. *Annals of Oncology* 2007;18: 985-90.
6. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, et al. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12: 605-21.
7. Gazdar AF, Carbone M. Molecular pathogenesis of mesothelioma and its relationship to Simian virus 40. *Clin Lung Cancer* 2003;5:177-181.
8. Roushdy-Hammady I, Siegel J, Emri S, et al. Genetic-susceptibility factor and malignant mesothelioma in the Cappadocian region of Turkey. *Lancet* 2001;357:444-5.
9. International Early Lung Cancer Action Program Conferences and Consensus Statements. 9) Available at: <https://events.ielcap.org/conferences/past>. Accessed 2021.
10. Aberle DR, DeMello S, Berg CD, et al. Results of the two incidence screenings in the National Lung Screening Trial. *N Engl J Med.* 2013;369(10):920.
11. Paci E, Puliti D, Lopes Pegna A, et al. Mortality, survival and incidence rates in the ITALUNG randomised lung cancer screening trial. *Thorax.* 2017;72(9):825-31.
12. Nogales FF, Isaac MA, Hardisson D, et al. Adenomatoid tumors of the uterus: an analysis of 60 cases. *Int J Gynecol Pathol.* 2002;21(1):34-40.
13. Dervan PA, Tobin B, O'Connor M. Solitary (localized) fibrous mesothelioma: evidence against mesothelial cell origin. *Histopathology.* 1986 Aug;10(8):867-75.
14. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, et al. Multicystic and well differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2007;14:2790-2797.
15. Churg A, Colby TV, Cagle P. The separation of benign and malignant mesothelial proliferations. *Am J Surg Pathol* 2000;24:1183-1200.
16. Galateau-Salle F, Churg A, Roggli V, et al, on behalf of the World Health Organization Committee for Tumors of the Pleura The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Pleura: Advances since the 2004 Classification. *Journal of Thoracic Oncology* Vol. 11 No. 2: 142-154.
17. Husain AN, Colby T, Ordonez N, et al. International Mesothelioma Interest Group. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2012 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med.* 2013;137(5):647-67.
18. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Lymph node metastases in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol* 2010;17:45-53.
19. Husain AN, Colby TV, Ordonez NG, et al. Guidelines for pathologic diagnosis of malignant mesothelioma: 2017 update of the consensus statement from the International Mesothelioma Interest Group. *Arch Pathol Lab Med* 2018; 142:89-108.
20. Deraco M, Cabras A, Baratti D, et al. Immunohistochemical Evaluation of Minichromosome Maintenance Protein 7 (MCM7), Topoisomerase II  $\alpha$ , and Ki-67 in Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma Patients Using Tissue Microarray. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:4344-51.
21. Manzini Vde P, Recchia L, Cafferata M, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: a multicenter study on 81 cases. *Ann Oncol.* 2010;21(2):348-53.
22. Baratti D, Kusamura S, Martinetti A, et al. Circulating CA125 in patients with peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:500-8.
23. Bruno F, Baratti D, Martinetti A, et al. Mesothelin and osteopontin as circulating markers of diffuse malignant peritoneal mesothelioma: A preliminary study. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:792-798.
24. Dubreuil J, Giammarile F, Rousset P, et al. The role of 18F-FDG-PET/ceCT in peritoneal mesothelioma. *Nuclear Med Comm* 2017;38:312-8.
25. Laterza B, Kusamura S, Baratti D, et al. Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma. *In Vivo.* 2009;23:187-90.



26. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma - Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211-8.
27. Vogelzang NJ, Rusthoven JJ, Symanowski J, et al. Phase III study of pemetrexed in combination with cisplatin versus cisplatin alone in patients with malignant pleural mesothelioma. *J Clin Oncol* 2003;21:2636-44.
28. Janne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: Outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer* 2005;7:40-6.
29. Simon GR, Verschraegen CF, Janne PA, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: Final report of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:3567-72.
30. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, et al. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2013;20:1093-100.
31. Kepenekian V, Elias D, Passot G, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Evaluation of systemic chemotherapy with comprehensive treatment through the RENAPE Database: Multi-Institutional Retrospective Study. *Eur J Cancer*. 2016;65:69-79.
32. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
33. Jaquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res* 1996;15:49-58.
34. Gonzalez-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, et al. Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy. *J Surg Oncol*. 2008 Sep 15;98(4):237-41.
35. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2009;16:463-72.
36. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, et al. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol*. 2009;100:321-8.
37. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Cytoreductive Surgery with Selective Versus Complete Parietal Peritonectomy Followed by Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients with Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma: A Controlled Study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1416-24.
38. Rossi CR, Foletto M, Mocellin S, et al. Hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy with cisplatin and doxorubicin in patients who undergo cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis: phase I study. *Cancer*. 2002;94(2):492-9.
39. Bijelic L, Stuart OA, Sugarbaker PH. Adjuvant bidirectional chemotherapy with intraperitoneal pemetrexed combined with intravenous cisplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Gastroenterol Res Pract* Volume 2012;2012: Article ID 890450.
40. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma—a multi-institutional registry study. *J Clin Oncol* 2009; 27:6237-42.
41. Alexander HR Jr, Bartlett DL, Pingpank JF, et al. Treatment factors associated with long-term survival after cytoreductive surgery and regional chemotherapy for patients with malignant peritoneal mesothelioma. *Surgery*. 2013;153:779-86.
42. Malgras B, Gayat E, Aoun O, et al. Impact of Combination Chemotherapy in Peritoneal Mesothelioma Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC): The RENAPE Study. *Ann Surg Oncol*. 2018;5.
43. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: long-term survival with complete cytoreductive surgery followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Cancer*. 2013;49:3140-8.
44. Cao C, Yan TD, Deraco M, et al. Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2012;23:1494-8.
45. Yan TD, Deraco M, Elias D, et al. A novel tumor-node-metastasis (TNM) staging system of diffuse malignant peritoneal mesothelioma using outcome analysis of a multiinstitutional database. *Cancer*. 2011;117:1855-63.
46. Magee D, Zenati MS, Austin F, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: prognostic factors and oncologic outcome analysis. *Ann Surg Oncol*. 2014;21:1159-65.
47. Votanopoulos KI, Sugarbaker P, Deraco M, et al. Is Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy Justified for Biphasic Variants of Peritoneal Mesothelioma? Outcomes from the Peritoneal Surface Oncology Group International Registry. *Ann Surg Oncol*. 2018;25:667-73.
48. Villa R, Daidone MG, Motta R, et al. Multiple mechanisms of telomere maintenance exist and differentially affect clinical outcome in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Clin Cancer Res* 2008;14:4134-40.
49. Huang Y, Alzahrani NA, Liauw W, et al. Effects of sex hormones on survival of peritoneal mesothelioma. *World J Surg Oncol*. 2015;13:210.

50. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, et al. Ki67-BCL2 index in prognosis of malignant peritoneal mesothelioma. *Am J Cancer Res.* 2013;3:411-23.
51. Pillai K, Pourgholami MH, Chua TC, et al. MUC1 has prognostic significance in malignant peritoneal mesothelioma. *Int J Biol Markers.* 2013;28:303-12.
52. Singhi AD, Krasinskas AM, Choudry HA, et al. The prognostic significance of BAP1, NF2, and CDKN2A in malignant peritoneal mesothelioma. *Mod Pathol.* 2016;29:14-24.
53. Krasinskas AM, Borczuk AC, Hartman DJ, et al. Prognostic significance of morphological growth patterns and mitotic index of epithelioid malignant peritoneal mesothelioma. *Histopathology.* 2016;68:729-37.
54. Valmary-Degano S, Colpart P, Villeneuve L, et al. Immunohistochemical evaluation of two antibodies against PD-L1 and prognostic significance of PD-L1 expression in epithelioid peritoneal malignant mesothelioma: A RENAPE study. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43:1915-23.
55. Li YC, Khashab T, Terhune J, et al. Preoperative Thrombocytosis Predicts Shortened Survival in Patients with Malignant Peritoneal Mesothelioma Undergoing Operative Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2017;24:2259-65.
56. Kusamura S, Torres Mesa PA, Cabras A, et al. The Role of Ki-67 and Pre cytoreduction Parameters in Selecting Diffuse Malignant Peritoneal Mesothelioma (DMPM) Patients for Cytoreductive Surgery (CRS) and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2016;23:1468-73.
57. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: incorporation of a simple pathological grading into recently proposed TNM classification improve outcome prediction. 9th International Congress on peritoneal Surface malignancies. Amsterdam, ND. 9-11 October 2014.
58. Sugarbaker PH, Turaga KK, Alexander HR Jr, Deraco M, Hesdorffer M. Management of Malignant Peritoneal Mesothelioma Using Cytoreductive Surgery and Perioperative Chemotherapy. *J Oncol Pract.* 2016;12(10):928-35.
59. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:1686-93.
60. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(2):229-37.
61. Robella M, Vaira M, Mellano A, et al. Treatment of diffuse malignant peritoneal mesothelioma (DMPM) by cytoreductive surgery and HIPEC. *Minerva Chir.* 2014; 69:9-15.
62. Pompiliu Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, et al. Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J surg. Oncol.* 2009;100:317-20.
63. Nizri E, Baratti D, Guaglio M, et al. Multicystic mesothelioma: Operative and long-term outcomes with cytoreductive surgery and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2018;44:1100-4.
64. Nizri E, Glehen O, Goere D, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma- outcome analysis of to the PSOGI international registry. *Journal Pleura and Peritoneum Press.* Oral Presentation at the 11th International Workshop on Peitoneal Surface Malignancy Paris September 9-11, 2018.
65. Deraco M, Nizri E, Glehen O, et al. Well differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy-the experience of the PSOGI registry. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(3):371-5.

## 9. Carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso ovarico

### Introduzione

Il cancro epiteliale dell'ovaio non è una singola patologia, ma piuttosto un gruppo eterogeneo di malattie, ognuna con diversa morfologia e comportamento biologico. Circa il 90% dei tumori ovarici sono carcinomi epiteliali maligni che, in base all'istologia, all'immunoistochimica e alla genetica molecolare, sono distinti almeno in cinque istotipi: carcinoma sieroso di alto grado (70%); carcinoma endometriode (10%); carcinoma a cellule chiare (10%); carcinoma mucinoso (3%); e carcinoma sieroso di basso grado (<5%) (1).

Le neoplasie ovariche epiteliali (EOC) rappresentano la prima causa di morte per malattia oncologica ginecologica (2). Approssimativamente il 70% delle donne con diagnosi di tumore ovarico, si presenta con una malattia in stadio avanzato (3); pertanto il decorso clinico è di norma caratterizzato da interventi chirurgici e da molteplici strategie chemioterapiche combinate (4). La recente adozione della chirurgia citoriduttiva radicale (CRS), associata alla chemioterapia sistemica rappresenta lo standard maggiormente seguito nel trattamento dei tumori localmente avanzati (5-6). Tali neoplasie, trattate con CRS, seguita da chemioterapia a base di platino, sono caratterizzate da elevate percentuali di risposta clinica (80% di risposte cliniche complete o parziali) (7-9). Lo standard terapeutico prevede l'associazione di composti base platino e taxani somministrati per via endovenosa (10). La maggior parte delle pazienti con malattia avanzata va incontro a recidiva o progressione di malattia (50% entro 2 anni dalla diagnosi) sviluppando delle forme di chemio-resistenza (11-12). La ripresa di malattia può essere sia locale, sotto forma di carcinosi peritoneale, che a distanza, con metastasi polmonari, epatiche o linfonodali, mediastiniche, sovraclavari o ascellari. Circa metà delle pazienti presenta una recidiva entro i cinque anni e raramente una sopravvivenza libera da malattia superiore ai 18 mesi (13-16). È noto dalla letteratura come la sopravvivenza sia inversamente proporzionale alla dimensione del tumore residuo dopo l'intervento e come il grado di citoriduzione ottenuta sia il fattore prognostico principale (5;7;17). Ciononostante, permangono dubbi riguardo la strategia da attuare nel trattamento della carcinosi peritoneale diffusa con evidenza di malattia macroscopica sia nei quadranti superiori che inferiori dell'addome (19-21).

### **L'evoluzione naturale: la Carcinosi Peritoneale (CP)**

La carcinosi peritoneale viene comunemente identificata con la presenza di cellule neoplastiche nella cavità addominale risultante nell'impianto di tessuto tumorale a livello del peritoneo parietale, pelvico e diaframmatico nonché sulla superficie di rivestimento degli organi contenuti nella cavità addominale (22).

Nell'ambito della neoplasia ovarica la carcinosi peritoneale rappresenta il quadro più eclatante della diffusione loco-regionale della malattia e si evidenzia sia in forma primaria, cioè nei casi trattati in prima

istanza per neoplasie localmente avanzate, che in forma secondaria, cioè come recidiva o progressione di malattia in pazienti già trattate per neoplasie ovariche (23).

La carcinosi peritoneale, molto più che le metastasi a distanza, condiziona la prognosi provocando oltre l'80% dei decessi (24). Tale condizione è stata considerata per molto tempo una patologia non curabile chirurgicamente e poco sensibile alla chemioterapia per la tendenza di molti farmaci, somministrati per via endovenosa, a concentrarsi poco a livello del peritoneo (25-26).

La più frequente e precoce conseguenza della carcinosi peritoneale è l'ascite neoplastica, rappresentata da un abnorme aumento del liquido endoperitoneale, fino a raggiungere quantità di 8-10 litri, nel cui contesto galleggiano milioni di cellule tumorali. Questa condizione è sostenuta fondamentalmente da due fattori: dall'iperproduzione di liquido da parte delle cellule peritoneali stimulate dalla presenza dagli impianti carcinomatosi e dalla produzione di siero e mucina da parte delle cellule neoplastiche (27). Parametri oggettivi si rendono necessari per una valutazione adeguata della localizzazione, tipologia, dimensioni e numero degli impianti carcinomatosi al fine di pianificare correttamente l'entità della exeresi viscerale, l'estensione della peritonectomia parietale, le metodiche di asportazione o distruzione degli impianti neoplastici. Utile è la classificazione di Sugarbaker che si basa sulla valutazione dell'estensione della carcinosi endoperitoneale mediante l'Indice di Carcinosi Peritoneale (Peritoneal Cancer Index - PCI) (28-29). La stadiazione di Sugarbaker è tuttora il sistema di stadiazione delle carcinosi più diffuso, ad oggi eseguibile anche per via laparoscopica (30).

Una serie di studi condotti presso l'Università Cattolica di Roma ha dimostrato che la **laparoscopia è una procedura adatta a valutare la citoriducibilità ottimale nelle pazienti affette da tumore ovarico avanzato**, attraverso la valutazione di alcuni parametri di diffusione intraperitoneale di malattia quali: presenza di "omental cake", estensione della carcinosi diaframmatica e peritoneale, infiltrazione di stomaco ed intestino, retrazione dei mesi e metastasi superficiali a carico del fegato. A ciascuno di questi parametri viene fornito un punteggio pari che va da 0 a 2: la somma fornisce uno **score laparoscopico specifico** per ciascuna paziente, il PI (**Predictive Index**), che esprime la possibilità di citoriduzione ottimale (31).

Recentemente, questo modello (PI) è stato adottato da diversi Centri Oncologici sul territorio Italiano dimostrando così di essere uno **strumento valido e riproducibile nell'identificare pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato, suscettibili di chirurgia citoriduttiva** (32). La carcinosi peritoneale può essere evidenziata mediante indagini strumentali quali ecografia, tomografia computerizzata, risonanza magnetica e 18F-FDGPET/CT, ma nessuna metodica è in grado di valutare accuratamente il PCI né l'indice di citoriduzione dopo trattamento (33-36).

### **La chirurgia citoriduttiva negli stadi avanzati**

**Quesito 13: Nei pazienti con EOC avanzato la chirurgia citoriduttiva ottimale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica?**

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi due studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Nel carcinoma ovarico la prima laparotomia riveste, accanto all'essenziale ruolo terapeutico, un fondamentale ruolo diagnostico poiché conferma l'esatta stadiazione della malattia, che è alla base di un adeguata programmazione terapeutica (37-38). Il concetto di resezione tumorale, in questo gruppo di pazienti con malattia diffusa, viene chiamato "chirurgia citoriduttiva". È stato dimostrato, infatti, che una citoriduzione completa determina un miglioramento della sopravvivenza libera da malattia (progression-free survival) e della sopravvivenza globale (overall survival mediana 64 mesi) (39-42). A più di 30 anni dalla pubblicazione di Griffith (43), una metanalisi condotta da Bristow et al. ha evidenziato che la citoriduzione ottimale costituisce il fattore che influenza maggiormente la prognosi (44). Pertanto la massima citoriduzione si pone come principale obiettivo della fase chirurgica del trattamento e il raggiungimento di tumore residuo macroscopicamente assente è il principale fattore prognostico nelle pazienti con malattia in stadio avanzato (44-45). Dopo aggiustamento per tutti gli altri fattori, l'incremento del 10% di pazienti che vanno incontro a citoriduzione completa è risultato associato ad un prolungamento di sopravvivenza mediana di 3 mesi (44). Nei terzi stadi, comparando popolazione con RT assente vs RT  $\leq$ 2cm, la sopravvivenza libera da malattia era migliore nel Gruppo con residuo assente con OR 3.37 (2.17 to 5.22) a 2 anni e OR= 4.35 (2.87 to 6.61) a

5 anni. La citoriduzione ottimale è un fattore prognostico positivo anche nei 4 stadi con un OR = 4.94 (2.55 to 9.57). La **definizione di citoriduzione ottimale** in ambito ginecologico è stata cambiata diverse volte negli ultimi decenni, da un residuo tumorale inferiore a 2 cm fino a un **residuo tumorale pari a zero (TR=0)**. Oggi la maggior parte degli autori considera una chirurgia citoriduttiva ottimale quella dove non risulta residuo tumorale macroscopico (42). Poiché la sopravvivenza globale e libera da malattia di queste pazienti, è direttamente correlata alla dimensione del tumore residuo dopo l'intervento chirurgico, se la malattia addominale fosse completamente asportabile, dovrebbe essere fatto ogni tentativo possibile per eradicare completamente le metastasi a livello pelvico (46). La citoriduzione quanto più possibile completa della massa neoplastica, nelle forme di carcinosi peritoneale ha assunto anche il termine di peritonectomia (47). Sugarbaker ne è stato il maggior sostenitore ed ha introdotto per primo questo concetto come espressione analoga ma onnicomprensiva di exeresi chirurgiche a livello viscerale e parietale finalizzata alla massima citoriduzione (48). L'introduzione di procedure chirurgiche aggiuntive alla chirurgia standard con intento di ultra-radicalità, quali peritonectomia, onfalectomia, resezione del diaframma, resezioni intestinali estese, splenectomia, gastrectomia parziale, resezioni epatiche, pancreatiche e renali, linfadenectomia pelvica e lombo-aortica, ha aumentato significativamente non solo il progression-free survival nelle pazienti ottimamente citoridotte, ma anche la sopravvivenza globale (7). Il ruolo della linfadenectomia pelvica e lombo-aortica sistematica nei tumori ovarici è controverso. Uno studio prospettico italiano ha rilevato che **la linfadenectomia sistematica non migliora la sopravvivenza globale nelle pazienti affette da tumore ovarico in stadio avanzato** (49). Un recente studio randomizzato (NCT00712218) ha dimostrato che non vi è un miglioramento di sopravvivenza globale e tempo libero da recidiva nelle pazienti ottimamente citoridotte e sottoposte a linfadenectomia sistematica rispetto alle pazienti in cui la linfadenectomia sistematica non è stata fatta.

**Viene ribadito il ruolo dell'asportazione dei linfonodi macroscopicamente coinvolti da malattia (bulky) al fine di ottenere una citoriduzione ottimale**, mentre si suggerisce di omettere la linfadenectomia sistematica al fine di ridurre la morbilità postoperatoria (50).

**Limiti:** Anche se i diversi studi considerano differenti definizioni di citoriduzione ottimale, questo non influenza la certezza delle prove.

**Bilancio beneficio/danno:** tenuto conto del beneficio prognostico della citoriduzione ottimale nel carcinoma ovarico III C si ritiene favorevole il bilancio rischio/beneficio ed è da perseguire come prima opzione terapeutica.

| Qualità Globale dell'Evidenza | Raccomandazione Clinica   | Forza della Raccomandazione  |
|-------------------------------|---|------------------------------|
| <b>Bassa</b>                  | Nelle pazienti con carcinoma sieroso ovarico in stadio IIIC la massima citoriduzione con il raggiungimento di tumore residuo macroscopicamente assente (TR=0) dovrebbe essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione e rappresenta uno dei principali fattori prognostici positivi in pazienti con malattia in stadio avanzato (44-45). | <b>Condizionata a favore</b> |

### Chemioterapia Neoadiuvante e chirurgia di intervallo (NACT e CRS)

**Quesito 14:** *Nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato in cui non è possibile ottenere una citoriduzione ottimale o in presenza di fattori di rischio legati alla paziente è indicata la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text sono stati inclusi tre studi. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Negli ultimi anni è stata introdotta nella pratica clinica una nuova strategia terapeutica costituita da un intervento chirurgico citoriduttivo (CRS) dopo aver sottoposto le pazienti a una terapia chemioterapica sistemica Neoadiuvante (NACT) (51). Nei casi in cui non sia stato possibile ottenere una citoriduzione ottimale al primo intervento o in quelli in cui è stata eseguita solo una laparotomia/laparoscopia esplorativa, un reintervento di citoriduzione può essere affrontato in un secondo tempo dopo 3-6 cicli di trattamento chemioterapico; tale strategia terapeutica viene definita "chirurgia d'intervallo" (52). Questa strategia terapeutica ha come obiettivo principale quello di ridurre la massa neoplastica nei tumori avanzati per diminuire il rischio di complicanze peri-operatorie a parità di risultati terapeutici (53). Secondo Aletti GD et al., fattori ad alto rischio quali le condizioni del paziente (ASA elevato), ascite massiva, estensione della

malattia con carcinosi diffusa agli emidiaframmi e retrazione del mesentere influiscono sulla capacità di raggiungere un residuo tumorale ottimale (54). Non vi sono evidenze conclusive nel determinare se la chirurgia d'intervallo migliori o riduca la sopravvivenza delle pazienti con carcinoma ovarico avanzato, rispetto alla citoriduzione primaria (55). I dati della letteratura dimostrano che **i casi di EOC in stadio avanzato sottoposti a CRS dopo NACT sono caratterizzati da una prognosi sovrapponibile e da minore morbilità rispetto a quelli trattati con sola chirurgia primaria**. Secondo uno studio randomizzato di Vergote, la NACT seguita da chirurgia citoriduttiva non è inferiore alla chirurgia in prima istanza seguita da chemioterapia adiuvante, come possibile trattamento delle pazienti affette da EOC con malattia allo stadio IIIC-IV. La mediana della sopravvivenza globale è stata di 29 mesi nel braccio di chirurgia primaria e di 30 mesi nel braccio neoadiuvante, mentre la mediana di progression free survival è stata di 12 mesi in entrambi i bracci di trattamento (56). Una metanalisi ha evidenziato come l'associazione della chemioterapia neoadiuvante alla chirurgia di intervallo favorisca il raggiungimento di una citoriduzione ottimale (57). Un altro studio clinico di fase 3 (CHORUS) condotto in 87 ospedali nel Regno Unito e in Nuova Zelanda, ha arruolato 552 donne affette da carcinoma ovarico in stadio III o IV: 276 sono state assegnate a citoriduzione in prima istanza e 274 pazienti a NACT. La sopravvivenza è stata simile nei due gruppi. In particolare, la sopravvivenza a tre anni era del 32% nel gruppo chirurgia primaria e 34% nel gruppo chemioterapia neoadiuvante e la mediana di sopravvivenza globale è stata di 22.6 e 24.1 mesi rispettivamente. Si è osservata un trend di miglioramento della qualità di vita basale migliore nelle pazienti sottoposte a chemioterapia neoadiuvante rispetto alla chirurgia primaria (58).

Inoltre lo studio prospettico randomizzato SCORPION ha comparato il ruolo della chirurgia primaria vs. la chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato ad alta disseminazione intra-addominale di malattia, valutata mediante uno score laparoscopico, proponendosi di dimostrare la superiorità della NACT rispetto alla chirurgia primaria. Le mediane di progression-free e di overall survival sono state 15 e 41 mesi per i pazienti assegnati alla chirurgia primaria comparati ai 14 e 43 mesi per i pazienti assegnati alla chemioterapia neoadiuvante, rispettivamente. Al contrario, le complicanze post-operatorie maggiori erano presenti principalmente nel braccio di chirurgia



primaria rispetto alla chirurgia di intervallo. Lo studio ha confermato punteggi QoL più favorevoli nel braccio NACT/chirurgia d'intervallo rispetto alla chirurgia primaria nei pazienti con tumore ovarico avanzato (59).

Di recente sono stati pubblicati i risultati emersi da un altro studio Giapponese, di fase III multicentrico prospettico randomizzato, avente lo scopo di confrontare la sopravvivenza nelle pazienti, affette da carcinoma ovarico in stadio avanzato, sottoposte a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo verso chirurgia primaria. Lo studio non ha dimostrato la non-inferiorità della chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia rispetto alla chirurgia primaria in termini di OS.

Lo studio EORTC -55971 pubblicato da Vergote I et al. nel 2010, studio randomizzato, condotto su 670 pazienti con prima diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio/tuba/ peritoneo stadi IIIc-IV. L'obiettivo di tale studio era dimostrare che la chemioterapia neoadiuvante seguita da un intervento di debulking dopo 3 cicli non era inferiore alla chirurgia primaria di debulking seguita dalla chemioterapia, e come endpoint di interesse OS, PFS, qualità di vita, e morbidità e mortalità postoperatorie (56). I dati relativi a questo studio evidenziano nessuna differenza in termini sopravvivenza globale mediana e sopravvivenza libera da progressione mediana nel gruppo sottoposto a chemioterapia neoadiuvante seguita da chirurgia verso il gruppo sottoposto a chirurgia primaria di debulking con un sostanziale mantenimento della qualità di vita basale.

Appare vantaggioso, pur considerando l'approccio chirurgico primario il trattamento di scelta negli stadi avanzati, in presenza di pazienti fragili con performance status sfavorevole o elevato rischio anestesiológico (ASA) e laddove venga indentificata una diffusione extraddominale di malattia o una disseminazione intraddominale iniziale tale da non consentire un residuo tumorale ottimale, prendere in considerazione come valida opzione terapeutica un trattamento chemioterapico neoadiuvante seguita da chirurgia di intervallo. Tale indirizzo terapeutico non mostra rispetto alla chirurgia primaria differenze in termini di OS globale a vantaggio di una migliore qualità di vita dei pazienti e minore esposizione a complicanze chirurgiche.

**Limiti:** Gli studi hanno limiti legati al rischio di performance e detection bias, la diversità del campione sia in termini di numerosità del campione che performance status delle pazienti, l'eterogeneità dei centri che effettuano l'intervento chirurgico per quanto concerne i criteri di inclusione (carico di malattia e stadio FIGO) che tasso di tumore residuo alla chirurgia rappresentano un fattore che limita la diretta applicabilità delle prove.

**Bilancio Beneficio /Danno:** Considerata la non inferiorità in termini di OS della NACT seguita da chirurgia di intervallo e la minore morbidità, il bilancio rischio/beneficio è considerato positivo e dovrebbe essere presa in considerazione nelle pazienti con malattia non citoriducibile in prima istanza

| Qualità Globale dell'Evidenza          | Raccomandazione Clinica  | Forza della Raccomandazione |
|--|--|-----------------------------|
| Bassa                                  | Nelle pazienti con carcinoma sieroso ovarico in stadio IIIC l'adozione della chemioterapia neoadiuvante (NACT) in casi selezionati ha permesso di ridurre le complicanze metachirurgiche e di raggiungere un livello di citoriduzione ottimale mostrando una sopravvivenza non inferiore alla CRS primaria e dovrebbe quindi essere presa sempre in considerazione nei casi non suscettibili di citoriduzione ottimale (56;58-59). | Forte a favore              |
| <b>COI:Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

### Approccio medico chirurgico nella recidiva di malattia

La maggior parte di pazienti affette da carcinoma ovarico presenterà una recidiva di malattia con una ricorrenza che si aggira tra il 75-80% nonostante i miglioramenti conseguiti in ambito terapeutico (60-62).

La recidiva può manifestarsi sotto forma di noduli isolati pelvici/addominali, localizzazioni peritoneali isolate, carcinomatosi peritoneale o la combinazione delle precedenti. Le recidive extraddominali di malattia sono meno frequenti di quelle intraperitoneali. Le pazienti con recidiva di neoplasia ovarica possono essere candidate a un intervento che si definisce di "citoriduzione secondaria" (63).

Il ruolo della chirurgia nella recidiva di malattia è complesso e tuttora non del tutto definito. Tradizionalmente la recidiva di carcinoma ovarico è trattata mediante una seconda linea chemioterapica, mentre il ruolo della chirurgia è riservato a popolazioni selezionate di pazienti (64-66).

Le pazienti che si sottopongono a questo tipo di trattamento devono essere in buone condizioni generali e la loro malattia deve avere una diffusione limitata, idealmente come lesione unica. Studi retrospettivi condotti sul ricorso alla chirurgia in presenza della recidiva di malattia sembrano evidenziare un vantaggio in termini di risultati oncologici quando può essere ottenuta una resezione completa del tumore (67).

Pertanto l'obiettivo principale della chirurgia secondaria rimane, esattamente come per la chirurgia primaria, la citoriduzione con residuo tumorale assente (68).

Sono stati condotti diversi studi orientati all'identificazione di fattori predittivi di citoriduzione completa nelle pazienti sottoposte a CRS secondaria. Lo studio AGO DESKTOP OVAR I ha dimostrato come l'overall survival (OS) mediana di pazienti con citoriduzione completa fosse di 45 mesi confrontata a una sopravvivenza di 19 mesi in pazienti con citoriduzione non ottimale identificando tre fattori predittivi di citoriduzione completa: il tumore residuo assente alla prima chirurgia o stadi iniziali I-II alla diagnosi, il buon performance status della paziente in esame e l'assenza di ascite (69). Tali risultati sono stati confermati in maniera prospettica dal trial AGO DESKTOP OVAR II (70). Analogamente, uno studio condotto da Chi et al. presso il Memorial Sloan Kettering (MSK) ha individuato nella sede/tipo di recidiva (isolata, multipla e carcinomatosi) e sul disease-free survival (DFS) dei criteri utili per predire la citoriduzione completa (71).

Lo studio multicentrico randomizzato tedesco (AGO-OVAR DESKTOP 3/ENGOT) ha confrontato la chirurgia secondaria seguita da chemioterapia vs la sola chemioterapia in pazienti con recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico e AGO score positivo (PS ECOG 0, ascite < 500 ml, completa resezione della malattia in corso del I° intervento o stadio FIGO I-II alla diagnosi). I dati dello studio presentati all'ASCO 2017 evidenziano come nelle pazienti con recidiva platino sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) di tumore ovarico e AGO score positivo, la citoriduzione secondaria seguita da chemioterapia rispetto al solo trattamento chemioterapico standard sia associato ad un significativo vantaggio in termini di sopravvivenza libera da progressione (72). In contrasto con questi risultati sono i dati recentemente emersi dallo studio Gynecologic Oncology Group (GOG)-0213 (73). Questo è uno studio multicentrico randomizzato condotto in 67 centri prevalentemente americani che ha arruolato casi di recidiva platino sensibile (intervallo libero da platino > 6 mesi) di tumore ovarico. Gli obiettivi principali di questo studio erano: 1. valutare se, in pazienti

con recidiva platino sensibile di cancro dell'ovaio, l'aggiunta del bevacizumab alla terapia standard con carboplatino e gemcitabina seguita da mantenimento con bevacizumab possa aumentare l'OS; 2. valutare se, nella stessa popolazione di pazienti, la citoriduzione secondaria seguita da chemioterapia possa aumentare l'OS. I risultati relativi agli outcome chirurgici (sottopopolazione di 240 pazienti) sono stati presentati all'ASCO 2018 e hanno dimostrato come la citoriduzione secondaria non determini alcun vantaggio in termini di OS rispetto alla sola chemioterapia<sup>73</sup>. Lo studio SOC-1<sup>74</sup> ha dimostrato che la chirurgia secondaria seguita da chemioterapia sistemica è in grado di prolungare il tempo libero da progressione rispetto alla chemioterapia da sola con una mPFS di 17.4 mesi (95% CI 15.0–19.8) nel braccio con sola chirurgia e 11.9 mesi (10.0–13.8) nel braccio senza (HR 0.58; 95% CI 0.45–0.74;  $p < 0.0001$ ). Nell'analisi ad interim per l'OS, la mOS era di 58.1 (CI non stimabile) mesi nel braccio di chirurgia e 53.9 mesi (CI 42.2–65.5) nel braccio senza chirurgia (HR 0.82, 95% CI 0.57–1.19). Tuttavia, i dati di overall survival non sono ancora maturi. Questo studio si differenzia da quello americano per la presenza di criteri di inclusione ben definiti quali lo stadio FIGO, residuo di malattia dopo la chirurgia primaria, intervallo libero dalla chemioterapia a base di platino, ECOG performance status, livelli sierici del marcatore CA125 alla recidiva, e la presenza di ascite alla recidiva e malattia resecabile alla PET/CT scan.

Alcuni autori propongono di associare alla chirurgia secondaria con assenza di residuo tumorale macroscopico, una chemioipertermia intraperitoneale (HIPEC), con infusione di un chemioterapico ad alta temperatura (41.5°C) (75-76).

Questo approccio va ancora oggi considerato sperimentale ed è oggetto di indagine di uno studio italiano prospettico multicentrico randomizzato sull'efficacia della chemioipertermia intraoperatoria quando associata a chirurgia secondaria con residuo tumore ottimale in pazienti con carcinoma ovarico platino-sensibile (Protocol ID: HORSE; NCT01539785). Lo studio randomizzato americano (NCT01767675) ha dimostrato in una popolazione altamente platino sensibile che l'aggiunta dell'HIPEC al momento della chirurgia secondaria non migliora la prognosi (77).

**Quesito 15 GRADE:** *Nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile è indicata una chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab mantenimento rispetto alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati, con o senza mantenimento?*

**RACCOMANDAZIONE:** La citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab può essere presa in considerazione in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile (intervallo libero di malattia > 6 mesi)  
Occorre selezionare le pazienti con recidiva di tumore ovaico che soddisfano criteri per effettuare il trattamento chirurgico (paziente con intervallo libero dal platino >6 mesi, tumore residuo assente alla prima chirurgia, buon PS, ascite < 500 ml, International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) stage (with stage I or II allocated a score of 0, and stage III or IV a score of 0·8), residual disease after primary surgery (complete resection with no gross residual disease given a score of 0 and any gross residual disease [residual disease of  $\geq 0\cdot 1$  cm in diameter] given a score of 1·5), platinum-free interval (with  $\geq 16$  months given a score of 0 and <16 months given a score of 2·4), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) performance status (with status of 0–1 given a score of 0 and status of 2–3 given a score of 2·4), serum level of cancer antigen 125 (CA125) at recurrence (with  $\leq 105$  U/mL given a score of 0 and >105 U/mL given a score of 1·8), and ascites at recurrence (with absence of ascites given a score of 0 and presence of ascites given a score of 3·0). (72). La chirurgia citoriduttiva secondaria è fattibile con una morbilità accettabile; fornisce un vantaggio in termini di progression free survival, mentre il vantaggio in termini di overall survival non è ancora chiaro rispetto alla sola terapia medica (73).

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Esistono tre studi prospettici randomizzati internazionale multicentrico (GOG-0213, AGO-DESKTOP III e SOC-1).

Il GOG-213 riporta in 485 pz che la chirurgia alla recidiva seguita dalla chemioterapia con o senza bevacizumab non migliora la sopravvivenza rispetto alla sola chemioterapia sistemica con o senza bevacizumab 73. In questo studio sono state arruolate 485 pazienti con recidiva di tumore ovarico con intervallo libero da platino >6 mesi e con malattia ritenuta citoriducibile. Duecentoquaranta pazienti sono state sottoposte a chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia, 245 pazienti sono state invece chemiotratte. La citoriduzione ottimale è stata ottenuta nel 67% delle pazienti sottoposte a chirurgia con una morbilità chirurgica del 9% a 30 giorni. La maggior parte delle pazienti (84%) è stata sottoposta a chemioterapia in base platino con bevacizumab, con la stessa distribuzione nei due gruppi. La mediana del tempo libero da progressione è stata 18.9 mesi nel gruppo trattato chirurgicamente rispetto a 16.2 mesi nel gruppo delle pazienti chemiotratte. La sopravvivenza mediana è stata di 50.6 mesi nel gruppo sottoposto a chirurgia e 64.7 mesi nel gruppo chemiotratto.

Lo studio DESKTOP-III è stato presentato all'ASCO 2020 ma ancora non è pubblicato. Si tratta di uno studio prospettico randomizzato su 408 pazienti affetti da recidiva platino sensibile di carcinoma ovarico. In questo studio, la chirurgia secondaria seguita da chemioterapia ha mostrato un beneficio in termini di progression free ed overall survival rispetto alla sola chemioterapia sistemica.

Lo studio SOC-1 presentato all'ASCO 2020 e pubblicato recentemente dimostra che la chirurgia secondaria seguita da chemioterapia è associata ad un significativo miglioramento della progression free survival rispetto alla sola chemioterapia nella stessa tipologia di pazienti, con recidiva platino sensibile selezionate secondo i criteri di Tian e la PET-CT ma i dati dell'overall survival ancora non sono maturi.

**Bilancio beneficio/danno:** Il vantaggio in termini di sopravvivenza globale emerso da questo studio è mantenuto anche includendo solo le pazienti che hanno ottenuto la citoriduzione ottimale. Lo studio dimostra che la chirurgia citoriduttiva secondaria è fattibile con una morbilità accettabile ma non emerge un vantaggio in termini di sopravvivenza rispetto alla sola terapia medica.

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:  
Lo studio era in aperto, anche i valutatori degli outcomes non erano in cieco.  
Il numero di eventi per definire il profilo di sicurezza era basso (limite di imprecisione).

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

Per il razionale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

**Chemioterapia Intraperitoneale (IP)**

Negli ultimi decenni l'interesse nello studio della superficie peritoneale e della metastatizzazione carcinomatosa è andato via via amplificandosi, nella percezione che il peritoneo non fosse soltanto un foglietto con alcune proprietà biologiche, ma un vero e proprio organo con funzioni molteplici non ancora del tutto chiarite. Da circa 30 anni a questa parte però, le innovazioni in ambito chirurgico e farmacologico hanno consentito di trattare in maniera presumibilmente più efficace anche questo tipo di invasione neoplastica coadiuvando la chirurgia mediante l'infusione di chemioterapici direttamente in situ (76-78).

La chemioterapia intraperitoneale ha avuto un notevole impulso dopo la pubblicazione di studi prospettici randomizzati che dimostravano come la somministrazione, dopo chirurgia ottimale, di agenti citotossici direttamente nella cavità peritoneale migliorava in maniera statisticamente significativa la prognosi delle pazienti affette da carcinoma ovarico avanzato (79-82). Tuttavia la **IP risultava gravata da un elevato tasso di tossicità**. Successive analisi comparative hanno fornito **prove di efficacia** a supporto dei precedenti studi randomizzati pubblicati in merito alla **superiorità della chemioterapia intraperitoneale rispetto alla via endovenosa** (83-84). Le ragioni del successo in termini prognostici sono facilmente individuabili nella possibilità di ottenere una più alta concentrazione dei farmaci a livello della malattia microscopica residua (85). I farmaci somministrati per via intraperitoneale possono agire direttamente sulla massa tumorale, bypassando l'ostacolo della scarsa vascolarizzazione nella malattia e aumentando la concentrazione per ed intra tumorale del farmaco stesso (86).

È necessario ricordare che l'efficacia del trattamento intraperitoneale è condizionata dall'omogenea distribuzione dei farmaci nella cavità addominale che spesso risulta ostacolata dall'istaurarsi di aderenze postchirurgiche che possono limitare la libera circolazione del farmaco stesso.

### **Chemioterapia Intraperitoneale ad elevate temperature (HIPEC)**

La chemioterapia intraperitoneale in ipertermia (HIPEC) è stata studiata dal 1980 e successivamente introdotta come metodica associata alla chirurgia dal 1995 (87). **L'HIPEC in modalità sincrona rispetto al trattamento chirurgico citoriduttivo di peritonectomia, ha mostrato negli anni di poter essere un metodo vantaggioso per la cura della carcinosi peritoneale (78;88).** Quest'approccio integrato prevede la combinazione tra chirurgia e chemioterapia intraperitoneale, in un intervento complesso che prevede due momenti: prima la rimozione chirurgica del tumore, poi un "lavaggio" della cavità addominale con farmaci chemioterapici ad alte temperature per eliminare cellule eventualmente sfuggite al bisturi.

Grazie ai risultati ottenuti con questo trattamento combinato, anche nella cura dei tumori dell'ovaio **emerge un nuovo concetto di "malattia peritoneale", considerata quasi come una malattia loco-regionale della cavità celomatica** e quindi tale da essere trattata come localizzazione metastatica del tumore primitivo (89).

Questo trattamento multimodale aggressivo diretto nei confronti di qualsiasi area affetta da malattia in addome e nella pelvi è in grado, a dispetto della morbilità peri-operatoria, di eradicare la carcinosi e di aumentare la sopravvivenza globale in pazienti selezionate (90). Un'altra motivazione a sostegno dell'utilizzo dell'HIPEC subito dopo la citoriduzione è la possibile compartimentazione dell'addome a causa delle aderenze che tendono a formarsi dopo pochi giorni dall'intervento chirurgico citoriduttivo e che inficerebbero la possibilità del farmaco di raggiungere una distribuzione omogenea.

Una volta eseguita l'exeresi chirurgica ciò che presumibilmente rimane può essere aggredito con **la chemio ipertermia intraperitoneale, che ha l'obiettivo di eliminare eventuali cellule tumorali residue libere in addome** (91). Diversi studi clinici hanno dimostrato un allungamento del tempo di progressione e della sopravvivenza libera da malattia in pazienti affette da tumore ovarico dopo utilizzo di una combinazione di chirurgia citoriduttiva aggressiva e chemioterapia ipertermica intraperitoneale intraoperatoria (92-97).

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

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



punto i legamenti retto-uterini e si completa la peritonectomia pelvica con l'asportazione dello sfondato peritoneale retto-uterino. Se c'è interessamento della parete rettale, si prepara lateralmente e posteriormente il viscere al di sotto della riflessione peritoneale a livello del piano avascolare. Si crea un tunnel per il passaggio della suturatrice meccanica curva e si asporta l'intestino, ribaltando l'intero complesso retto-uterino che viene estirpato in monoblocco (102).

La peritonectomia viscerale prevede l'asportazione dei visceri o degli organi endoperitoneali la cui sierosa peritoneale risulta coinvolta dalla carcinosi. Raramente può risultare possibile l'exeresi del solo peritoneo viscerale o la resezione/distruzione in situ degli impianti viscerali. Nelle citoriduzioni primarie, alle exeresi d'organo viene associata la linfadenectomia locoregionale (103). L'asportazione del piccolo e grande omento è una procedura necessaria, dal momento che l'epiploon è tra le sedi più frequentemente interessate dalla diffusione della carcinosi.

La completezza della citoriduzione (CC), come in precedenza descritto, è valutata mediante con uno score che va da 0 a 3 (104-105).

### **HIPEC: lo stato dell'arte**

L'introduzione dell'HIPEC ha dimostrato migliorare l'aspettativa di vita delle pazienti affette da tumore ovarico avanzato, sia in termini di DFS sia di OS (97). Per anni la letteratura internazionale ha presentato pochi studi clinici, per lo più retrospettivi, proponendo l'HIPEC dopo il debulking chirurgico, sia in prima istanza che alla recidiva di malattia. Tali studi sono purtroppo tutti gravati da limiti quali il numero relativamente piccolo di pazienti, l'eterogeneità del campione in esame, i criteri di inclusione, il differente setting clinico/metodologico e i diversi regimi chemioterapici utilizzati (47;106-111). Sebbene considerato un approccio terapeutico razionale ed interessante, l'insieme di queste limitazioni hanno confinato l'impiego clinico della citoriduzione chirurgica associata a HIPEC relegando a solo scopo investigativo questa procedura integrata nell'ambito di protocolli sperimentali (112). Le problematiche che tuttora rimangono aperte riguardano la selezione delle pazienti, l'uniformità nella valutazione dell'estensione della carcinosi, la scelta del protocollo per la chemio-ipertermia (113). Altro punto da indagare è se effettivamente la

chemioterapia (endovenosa o intraperitoneale) aggiunga qualcosa dal punto di vista prognostico nelle pazienti ottimamente citoridotte o se invece sia solo la chirurgia ottimale il fattore determinante. Oggetto di dibattito scientifico è anche il ruolo della chirurgia citoriduttrice nella recidiva di malattia (114); alcuni autori sostengono la possibilità di associare alla chirurgia secondaria, con assenza di residuo tumorale macroscopico, anche una chemio-ipertermia intraperitoneale (115-116). Per risolvere queste perplessità si è delineata sempre più l'**esigenza di elaborare studi randomizzati prospettici di confronto su casistiche omogenee** (117). La futura disponibilità di prove convincenti derivanti da più studi di fase III a favore di HIPEC sancirebbe in maniera definitiva l'utilizzo routinario di questa procedura quale trattamento standard nelle carcinosi peritoneali da neoplasia ovarica (118). Finora, la maggior parte dei risultati riguardanti l'HIPEC nel carcinoma ovarico proviene da studi di fase I-II o da studi retrospettivi (47;119-120). La review di Chua et al. ha analizzato i lavori pubblicati su HIPEC e CRS nel trattamento del cancro ovarico avanzato, primario o recidivo, riportando una percentuale di morbilità peri-operatoria che va dallo zero al 40% e una mortalità dallo zero al 10%. La sopravvivenza globale dopo il trattamento varia da 22 a 64 mesi, con un disease-free survival compreso fra 10 e 57 mesi. Le pazienti ottimamente citoridotte mostravano una sopravvivenza a 5 anni da 12% a 66%. In conclusione, si può affermare che il trattamento HIPEC associata alla CRS, costituisce un approccio promettente per la cura del cancro ovarico, soprattutto se confrontato ad altre terapie<sup>91</sup>. Gli studi concernenti l'HIPEC dopo citoriduzione secondaria riportano un miglioramento significativo di OS nel gruppo HIPEC rispetto al gruppo trattato con chemioterapia sistemica (121-122). Ad oggi sono attualmente in corso diversi studi randomizzati su HIPEC associata sia a CRS primaria che secondaria (123). Vengono segnalati in letteratura 10 studi randomizzati di fase II e III, tuttora in corso o recentemente conclusi, riguardati sia le forme primarie che le recidive di malattia (124). Nell'aprile 2018 sono stati pubblicati i risultati dello **Studio olandese multicentrico di fase III** che prevedeva nei **tumori epiteliali dell'ovaio al III stadio**, dopo 3 cicli di NACT e citoriduzione completa/ottimale, la **randomizzazione** nel gruppo sola chirurgia d'intervallo versus CRS+HIPEC (con solo Cisplatino 100 mg /m<sup>2</sup>). A seguire in entrambi i gruppi veniva associato un trattamento chemioterapico adiuvante. È riportata una **PFS mediana di 10.7 mesi versus 14.2 mesi** e una **sopravvivenza di 33.9 mesi versus 45.7 mesi a**

**vantaggio del gruppo CRS+HIPEC. La mortalità era superiore nel gruppo solo chirurgia (62% dei pazienti) rispetto al gruppo CRS+HIPEC (50% dei pazienti).** La percentuale di eventi avversi di grado 3-4 riportata nei due gruppi è risultata sovrapponibile (125).

I limiti dello studio includevano la non uniformità del campione (pazienti candidate a NACT per malattia troppo estesa inizialmente e pazienti trattate in precedenza con TR >1 cm), la mancanza di chiarezza sullo stadio FIGO, la chemio-ipertermia con solo cisplatino.

La studio non ha poi considerato alcuni fattori prognostici importanti come lo stato BRCA e il tipo istologico del tumore favorendo uno sbilanciamento nei due bracci. **Sono attualmente in corso 5 studi prospettici sul ruolo dell'HIPEC nel tumore dell'ovaio.**

Risale a luglio 2018 la conclusione del reclutamento con 82 pazienti arruolate nello studio multicentrico randomizzato (**CHORINE**), di fase III di confronto tra due diversi regimi terapeutici in donne affette da tumore epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato: CRS+HIPEC (CDDP+Paclitaxel) seguita da chemioterapia adiuvante ADT con CBDCA+Paclitaxel vs sola citoriduzione standard (CRS) e ADT con CBDCA+Paclitaxel, previo staging laparoscopico e 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante (NACT) in entrambi i gruppi (126). Quale anticipatore, almeno in linea teorica dei risultati del trial Chorine, è stato pubblicato uno studio mono-istituzionale retrospettivo di Bergamo associato all'uso del Propensity Score riguardante 56 pazienti con diagnosi di carcinoma ovarico per le quali sono stati messi a confronto i due gruppi di trattamento. A conferma dei dati di sopravvivenza già maturati in letteratura, è emersa una OS più prolungata tra i pazienti nel gruppo chirurgia+HIPEC rispetto al gruppo sola chirurgia (35.5 mesi), ma non è stata riscontrata una differenza significativa nella sopravvivenza libera da progressione [DFS] (13,2 vs. 13,9 mesi,  $p = 0,454$ ). Le pazienti trattate con sola chirurgia citoriduttiva avevano mostrato una maggiore probabilità di recidiva peritoneale (43% vs 14%  $P = 0,03$ ). Questo dimostra come l'**HIPEC sembra condizionare il pattern di recidiva della malattia con minore tendenza alla recidiva locoregionale/peritoneale** giustificando i migliori risultati in termini di sopravvivenza a lungo termine (127). A conferma di questi dati si attende il responso del trial multicentrico Chorine, di cui questo studio rappresenta un piccolo campione di pazienti (128).

**Quesito 16:** *Nel carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato la chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) dopo chirurgia citoreduttiva (CRS) è affidabile rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza libera da recidiva, sopravvivenza globale, qualità di vita, e complicitanze?*

È stata eseguita una ricerca bibliografica della letteratura sulle banche dati di Medline ed Embase. Dopo la rimozione dei duplicati e l'acquisizione dei full-text è stato incluso 1 studio. (Vedi *Appendice 2: Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi*).

Lo Studio randomizzato di fase III pubblicato nel 2018 da J. van Driel., condotto su 245 pazienti, con prima diagnosi di carcinoma epiteliale dell'ovaio, della tuba e del peritoneo stadi III, sottoposte a 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante (125). Scopo di tale studio era dimostrare che l'HIPEC in aggiunta alla chirurgia di intervallo dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante era superiore alla chirurgia di intervallo senza chemioipertermia intraperitoneale in termini di sopravvivenza libera da recidiva (mediana in RFS 10.7 mesi nel gruppo con sola chirurgia e 14.2 mesi nel gruppo chirurgia ed HIPEC; HR 0.66; 95% CI 0.50 - 0.87; P = 0.003), e di sopravvivenza globale (mediana di OS era 33.9 mesi nel gruppo di sola chirurgia e 45.7 mesi nel gruppo con chirurgia ed HIPEC; HR 0.67; 95% CI, 0.48 - 0.94; P = 0.02). La percentuale di pazienti con eventi avversi di grado 3 e 4 era uguale nei due gruppi (25% e 27% rispettivamente; P = 0.76).

In termini di **vantaggi** da tale studio è emerso: un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva e della sopravvivenza globale nelle pazienti sottoposte ad HIPEC associato ad un sostanziale mantenimento della qualità di vita di questo gruppo di pazienti

In termini di potenziale **evento dannoso** si è osservato: maggiore incidenza di confezionamento di ileostomia/colostomia nelle pazienti sottoposte ad HIPEC pur non emergendo differenze significative tra i due gruppi nell'incidenza di eventi avversi di grado 3 o 4. Nessuna differenza nella durata della ospedalizzazione, nell'intervallo di tempo tra chirurgia e inizio della chemioterapia e nel completamento del trattamento intrapreso. L'esecuzione dell'HIPEC ha determinato un allungamento di 2 ore, in media della durata della procedura, aumento dei costi della procedura, e la degenza di 1 giorno in terapia intensiva.

**Limiti:** i principali limiti dello studio in esame posso essere sintetizzati nella non uniformità del campione, nella mancanza di stratificazione dello stadio FIGO e considerazione di fattori prognostici (BRCA e tipo istologico), la chemio-ipertermia con solo cisplatino e l'eterogeneità delle chemioterapie utilizzate e dei

risultati tra i diversi centri. Lo studio inoltre era aperto e non in cieco. A consolidamento dei risultati dello studio di J. van Driel et al., si attendono i risvolti dello studio confirmatorio CHORINE (126).

**Bilancio beneficio/danno:** vi è sufficiente evidenza che nelle pazienti con carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato non citoridotte in prima istanza e sottoposte CRS+HIPEC previo trattamento NACT determina un miglioramento della sopravvivenza libera da recidiva, di sopravvivenza globale, e i danni provocati possano essere giudicati non prevalenti sui benefici a supporto della non detrimentalità della procedura.

| Qualità Globale dell'Evidenza           | Raccomandazione Clinica  | Forza della Raccomandazione |
|---|--|-----------------------------|
| Moderata                                | Nelle pazienti con carcinoma sieroso ovarico in stadio avanzato si evidenzia un vantaggio in termini di sopravvivenza globale e libera da recidiva nelle pazienti trattate con HIPEC rispetto a quelle trattate con la sola chirurgia citoriduttiva e quindi essa dovrebbe essere presa in considerazione come modalità terapeutica primaria in associazione alla chirurgia citoriduttiva. Qualità di vita e complicanze emerse risultano a supporto della non detrimentalità della procedura (125). | Condizionata a favore       |
| <b>COI: Nessun conflitto dichiarato</b> |  |                             |

**Quesito GRADE 17:** *Nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante, la CRS + HIPEC e chemioterapia (3 cicli) dovrebbe essere considerata come alternativa alla CRS e chemioterapia sistemica (3 cicli)?*

**RACCOMANDAZIONE:** Nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC, dove vi sia controllo di malattia dopo 3 cicli di chemioterapia standard, il trattamento con CRS associata ad HIPEC e chemioterapia (3 cicli) da effettuarsi in centri di riferimento (ad alto volume) dove tale trattamento venga praticato di routine può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa alla CRS e chemioterapia sistemica (3 cicli).

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Un ampio studio randomizzato, multicentrico in aperto di fase III è stato condotto dal Netherlands Cancer Institute da Van Driel et al i cui risultati sono stati pubblicati sul New England Journal of Medicine nel gennaio 2018 (125). Il trial è stato condotto su 245 pazienti affette da carcinoma sieroso dell'ovaio in stadio III e prevedeva, dopo 3 cicli di chemioterapia neoadiuvante con carboplatino e paclitaxel, una randomizzazione 1:1 con sola chirurgia d'intervallo citoriduttiva (CRS, 123 pazienti) versus CRS in associazione ad HIPEC con solo Cisplatino 100 mg/m<sup>2</sup> (122 pazienti). A seguire, in entrambi i gruppi veniva associato un trattamento adiuvante con chemioterapia sistemica per ulteriori 3 cicli con carboplatino e paclitaxel. L'endpoint primario era la sopravvivenza libera da recidiva (RFS).

La mediana di RFS è risultata essere di 10.7 mesi nel gruppo con sola chirurgia verso i 14.2 mesi nel gruppo CRS + HIPEC. Ad un follow up mediano di 4.7 anni, la mortalità era superiore nel gruppo CRS (62% dei pazienti) rispetto al gruppo CRS +HIPEC (50% dei pazienti) (hazard ratio, 0.67; 95% CI, 0.48 to 0.94; p=0.02). La mediana di sopravvivenza, endpoint secondario, è risultata superiore nel gruppo sperimentale CRS + HIPEC (45.7 mesi) rispetto al gruppo con sola CRS (39.9 mesi). La percentuale di

eventi avversi di grado 3-4 riportata nei due gruppi era pressochè sovrapponibile, rispettivamente del 25% nel gruppo CRS e del 27% nel gruppo CRS + HIPEC (p=0.76), a supporto della fattibilità e tollerabilità della procedura integrata.

In considerazione dei dati a disposizione, il panel ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione di CRS associata ad HIPEC e successiva chemioterapia sistemica (3 cicli) dopo controllo di malattia con chemioterapia neoadiuvante nelle pazienti affette da carcinoma sieroso di alto grado in stadio IIIC. Tuttavia, nelle pazienti candidabili a tale approccio, tale trattamento andrebbe effettuato presso centri ad alto volume ove è comune pratica clinica.

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

#### **Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MODERATA** per i seguenti motivi:

Lo studio era in aperto, anche i valutatori degli outcomes non erano in cieco.

Non è stato possibile escludere il rischio di selection bias per mancanza di sufficienti informazioni, tuttavia le caratteristiche basali delle pazienti risultavano bilanciate nei due bracci.

Il numero di eventi per definire il profilo di sicurezza era basso (limite di imprecisione).

**Qualità globale delle evidenze: MODERATA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

Sulla scorta di queste evidenze, oggi **la CRS+HIPEC trova spazio in diversi tempi della storia naturale dei Tumori epiteliali dell'ovaio** (129-131).

Nella pratica clinica:

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

Negli studi clinici:

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

## Bibliografia

1. Prat J. FIGO's staging classification for cancer of the ovary, fallopian tube, and peritoneum. *J Gynecol Oncol.* 2015; 26(2):87-9.
2. Siegel R, Desantis C, Virgo Ket al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. *CA Cancer J Clin.* 2012;62(4):220-41.
3. Howlader N, Noone A, Krapcho M, et al, National Cancer Institute. editors. SEER cancer statistics review, 1975-2012. [http://seer.cancer.gov/CSR/1975\\_2012](http://seer.cancer.gov/CSR/1975_2012). Accessed August 26, 2015.
4. Cannistra SA. Cancer of the ovary. *N Engl J Med.* 2004;351(24):2519-29.
5. Bristow RE, Tomacruz RS, Armstrong DK, et al. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *J Clin Oncol.* 2002;20:1248-59.
6. McGuire WP, Hoskins WJ, Brady MF, et al. Cyclophosphamide and cisplatin versus paclitaxel and cisplatin: a phase III randomized trial in patients with suboptimal stage III/IV ovarian cancer (from the Gynecologic Oncology Group). *Semin Oncol.* 1996;23(5 Suppl 12):40-7.
7. Chi DS, Eisenhauer EL, Zivanovic O, et al. Improved progression-free and overall survival in advanced ovarian cancer as a result of a change in surgical paradigm. *Gynecol Oncol.* 2009;114:26-31.
8. Conte PF, Gadducci A, Cianci C, et al. Second line treatment and consolidation therapies in advanced ovarian cancer. Review. *Int J Gynecol Cancer.* 2001;11(Suppl 1):52-6.
9. Vasey PA, Jayson GC, Gordon A, et al. Phase III randomized trial of docetaxel-carboplatin versus paclitaxel-carboplatin as first-line chemotherapy for ovarian carcinoma. *J Natl Cancer Inst.* 2004;96(22):1682-91.
10. Ozols RF, Bundy BN, Greer BE, et al. Phase III trial of carboplatin and paclitaxel compared with cisplatin and paclitaxel in patients with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2003;21:3194-200.
11. Ozols RF. Update on the management of ovarian cancer. *Cancer J.* 2002;8(Suppl 1):S22-30.
12. Daly M, Orams GI. Epidemiology and risk assessment for ovarian cancer. *Semin Oncol* 1998;25:255-64.
13. De Gramont A, Drolet Y, Varette C, et al. Survival after second-look laparotomy in advanced ovarian epithelial cancer. Study of 86 patients. *Eur J Cancer Clin Oncol.* 1989;25(3):451-7.
14. Muggia FM, Braly PS, Brady MF, et al. Phase III randomized study of cisplatin versus paclitaxel versus cisplatin and paclitaxel in patients with suboptimal stage III or IV ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2000;18(1):106-15.
15. Diaz-Montes TP, Bristow RE. Secondary cytoreduction for patients with recurrent ovarian cancer. *Curr Oncol Rep.* 2005;7(6):451-8.
16. Santillan A, Karam AK, et al. Secondary cytoreductive surgery for isolated nodal recurrence in patients with epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2007;104(3):686-90.
17. Eisenkop SM, Friedman RL, Wang HJ, et al. Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study. *Gynecol Oncol.* 1998;69(2):103-8.
18. Markman M. Concept of optimal surgical cytoreduction in advanced ovarian cancer: a brief critique and a call for action. *J Clin Oncol.* 2007;25:4168-70.
19. Eisenkop SM, Spirtos NM. Procedures required to accomplish complete cytoreduction of ovarian cancer: is there a correlation with biological aggressiveness and survival? *Gynecol Oncol* 2001;82:436-41.
20. Aletti G, Dowdy SC, Gostout BS, et al. Aggressive surgical effort and improved survival in advanced-stage ovarian cancer. *Obstet Gynecol* 2006;107:77-85.
21. Chi DS, Franklin CC, DA Akselrod F, et al. Improved optimal cytoreduction rates for stages III C and IV epithelial ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer: a chance in surgical approach. *Gynecol Oncol.* 2004;94:650-4.
22. Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, et al. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metast Rev.* 2003;22:465-72.
23. Sugarbaker PH. Observations concerning cancer spread within the peritoneal cavity and concepts supporting an ordered pathophysiology. In: Sugarbaker PH (ed) *Peritoneal carcinomatosis: principles of management.* Kluwer, Boston, 1996.
24. Airtum Working Group. La sopravvivenza dei pazienti oncologici in Italia. *Epidemiologia e Prevenzione* 2001; 35:5-6.
25. Glehen O, Mohamed F, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004;5:219-28.
26. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358e63.

27. Gamblin V, Da Silva A, Villet S, et al. Supportive care for malignant ascites in palliative phase: Place of paracentesis and diuretics. *Bull Cancer*. 2015;102(11):940-5.
28. Sugarbaker PH, editor. *Peritoneal Carcinomatosis: Principles of Management*. Boston: Kluwer Academic; 1996.
29. Sugarbaker PM, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999;6:727e31.
30. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6): 625-7.
31. Fagotti A, Fanfani F, Ludovisi M, et al. Role of laparoscopy to assess the chance of optimal cytoreductive surgery in advanced ovarian cancer. A pilot study. *Gynecol Oncol* 2005;96:729-35.
32. Fagotti A, Ferrandina G, Fanfani F, et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: A pilot study. *Ann Surg Oncol*. 2006;13(8):1156-61.
33. Esquivel J, Chua T, Stojadinovic C, et al. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan. interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: A multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010;102: 565–70.
34. Eisenhauer EA, Therasse P, Bogaerts J, et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur J Cancer*. 2009;45(2):228-47.
35. Passot G, Glehen O, Pellet O, et al. Pseudomyxoma peritonei: role of 18F-FDG PET in preoperative evaluation of pathological grade and potential for complete cytoreduction. *Eur J Surg Oncol*. 2010;36(3):315-23.
36. Pfannenbergl C, Konigsrainer I, Aschoff P, et al. 18F-FDG-PET/CT to Select Patients with Peritoneal Carcinomatosis for Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2009;16:1295-303.
37. Chang SJ, Bristow RE, Ryu HS. Impact of complete cytoreduction leaving no gross residual disease associated with radical cytoreductive surgical procedures on survival in advanced ovarian cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012;19(13):4059-67.
38. Ledermann JA, Raja FA, Fotopoulou C, et al. Newly diagnosed and relapsed epithelial ovarian carcinoma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2013;24(S6):vi24-32.
39. Hoskins WJ. The effect of diameter of largest residual disease on survival after primary cytoreductive surgery in patients with suboptimal residual epithelial ovarian carcinoma. *Am J Obstet Gynecol*. 1994;170:974.
40. Du Bois A, Reuss A, Pujade-Lauraine E, et al. Role of surgical outcome as prognostic factor in advanced epithelial ovarian cancer: a combined exploratory Analysis of 3 prospectively randomized phase 3 multicenter trials: by the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie Studiengruppe Ovarialkarzinom (AGO-OVAR) and the Groupe d'Investigateurs Nationaux Pour les Etudes des Cancers de l'Ovaire (GINECO). *Cancer* 2009; 115:1234–44.
41. Van der Burg ME, van Lent M, Buyse M, et al. The effect of debulking surgery after induction chemotherapy on the prognosis in advanced epithelial ovarian cancer. *Gynecological Cancer Cooperative Group of the European Organization for Research and Treatment of Cancer*. *N Engl J Med*. 1995;332:629–34.
42. Winter WE 3rd, Maxwell GL, Tian C, et al. Tumor residual after surgical cytoreduction in prediction of clinical outcome in stage IV epithelial ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol*. 2008;26(1):83-9.
43. Griffith CT. Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma. *Natl Cancer Inst Monogr*. 1975;42:101-4.
44. Bristow RE, Puri I, Chi DS. Cytoreductive surgery for recurrent ovarian cancer: a meta-analysis. *Gynecol Oncol* 2009;112:265-74-s36.
45. Allen DG, Heintz AP, Touw FW. A meta-analysis of residual disease and survival in stage III and IV carcinoma of the ovary. *Eur J Gynaecol Oncol*. 1995;16(5):349-56.
46. Chi DS, Eisenhauer EL, Lang J, et al. What is the optimal goal of primary cytoreductive surgery for bulky stage IIIC epithelial ovarian carcinoma (EOC)? *Gynecol Oncol*. 2006;103(2):559-64.
47. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer* 2008;113:315.
48. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995;221:29–42.
49. Panici PB, Maggioni A, Hacker N, et al. Systematic aortic and pelvic lymphadenectomy versus resection of bulky nodes only in optimally debulked advanced ovarian cancer: a randomized clinical trial. *J Natl Cancer Inst*. 2005;97:560-566.
50. Philipp Harter, Jalid Sehouli, Domenica Lorusso, et al. LION: Lymphadenectomy in ovarian neoplasms—A prospective randomized AGO study group led gynecologic cancer intergroup trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:15(s 5500-550).



51. Vergote I, du Bois A, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer: On what do we agree and disagree? *Gynecol Oncol.* 2013 Jan;128(1):6-11.
52. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy is the better treatment option in some patients with stage IIIc to IV ovarian cancer. *J Clin Oncol.* 2011;29(31):4076-8.
53. Aletti GD, Eisenhauer EL, Santillan A, et al. Identification of patient groups at highest risk from traditional approach to ovarian cancer treatment. *Gynecol Oncol.* 2011;120:23-8.
54. Aletti GD, Gostout BS, Podratz KC, et al. Ovarian cancer surgical resectability: relative impact of disease, patient status, and surgeon. *Gynecol Oncol.* 2006;100(1):33-7.
55. Tangjitgamol S, Manusirivithaya S, Laopaiboon M, et al. Interval debulking surgery for advanced epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010;6:(10).
56. Vergote I, Tropé CG, Amant F, et al. Neoadjuvant chemotherapy or primary surgery in stage IIIc or IV ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2010;363(10):943-53.
57. Kang S, Nam BH. Does neoadjuvant chemotherapy increase optimal cytoreduction rate in advanced ovarian cancer? Meta-analysis of 21 studies. *Ann Surg Oncol* 2009;16:2315-20.
58. Kehoe S, Hook J, Nankivell, et al. Primary chemotherapy versus primary surgery for newly diagnosed advanced ovarian cancer (CHORUS): an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *The Lancet.* 2015;386:9990:249-57.
59. Fagotti, A, et al. Phase III randomised clinical trial comparing primary surgery versus neoadjuvant chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer with high tumour load (SCORPION trial): Final analysis of peri-operative outcome. *Eur J Cancer.* 2016;59:22-33.
60. Cowan, RA, et al. A comparative analysis of prediction models for complete gross resection in secondary cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2017;145(2):230-5.
61. Van de Laar R, et al. External validation of two prediction models of complete secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent epithelial ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2015;137(2):210-5.
62. Minaguchi T, et al. Proposal for selection criteria of secondary cytoreductive surgery in recurrent epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancers. *Int J Clin Oncol.* 2016;21(3):573-9.
63. Harter P, Hahmann M, Lueck HJ, et al. Surgery for recurrent ovarian cancer: role of peritoneal carcinomatosis: exploratory analysis of the DESKTOP I Trial about risk factors, surgical implications, and prognostic value of peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2009;16:1324-30.
64. Janco JM, et al. Performance of AGO score for secondary cytoreduction in a high-volume U.S. center. *Gynecol Oncol.* 2016;141(1):140-7.
65. Da Costa AA, et al. The value of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer and application of a prognostic score. *Int J Gynecol Cancer.* 2016;26(3):449-55.
66. Eriksson AGZ, et al. Minimal access surgery compared to laparotomy for secondary surgical cytoreduction in patients with recurrent ovarian carcinoma: Perioperative and oncologic outcomes. *Gynecol Oncol.* 2017;146(2):263-7.
67. Zang RY, Harter P, Chi DS, et al. Predictors of survival in patients with recurrent ovarian cancer undergoing secondary cytoreductive surgery based on the pooled analysis of an international collaborative cohort. *Br J Cancer* 2011;105:890-6.
68. Berek JS, et al. Survival of patients following secondary cytoreductive surgery in ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 1983;61(2):189-93.
69. Harter P, et al. Surgery in recurrent ovarian cancer: the Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR trial. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1702-10.
70. Harter P, et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO. *Int J Gynecol Cancer* 2011;21(2):289-95.
71. Chi DS, et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma. *Cancer* 2006;106(9):1933-9.
72. Du Bois A, et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20. *J Clin Oncol.* 2017;35;15(S5501).
73. Coleman RL, et al. A phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction (SSC) followed by platinum-based combination chemotherapy (PBC), with or without bevacizumab (B) in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer (PSOC): A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group (GOG) study. *J Clin Oncol.* 2018;36(Suppl:5501).
74. Shi T, et al. Secondary cytoreduction followed by chemotherapy versus chemotherapy alone in platinum-sensitive relapsed ovarian cancer (SOC-1): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2021;22(4):439-49.

75. Fagotti A, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2009;113(3):335-40.
76. Petrillo M, et al. Long-term survival for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients treated with secondary cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2016;23(5):1660-5.
77. Zivanovic O. Secondary cytoreduction and carboplatin hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for platinum-sensitive recurrent ovarian cancer: An MSK Team Ovary Phase II Study. *J Clin Oncol.* 2021;21:JCO2100605.
78. Jaaback K, Johnson N. Intraperitoneal chemotherapy for the initial management of primary epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;CD005340.
79. Hess LM, Benham-Hutchins M, Herzog TJ, et al. A meta-analysis of the efficacy of intraperitoneal cisplatin for the front-line treatment of ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17:561.
80. Sugarbaker PH. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: 1988 Du Pont lecture. *Can J Surg* 1989; 32(3):164-70.
81. Elit L, Oliver TK, Covens A, Kwon J, Fung MF, Hirte HW, et al. Intraperitoneal chemotherapy in the first-line treatment of women with stage III epithelial ovarian cancer: a systematic review with metaanalyses. *Cancer* 2007; 109:692–702.
82. Trimble EL, Alvarez RD. Intraperitoneal chemotherapy and the NCI clinical announcement. *Gynecol Oncol* 2006;103:S18–9.
83. Walker JL, Armstrong DK, Huang HQ, et al. Intraperitoneal catheter outcomes in a phase III trial of intravenous versus intraperitoneal chemotherapy in optimal stage III ovarian and primary peritoneal cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *Gynecol Oncol.* 2006; 100:27-32. 31.
84. Havrilesky LJ, Secord AA, Darcy KM, et al. Cost effectiveness of intraperitoneal compared with intravenous chemotherapy for women with optimally resected stage III ovarian cancer: a Gynecologic Oncology Group study. *J Clin Oncol.* 2008; 26:4144-50.
85. Chang YH, Li WH, Chang Y, Peng CW, Cheng CH, Chang WP, Chuang CM. Front-line intraperitoneal versus intravenous chemotherapy in stage III-IV epithelial ovarian, tubal, and peritoneal cancer with minimal residual disease: a competing risk analysis. *BMC Cancer.* 2016 Mar 17;16:235.
86. Tewari D, Java JJ, Salani R, Armstrong DK, Markman M, Herzog T, Monk BJ, Chan JK- Long-term survival advantage and prognostic factors associated with intraperitoneal chemotherapy treatment in advanced ovarian cancer: a gynecologic oncology group study. *J Clin Oncol.* 2015 May 1;33(13):1460-6.
87. Dedrick RL et al. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978;62:1-11.
88. Grosso G, Rossetti D, Coccolini F, Bogani G, Ansaloni L, Frigerio L. Intraperitoneal chemotherapy in advanced epithelial ovarian cancer: a survey. *Archives of Gynecology and Obstetrics.* September 2014, Volume 290, Issue 3, pp 425–434.
89. Spratt JS et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40:256-60 Sugarbaker PH et al. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124-32.
90. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998;14:254e61.
91. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy. *Cancer J* 2009;15:216e24.
92. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 790-796.
93. Chua TC, Robertson G, Liauw W, et al. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer 107 peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol* 2009; 135:1637.
94. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De SM, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284–92.
95. Witkamp AJ, de BE, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001;37:979–84.
96. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surg* 2000;66:561–8.

97. Piso P, Bektas H, Werner U, Schlitt HJ, Kubicka S, Bornscheuer A, et al. Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001;27:286–90.
98. Sugarbaker PH. Carcinomatosis—is cure an option? *J Clin Oncol* 2003;21:762–4.
99. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, Solazzo M, Bonomi S, Iusco DR, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol.* 2011 Aug;122(2):215-20. Epub 2011 Jun 12.
100. Sugarbaker PH. *Technical Handbook for the Integration of Cytoreductive Surgery and Perioperative Intraperitoneal Chemotherapy into the Surgical Management of Gastrointestinal and Gynecologic Malignancy.* 4th ed. Washington, 2005. Pp. 25-52.
101. Shih KK, Chi DS. Maximal cytoreductive effort in epithelial ovarian cancer surgery. *J Gynecol Oncol.* 2010 Jun;21(2):75-80.
102. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and peri-operative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27: 239-243.
103. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Cancer Treat Res.* 2007; 134: 247-64.
104. Frigerio L, Carnelli M, Busci L, Malandrino C, Verrengia A, Bosisio, C Montori G, Coccolini F, Poiasina E and Ansaloni L. Extra-peritoneal hysteroannessiectomy with eventual concomitant “en bloc” rectal resection and cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer (and other peritoneal surface malignancies): technical details. *Journal of Peritoneum (and other serosal surfaces)*2017; volume 2:42.
105. Burghardt E, Girardi F, Lahouser M, et al. Patterns of pelvic and periaortic lymph node involvement in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* (1991);40:103-106.
106. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbecks Arch Surg.* 1999;384(6):576-87.
107. Eisenkop SM, Spirtos NM. What are the current surgical objectives, strategies, and technical capabilities of gynecologic oncologists treating advanced epithelial ovarian cancer? *Gynecol Oncol.* 2001 Sep;82(3):489-97.
108. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg* 2004;28:1040–5.
109. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol* 2004;2:21.
110. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol* 2005;90:51–6.
111. Rufian S, Munoz-Casares FC, Briceno J, Diaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, et al. Radical surgery peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316–24.
112. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: the experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol* 2006;32:671–5.
113. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg* 2007;31:1813–20.
114. Alexander J, Cortez, Patrycja Tudrej, Katarzyna A. Kujawa, Katarzyna M. Lisowska *Advances in ovarian cancer therapy Cancer Chemother Pharmacol.* 2018; 81(1): 17–38
115. Cascales P.A., Gil J., Galindo P.J., Machado F., Frutos I.M., Paricio P.P. Heterogeneity in patients and methods. A problem for hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian carcinoma. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,* 158 (2011), pp. 361–362.
116. Mulier S, Claes JP, Dierieck V, Amiel JO, Pahaut JP, Marcelis L, Bastin F, Vanderbeeken D, Finet C, Cran S, Velu T. Survival benefit of adding Hyperthermic IntraPeritoneal Chemotherapy (HIPEC) at the different time-points of treatment of ovarian cancer: review of evidence. *Curr Pharm Des.* 2012;18(25):3793-803.
117. Argenta PA, Sueblinvong T, Geller MA, Jonson AL, Downs LS Jr, Carson LF, Ivy JJ, Judson PL. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with carboplatin for optimally-cytoreduced, recurrent, platinum-sensitive ovarian carcinoma: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2013 Apr;129(1):81-5. 223.
118. Kreafl JE, Diaz JP, Angel K, Estape R, Schroeder E, Estape R. Robotic and open cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of recurrent ovarian cancer. *Obstet Gynecol.* 2014 May; 123 Suppl 1:184S.
119. Chua TC, Liauw W, Robertson G, Chia WK, Soo KC, Alobaid A, Al-Mohaimed K, Morris DL. Towards randomized trials of cytoreductive surgery using peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer peritoneal carcinomatosis. *Gynecol Oncol.* 2009 Jul;114(1):137-9.

120. Van Driel WJ, Lok CA, Verwaal V, Sonke GS. The role of hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy in ovarian cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16: 14.
121. Bakrin N, Cotte E, Golfier F, Gilly FN, Freyer G, Helm W, Glehen O, Bereder JM. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for persistent and recurrent advanced ovarian carcinoma: a multicenter, prospective study of 246 patients. *Ann Surg Oncol*. 2012 Dec; 19(13):4052-8.
122. Herzog TJ. The role of heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in ovarian cancer: hope or hoax? *Ann Surg Oncol*. 2012;19:3998-4000.
123. Fagotti A, Paris I, Grimalizzi F, et al. Secondary cytoreduction plus oxaliplatinbased HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol* 2009; 113(3): 335-40.
124. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015;22:1570-5.
125. Oseledchik A, Zivanovic O. Intraoperative Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Patients With Advanced Ovarian Cancer. *Oncology (Williston Park)*. 2015 Sep;29(9):695-701.
126. Cowan RA, O'Ceirbhail RE, Zivanovic O, Chi DS. Current status and future prospects of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) clinical trials in ovarian cancer. *Int J Hyperthermia* 2017; 33: 548-53.
127. Van Driel WJ, Koole SN, Sonke GS. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 Apr 5;378(14):1363-1364.
128. Ansaloni L, De Iaco P, Frigerio L. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase II trial. - Proposal of a clinical trial of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in advanced ovarian cancer, the CHORINE study. *Gynecol Oncol*. 2012 Apr;125(1):279-81
129. Ceresoli M, Verrengia A, Montori G, Busci L, Coccolini F, Ansaloni L, Frigerio L. Effect of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on relapse pattern in primary epithelial ovarian cancer: a propensity score based case-control study. *J Gynecol Oncol*. 2018 May;29(3):e53.
130. Ceresoli M, Frigerio L, Ansaloni L. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer *N Engl J Med* 378;14, 1363. April 5, 2018
131. Perrone AM, Zamagni C, De Iaco P. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Epithelial Ovarian Cancer should be proposed in eight time points. *Eur J Surg Oncol*. 2014 Aug;40(8):1028-9.

## 10. Carcinosi peritoneale nel carcinoma del colon-retto

### Introduzione

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

Fattori di rischio per la CP sono rappresentati da: T4 con perforazione, N2, istologia mucinosa, chirurgia non radicale per il carcinoma appendicolare, tumore del colon destro e la presenza di localizzazioni ovariche. In

pazienti operati radicalmente la ripresa peritoneale viene documentata nel 2,5% dei tumori del colon destro, nel 1,8% dei primitivi del colon sinistro e dell'1,2% di quelli rettali (1).

Un'analisi retrospettiva in pazienti con neoplasia coloretale metastatica (mCRC) ha evidenziato come la presenza di mutazione di *BRAF* sia significativamente associata alla sede destra del tumore primitivo, allo stato di instabilità dei microsatelliti (H-MSI) e ad una ridotta sopravvivenza mediana (10,4 mesi) rispetto agli altri pazienti (34,7 mesi,  $P < 0,001$ ). Questo viene supportato da un differente profilo di diffusione metastatica osservato nei tumori con *BRAF* mutati dove maggiore è il tasso di metastasi peritoneali (46% vs 24%,  $p = 0,001$ ) e linfonodali (53% vs 38%,  $p = 0,008$ ), mentre più bassi sono i tassi di metastasi polmonari (35% vs 49%,  $p = 0,049$ ) (6).

Lo studio ARCAD, mediante un'analisi retrospettiva di 14 studi randomizzati di prima linea, ha valutato l'impatto della CP sulla sopravvivenza e sul tempo alla progressione in 10.553 pazienti arruolati. I pazienti sono stati divisi in tre gruppi: 1) senza CP (87%), 2) con CP isolata (2%) o 3) con CP associata a metastasi in altri organi (11%). Il 78% dei pazienti era stato trattato con solo chemioterapia, mentre terapia biologica con anti-VEGF e anti-EGFR era stata somministrata nel 15 e 10% dei pazienti rispettivamente. I pazienti con CP erano più frequentemente donne (41 vs 36% [ $p = 0,0003$ ]), con primitivo colon (84 vs 66 [ $p < 0,0001$ ]) e con un ECOG PS 2 (10% vs 6% [ $p < 0,0001$ ]). Mutazione di *BRAF* è stata associata a CP isolata (18% vs 12% in CP con metastasi  $p = 0,028$ ) (7).

### **Trattamento profilattico**

La potenziale efficacia della HIPEC profilattica è stata evidenziata da due studi prospettici non randomizzati condotti su pazienti ad alto rischio di CP metacrona. Tali pazienti sono stati sottoposti ad HIPEC contestualmente alla resezione del primitivo, o al momento di un second-look chirurgico, dopo aver completato la chemioterapia sistemica adiuvante (8-9). Tuttavia tali risultati non sono stati confermati da due studi randomizzati successivamente condotti. Il primo studio, Francese, PROPHILOCHIP (10) ha arruolato 150 pazienti con CCR ad alto rischio per CP se, dopo 6 mesi dalla fine del trattamento chirurgico e chemioterapico adiuvante, risultavano privi di malattia al restaging. I pazienti sono stati randomizzati in due

braccia: 1) solo follow-up (CRS HIPEC è stata tuttavia eseguita in 16 dei 25 pazienti in cui poi si è manifestata la CP); 2) second-look con HIPEC profilattica (in tale gruppo è stata necessaria una citoriduzione per evidenza di CP all'atto chirurgico nella metà dei casi). La sopravvivenza a 3 anni dell'80% è risultata simile nei due gruppi. Il secondo studio, Olandese, COLOPEC (11) ha confrontato 202 pazienti con neoplasia colica T4 o perforata o con localizzazioni ovariche chirurgicamente trattati che hanno ricevuto HIPEC adiuvante con chemioterapia sistemica (n=100) o solo chemioterapia (n=102). L'endpoint era la sopravvivenza libera da malattia peritoneale a 18 mesi valutata mediante second look laparoscopico. I risultati dello studio presentati al congresso PSOGI 2018 non hanno evidenziato differenze in termini di probabilità di sopravvivenza (81,8 *versus* 76,7).

### **Trattamento della malattia metastatica**

Una pooled analysis ha valutato l'impatto clinico delle sedi di metastasi su 2095 pazienti affetti da neoplasia coloretale. L'analisi è stata condotta su 1647 pazienti arruolati in trial di prima linea (N9741) e 448 pazienti in trial di seconda linea (N9841). La presenza di CP è stata documentata nel 17,4% dei pazienti e nel 2,1 % come singola sede e viene confermata come fattore prognostico negativo sia nell'analisi univariata che multivariata (12).

Ad oggi, dati della letteratura derivati sia da studi controllati che da analisi retrospettive documentano come pazienti con CP limitata trattati con CRS+HIPEC associata a chemioterapia sistemica in remissione completa hanno una probabilità di sopravvivenza a 5 anni dal 40 al 60% (13-14).

In uno studio olandese prospettico randomizzato, 101 pazienti affetti da CP, come unica sede, sono stati randomizzati a ricevere solo chemioterapia con fluoruracile *versus* CRS+HIPEC seguita da chemioterapia con fluoruracile. I risultati, con follow up aggiornato a 8 anni, hanno documentato nel gruppo trattato con la strategia combinata un beneficio sia in termini di PFS (7,7 mesi vs 12,6 mesi  $p=0.020$ ) che di sopravvivenza *disease related* (12,6 vs 22 mesi  $p=0.028$ ). La morbidità associata al trattamento combinato era elevata e la mortalità è stata dell'8%. La principale criticità di questo studio è rappresentata dall'inadeguatezza della chemioterapia sistemica e dall'inclusione nello studio di pazienti con neoplasia appendicolare. La OS a 5

anni di tutti i pazienti con citoriduzione completa (senza residuo macroscopico di malattia) è stata del 45% (15).

Autori svedesi hanno condotto uno studio prospettico randomizzato di confronto tra CRS seguita da chemioterapia intraperitoneale e chemioterapia sistemica con FOLFOX per 6 mesi in 48 pazienti affetti da CP resecabile preoperativamente. Lo studio è stato interrotto dopo 7 anni per accrual difficoltoso. La sopravvivenza a 2 anni è stata del 54% nel braccio chirurgia e del 38% nel braccio chemioterapia ( $p=0.04$ ). Dopo 5 anni, 8 pazienti trattati con chirurgia sono risultati lungo sopravvissuti e solo 1 paziente trattato con chemioterapia. La sopravvivenza mediana è stata di 25 mesi vs 18 mesi HR 0.51 ( $p=0.04$ ) e la PFS di 12 mesi vs 11 mesi ( $p=0.16$ ) con PFS a 5 anni di 17% vs 0%. Tossicità in termini di grado III-IV è stata riportata nel 42% e nel 50% dei pazienti (16).

Una recente meta-analisi su 2390 pazienti inclusi in 3 studi randomizzati e 9 studi retrospettivi ha documentato un beneficio di sopravvivenza a 3 (HR 2.19) e 5 anni (HR 2.22) in pazienti trattati con CRS e chemioterapia intraperitoneale rispetto alla sola chemioterapia (17).

Lo studio francese francese Prodig7 (18) ha valutato il ruolo dell'HIPEC dopo CRS macroscopicamente completa (R0/R1 con residuo di malattia  $\leq 1\text{mm}$ ) in pazienti protraiti con chemioterapia sistemica, rispetto ad un braccio di controllo tratto con chemioterapia e CRS macroscopicamente completa, ma non sottoposto a HIPEC. Sono stati randomizzati 267 pazienti affetti da CP coloretale come unica sede di malattia, con PCI  $\leq 25$ . Lo studio non ha evidenziato una differenza statisticamente significativa in termini di OS, che risultava pari a 41.7 mesi (95% CI: 36.2-52.8) nel braccio trattato con HIPEC e 41.2 mesi (95% CI 35.1-49.7) in quello senza HIPEC (HR = 1.00 (95% CI: 0.73-1.37;  $p = 0.995$ ). La sopravvivenza libera da malattia è risultata pari a 13.1 mesi (95% CI: 12.1-15.7) e 11.1 mesi (95% CI: 9-12.7), rispettivamente nei due bracci dello studio (HR = 0.90 95% CI: 0.69-1.90;  $p = 0.486$ ). Vi è tuttavia un sottogruppo di pazienti che presentano un PCI compreso tra 11-15 in cui l'aggiunta della HIPEC ha incrementato la sopravvivenza significativamente. Il disegno statistico dello studio prevedeva di dimostrare un aumento di OS da 30 mesi (braccio senza HIPEC) a 48 mesi (braccio con HIPEC) e la sopravvivenza del braccio di controllo (desunta

da dati di letteratura risalenti all'era dei trattamenti con solo 5-fluorouracile) è risultata clamorosamente sottostimata.

E' inoltre ragionevole pensare che con il superamento della learning curve i team chirurgici abbiano ottimizzato il trattamento e ciò potrebbe giustificare l'incremento di sopravvivenza strettamente correlato con la chirurgia. Altre criticità dello studio quali il lungo periodo di accrual e di follow-up, il numero di centri coinvolti, e l'arruolamento di pazienti con PCI elevati hanno probabilmente influenzato i risultati. La discussione di tali criticità troverà probabilmente spazio al momento della pubblicazione del lavoro e possa essere stata mascherata dall'arruolamento di pazienti con malattia troppo avanzata.

**Quesito 18 GRADE: Nei pazienti con carcinoma colonrettale e carcinosi peritoneale come unica sede di metastasi sincrona o metacrona, PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali la CRS + HIPEC dovrebbe essere considerata come alternativa alla terapia sistemica?**

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

**Forza della raccomandazione: CONDIZIONATA A FAVORE**

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

In un piccolo studio randomizzato svedese in aperto di Cashin 2016 (16) e chiuso prematuramente per scarso accrual, 48 pazienti sono stati randomizzati a ricevere CRS + HIPEC con 5FU vs sola chemioterapia oxaliplatino-base. La sopravvivenza mediana è stata di 25 vs 18 mesi a favore del braccio sperimentale (RR 0.79, 95%CI 0.64-0.97) con una riduzione del rischio di morte assoluta del 21%. Di magnitudo inferiore il PFS (RR 0.83, 95% CI 0.7-1). A fronte di tali dati di efficacia non si sono verificati eventi mortali a 30 giorni (evidenza elevata). Gli eventi avversi seri descritti (12 di grado 3-4) venivano riportati in 10 pazienti nel braccio sperimentale, a fronte di 14 di grado 3-4 riportati in 12 pazienti nel braccio di sola chemioterapia con un'evidenza complessivamente bassa riguardo la consistenza dei dati di tossicità.

Per tale motivo, il panel all'unanimità ha giudicato favorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall'esecuzione di CRS e HIPEC nella carcinosi peritoneale da carcinoma colonrettale sincrona o metacrona PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali.

**Implicazioni per le ricerche future: /**

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** per i seguenti motivi:

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

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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



**Quesito 19 GRADE: Dovrebbe Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC vs sola Sorveglianza essere utilizzato per pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali?**

**RACCOMANDAZIONE:** Nei pazienti affetti da carcinoma del colon retto e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali, il second-look chirurgico in associazione ad HIPEC non dovrebbe essere preso in considerazione

**Forza della raccomandazione:** CONDIZIONATA A SFAVORE

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

Lo studio Prodigé-15 (17) ha randomizzato 150 pazienti con età >18 anni, con tumore coloretale primario e con metastasi peritoneali rimosse durante la resezione del tumore primario. I pazienti sono stati randomizzati a sola sorveglianza oppure a “Second-look Surgery” più Oxaliplatino-HIPEC (oxaliplatino 460 mg/m<sup>2</sup>, oppure oxaliplatino 300 mg/m<sup>2</sup> più irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup>, più intravenous fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup>), o mitomycin-HIPEC (mitomycin 35 mg/m<sup>2</sup>) solo in caso di neuropatia. Lo studio è stato condotto in 23 ospedali francesi. “Systematic second-look surgery” + Oxaliplatino potrebbe non avere effetto a 3-anni di disease-free survival (HR 0.97; 95%CI 0.61-1.56), non comporta un miglioramento a 3-anni di sopravvivenza libera da ricorrenza peritoneale (RR 1.03, 95% CI 1.01-1.06) e non comporta un miglioramento di OS a 5 anni (RR 1.06; 95%CI 1.05-1.09).

A fronte di tali dati di efficacia si sono verificati circa un 12% di complicanze maggiori post-operatorie di grado 3-4 in 29 su 71 pazienti (41%) nel gruppo del second-look chirurgico. Gli eventi più frequenti di grado 3-4 erano complicanze intra-addominali (17%) e tossicità ematologiche (18%).

Per tale motivo, il panel all’unanimità ha giudicato sfavorevole il bilancio tra rischi e benefici derivante dall’esecuzione del second look chirurgico in associazione ad HIPEC nei pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali.

**Implicazioni per le ricerche future:** /

**Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **BASSA** prevalentemente a causa del rischio di distorsione (open label study) e per un basso numero di eventi (inferiore a 200).

**Qualità globale delle evidenze: BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

Per il rationale, la sintesi delle prove e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice I

## Bibliografia

1. Enblad M, Birgisson H Risk factors for appendiceal and colorectal peritoneal metastases. Eur J Surg Oncol. 2018 Jul;44(7):997-1005.
2. Elferink MA, de Jong KP, Klaase JM, Siemerink EJ, de Wilt JH. Metachronous metastases from colorectal cancer: a population-based study in North-East Netherlands. Int J Colorectal Dis. 2015;30(2):205-12.
3. Lemmens VE, Klaver YL, Verwaal VJ, et al. Predictors and survival of synchronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: a population-based study. Int J Cancer 2011;128:2717-25.
4. Segelman J, Granath F, Holm T, et al. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Br J Surg. 2012;99:699-705.
5. Van Gestel YR, Thomassen I, Lemmens VE, Pruijt JF, van Herk-Sukel MP, Rutten HJ, Creemers GJ, de Hingh IH. Metachronous peritoneal carcinomatosis after curative treatment of colorectal cancer. Eur J Surg Oncol. 2014 Aug;40(8):963-9.
6. Tran B, Kopetz S, Tie J, et al. Impact of BRAF mutation and microsatellite instability on the pattern of metastatic spread and prognosis in metastatic colorectal cancer cancer 2011;117(20):4623-32.

7. Franko J, Shi Q, Meyers JP, et al. Prognosis of patients with peritoneal metastatic colorectal cancer given systemic therapy: an analysis of individual patient data from prospective randomised trials from the Analysis and Research in Cancers of the Digestive System (ARCAD) database *Lancet Oncol* 2016;17:1709–19.
8. Elias D, Honore C, Dumont F et al. Results of systematic second- look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg* 2011; 254: 289-93.
9. Baratti D, Kusamura S, Iusco D, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) at the time of primary curative surgery in patients with colorectal cancer at high risk for metachronous peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol*. 2017;24(1):167-75.
10. Trial Comparing Simple Follow-up to Exploratory Laparotomy Plus "in Principle" (Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy) HIPEC in Colorectal Patients (ProphyloCHIP) [Clinicaltrials.gov/ NCT0122639](https://clinicaltrials.gov/ NCT0122639).
11. Adjuvant HIPEC in High Risk Colon Cancer (COLOPEC) [Clinicaltrials.gov NCT02231086](https://clinicaltrials.gov NCT02231086).
12. Franko J, Shi Q, Goldman CD, et al Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*.2012;30(3):263-7.
13. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol*. 2009;27:681-5.
14. Baratti D, Kusamura S, Pietrantonio F, et al. Progress in treatments for colorectal cancer peritoneal metastases during the years 2010-2015. A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2016;100:209-22.
15. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426–32.
16. Cashin PH, Mahteme H, Spång N, Syk I, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial. *Eur J Cancer*. 2016;53:155-62.
17. Goéré D, Glehen O, Quenet F, et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2020;21(9):1147-54.

## 11. Carcinosi peritoneale nel carcinoma gastrico

### Introduzione

La carcinosi peritoneale (CP) a primitività gastrica è associata a prognosi infausta. Dati della letteratura documentano come, circa il 15% dei pazienti presentino CP al momento della diagnosi e il 35% muoia in seguito a ripresa peritoneale di malattia. Sebbene la chemioterapia sistemica migliori la sopravvivenza globale dei pazienti con malattia metastatica, la presenza di CP rappresenta un fattore prognostico negativo. In assenza di un iniziale sospetto clinico di malattia peritoneale, la CP è presente in circa il 20% dei pazienti sottoposti a laparotomia con potenziale intento curativo, mentre il 20-50% dei pazienti sottoposti a chirurgia radicale svilupperà ripresa peritoneale nel corso della propria storia oncologica (1). In particolare, anche in caso di esame citologico negativo del washing peritoneale, la probabilità di sviluppare CP rimane del 13%. Il sesso femminile, la presenza di cellule ad anello con castone, il grading elevato e l'istotipo diffuso sono frequentemente associati a CP (2).

La chemioterapia ipertermica associata a chirurgia citoreduttiva introdotta negli anni '80 è stata inizialmente associata ad una alta percentuale di morbilità e mortalità. Negli ultimi anni, l'evoluzione delle tecniche chirurgiche e la standardizzazione della tecnica per le forme di pseudomixoma peritonei, ha portato ad un miglioramento degli obiettivi ed ha permesso di valutare l'efficacia di tale approccio anche nelle CP di origine gastrica. Risultati di studi randomizzati e non documentano come la carcinosi sia un importante fattore prognostico e predittivo di scarsa risposta al trattamento polichemioterapico, principalmente dovuta alla scarsa biodisponibilità dei farmaci sulla superficie peritoneale dopo infusione sistemica.

### **Trattamento profilattico**

L'approccio locoregionale intraperitoneale nei pazienti resecati ad alto rischio di disseminazione peritoneale è stato valutato in numerosi studi, con risultati alquanto eterogenei per variabilità nei criteri di inclusione, agenti chemioterapici utilizzati e differente modalità di somministrazione. Una revisione sistematica degli studi principalmente asiatici ha documentato un beneficio limitato ma significativo in termini di sopravvivenza ed in particolare sull'utilizzo della MMC. Ma la mancata standardizzazione delle procedure, così come l'assenza di dati sulle popolazioni non asiatiche, rendono questi dati poco convincenti (3).

Il ruolo dell'HIPEC è stato valutato in una recente metanalisi che ha analizzato 2520 pazienti inclusi in 11 trials randomizzati (RCT) e in 21 trials non randomizzati (NRCT). In 1810 pazienti senza CP è stato osservato un vantaggio in termini di sopravvivenza globale sia a 3 e 5 anni a favore del trattamento con HIPEC rispetto alla sola chirurgia (risk ratio [RR]=0.82, P=0.01). Nella prevenzione dello sviluppo di carcinosi l'HIPEC dava un vantaggio (RR 0.63 p<0.01) che, tuttavia, non si manteneva analizzando separatamente i RCT e NRCT. In aggiunta, l'HIPEC è stata associata ad un significativo incremento di complicanze (RR=2.15, P<0.01) in particolare insufficienza respiratoria e renale. Tali tossicità sono principalmente legate all'effetto sistemico dei farmaci (4).

In corso uno studio randomizzato francese (GASTROCHIP study) che confronta in pazienti cT3-cT4 con invasione della sierosa, perforazione della parete e localizzazioni linfonodali (in assenza di evidenza di

carcinosi peritoneale) dopo chemioterapia neoadiuvante a ricevere solo gastrectomia vs gastrectomia + HIPEC con oxaliplatino seguita da ulteriore CT postoperatoria in tutti i pazienti (5).

### **Trattamento della malattia metastatica**

A tutt'oggi non disponiamo di risultati di studi randomizzati prospettici che valutano l'efficacia di una chirurgia citoreducente associata ad HIPEC in pazienti con carcinosi peritoneale come unica sede di malattia in pazienti che ricevono un trattamento sistemico. Lo studio di fase II a braccio singolo AIO-FLOT3 ha documentato l'efficacia di una terapia neoadiuvante seguita da chirurgia in presenza di malattia metastatica limitata. Dei 60 pazienti con malattia metastatica limitata (definita come metastasi linfonodale addominali o retroperitoneale o 1 solo organo in assenza di evidenza di carcinosi peritoneale sintomatica con ascite) trattati con regime FLOT (fluoruracile, acido folinico, docetaxel e oxaliplatino) per 4 cicli seguito da chirurgia e da altri 4 cicli di FLOT, solo il 6.7% presentava carcinosi peritoneale. La mediana di sopravvivenza dei pazienti trattati con l'approccio integrato risultava essere 31.3 mesi rispetto ai 15.9 mesi degli altri pazienti (6).

Il ruolo dell'HIPEC dopo CRS è stato valutato in uno studio prospettico cinese in cui 68 pazienti sono stati randomizzati a ricevere CRS versus CRS seguita da HIPEC con cisplatino e MMC. Una completa citoreduzione (CC 0/1) era stata ottenuta nel 60% dei pazienti in entrambi i gruppi. Ad un follow up mediano di 32 mesi, risultavano vivi il 2.9% dei pazienti sottoposti a sola CRS ed il 14.7% dei pazienti con sottoposti a CRS e HIPEC con un significativo incremento della sopravvivenza mediana, da 6.5 a 11 mesi ( $p=0.046$ ). L'analisi multivariata individuava, inoltre, come fattori indipendenti, la carcinosi peritoneale sincrona, CC-0/1, l'assenza di complicanze chirurgiche e l'aver eseguito una chemioterapia sistemica  $\geq 6$  mesi (7).

Anche uno studio francese (CYTO-CHIP study), ha analizzato retrospettivamente, mediante *propensity score* e *inverse probability weighting*, 277 pazienti che hanno ricevuto CRS (CC-0/1) +/- HIPEC, dal 1998 al 2014. Le caratteristiche cliniche erano simili nei gruppi ad eccezione dell'entità dell'estensione della carcinosi (CRS+ HIPEC/CRS: PCI mediano 7 vs 2). Rispetto alla sola CRS, CRS+HIPEC conferisce un

beneficio in termini di mediana di sopravvivenza (mOS 18.8 vs 12.1 mesi), probabilità di sopravvivenza a 3 e 5 anni (26.2% e 19.8% vs 10.8% e 6.4%) e probabilità di sopravvivenza libera da malattia a 5 anni: (17% vs 3%). Comunque, lo studio presenta diverse limitazioni relativamente alla selezione della popolazione analizzata, alla natura retrospettiva e l'assenza di una randomizzazione. Altro fattore di confondimento è l'elevato PCI del gruppo trattato con CRS+HIPEC, in cui il 25% aveva PCI > di 10 che attualmente rappresenta una franca controindicazione alla CRS+HIPEC nel carcinoma gastrico. I risultati di questo studio non permettono di definire le caratteristiche cliniche basali dei pazienti che potrebbero ricevere beneficio dalla combinazione di CRS+HIPEC rispetto alla sola CRS, ma solo di affermare che HIPEC dopo CRS con radicalità ottenuta migliora la sopravvivenza in assenza di significative complicanze chirurgiche (8).

La CRS + HIPEC deve essere considerata comunque un approccio con alta morbilità. In una revisione di 441 pazienti sottoposti a CRS-HIPEC, Gill et al, ha riportato un tasso di mortalità del 4.8% con una morbilità del 21.5% (9) le più frequenti tossicità erano sepsi, insufficienza respiratoria, sanguinamenti e ostruzioni gastrointestinali. Va comunque sottolineato che queste procedure devono essere eseguite in centri di riferimento e da chirurghi esperti. Glehen et al, hanno documentato come l'istituzione dove le procedure erano eseguite sia stata un fattore prognostico indicativo di complicanze postoperatorie. È ragionevole pensare che questo possa riflettere una più accurata selezione dei pazienti da parte dei chirurghi più esperti ed un miglioramento della gestione delle complicanze post-operatorie (10).

**Quesito 20:** *In pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale sincrona, come unica sede metastatica, PCI<6, PS:0/1 e con risposta terapeutica al trattamento di prima linea, potrebbe essere presa in considerazione la chirurgia citoreducente (CRS)+/- HIPEC rispetto alla prosecuzione del trattamento sistemico?*

**RACCOMANDAZIONE:** La chirurgia citoreducente ed HIPEC in pazienti con carcinoma gastrico e solo metastasi peritoneali sincrone, PS 0-1 e PCI < 6 in risposta ad un trattamento chemioterapico di prima linea non deve essere preso in considerazione, ma potrà essere preso in considerazione solo presso centri riferimento, da chirurghi esperti e dopo valutazione multidisciplinare in pazienti selezionati.

**Forza della raccomandazione:** FORTE A SFAVORE

**Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:**

In uno studio randomizzato di Rudloff 2014 (11), 17 pazienti hanno ricevuto CRS ed HIPEC mostrando un trend non significativo a favore della sopravvivenza a 5 anni (HR 0.38; 95% CI 0.14-1.05). Non c'è stata mortalità a 30 giorni nel braccio sperimentale, mentre nel braccio della chirurgia il tasso di mortalità a 90

giorni era del 11%. In uno studio osservazionale di Zhibing 2013 (12), è stato segnalata una tossicità mielosoppressiva, nausea e vomito ma non sono state segnalate differenze tra i due bracci di trattamento. Due casi di peritonite chimica sono stati riportati nel gruppo trattato con HIPEC e relate ad essa. In un altro studio osservazionale, Hultman 2011 (13) riporta su 5 pazienti eventi avversi di grado 3-4 relati alla chirurgia ed 1 paziente morto entro i 90 giorni dall'intervento. Nonostante uno studio randomizzato dimostri un trend non significativo a favore di una maggiore OS a 5 anni, gli intervalli di confidenza sono ampi, il numero dei pazienti era basso, la popolazione era asiatica senza informazioni riguardo la diffusione peritoneale ed il PCI ed il numero di eventi non era specificato. Inoltre, nello studio di Hultman, 5 su 10 pazienti trattati con HIPEC avevano PCI >6 mentre nello studio di Yarema 2014 (14), i pazienti avevano un'apparente diffusione peritoneale, senza alcuna informazione sul PCI.

Recentemente è stata pubblicata una metanalisi di 12 studi randomizzati (1376 pazienti) che ha analizzato l'efficacia della CRS seguita da HIPEC in pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale operati radicalmente. In 10 studi l'HIPEC era stata eseguita a scopo profilattico con braccio di controllo chirurgia (9 studi) o chemioterapia adiuvante (1 studio). Nei restanti 2 trial, l'HIPEC è stata eseguita a scopo terapeutico, con braccio di controllo chirurgia o chemioterapia palliativa. Tutti gli studi analizzati, tranne uno, erano su popolazioni asiatiche. La mediana di follow up è nota in solo cinque studi. I risultati documentano che la CRS+ HIPEC induce un significativo effetto sulla sopravvivenza (RR:0.77,95% CI:0.64-0.94, p=0.01) rispetto alla sola chirurgia. Tali dati sono stati ottenuti analizzando gli studi in cui l'HIPEC veniva eseguita a scopo profilattico (15).

Il panel ritiene quindi che gli effetti desiderabili attesi (prolungamento della OS e del RFS/PFS) derivanti dal trattamento integrato di CRS e HIPEC nel paziente con PS 0-1 con sola carcinosi peritoneale da carcinoma gastrico e PCI <6, siano di trascurabile importanza.

Pertanto alla luce di tutte queste informazioni, in attesa dei risultati dei due più importanti studi randomizzati prospettici, in pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale sincrona, come unica sede metastatica, PCI<6, PS:0/1 e con risposta terapeutica al trattamento di prima linea, la chirurgia citoreduttiva (CRS)+/- HIPEC rispetto alla prosecuzione del trattamento sistemico non è raccomandata, ma potrebbe essere presa in considerazione solo in casi selezionati e presso strutture di riferimento.

**Implicazioni per le ricerche future:** ulteriori studi prospettici randomizzati di confronto su casistiche ampie ed omogenee si rendono necessari

#### **Qualità delle Evidenze**

La qualità delle evidenze è stata giudicata **MOLTO BASSA** per la natura osservazione degli studi e la bassa numerosità dello studio randomizzato. In quasi tutti gli studi avevano un follow up breve e non c'era alcuna dichiarazione della perdita per i pazienti di follow-up. Nello studio randomizzato la popolazione inclusa aveva sia metastasi sincrone che metacrone e la maggior parte dei pazienti del braccio HIPEC aveva un PCI pre-chirurgico <=20.

**Qualità globale delle evidenze: MOLTO BASSA**

**COI: Nessun conflitto dichiarato**

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

Il ruolo dell'HIPEC potrebbe essere chiarito invece dallo studio GASTRIPEC, di fase III randomizzato, che include pazienti con tumore primitivo e carcinosi peritoneale sincrone e limitata. Tutti i pazienti hanno ricevuto 3 cicli di EOX preoperatorio e 3 cicli postoperatori, chirurgia sul primitivo e peritonectomia, e sono stati randomizzati a ricevere HIPEC con cisplatino e MMC vs sola chemioterapia postoperatoria (16). I risultati presentati all'ESMO 2021 mostrano come l'HIPEC non impatta su morbidità e mortalità, non vi è un beneficio sulla sopravvivenza (14.9 mesi in entrambi i bracci, p=0.16) anche dopo citoreduzione completa

CCR 0 (15.4 vs 16.6 mesi, nel braccio HIPEC e non-HIPEC rispettivamente,  $p=0.04$ ) e non incrementa la PFS in modo significativo (7.1 vs 3.5 mesi,  $p=0.04$ ). Altro studio in corso che valuta l'utilità della CRS associata ad HIPEC nel trattamento palliativo della carcinosi peritoneale sincrona è il PERISCOPE II. Il trial confronta chemioterapia sistemica per 3-4 cicli seguita da gastrectomia, CRS e HIPEC verso solo chemioterapia. I pazienti eleggibili sono cT3-cT4 resecabili con limitata carcinosi peritoneale ( $PCI < 7$ ) e/o citologia peritoneale positiva confermata ad un precedente laparoscopia e non progressione ad una chemioterapia sistemica di prima linea (17).

Relativamente all'individuazione di fattori clinici e patologici sono stati recentemente pubblicati i risultati di una indagine condotta nei centri del gruppo cooperativo PSOGI. L'obiettivo era analizzare le caratteristiche dei pazienti con carcinosi peritoneale trattati con CRS e HIPEC, lungo sopravvivenza (>5 anni). L'analisi documenta come la radicalità chirurgica (CC-0) e il basso PCI (<6) siano fattori prognostici presenti nella maggioranza dei casi considerati lungo sopravvivenza (18)

Di seguito verranno elencate ulteriori opzioni terapeutiche in via di sperimentazione, come la somministrazione intraperitoneale di un anticorpo trifunzionale, il catumaxomab, caratterizzato dalla capacità di legarsi a differenti antigeni presenti sia sulle membrane delle cellule tumorali (EpCAM) e delle cellule T (CD3) che delle cellule definite accessorie come natural killer, cellule dendritiche e macrofagi (FcγRs). Uno studio randomizzato di fase II ha valutato l'effetto della terapia intraperitoneale con catumaxomab associato alla chemioterapia sistemica in 35 pazienti randomizzati a ricevere chemioterapia secondo schema FLOT con infusione di catumaxomab versus sola chemioterapia. Dopo un follow up mediano di 52 mesi, non è stato osservato alcun beneficio sia in termini di remissioni complete di malattia che in termini di sopravvivenza (PFS ed OS). Nausea, infezione, dolori addominali ed alterazioni della funzionalità epatica erano frequentemente associati al catumaxomab (19).

La PIPAC, anche in assenza di studi randomizzati, sembra una metodica fattibile, ripetibile e che possa essere somministrata con finalità palliative o in combinazione con la chemioterapia sistemica. In una recente revisione Alyami et al hanno riportato una mortalità del 2.7% con eventi avversi di grado >II nel 12-15% (20). Ad oggi i dati di efficacia della PIPAC sono limitati a 4 studi (2 retrospettivi e 2 di Fase II). Pertanto,

tale procedura dovrebbe essere considerata all'interno di trial clinici. Non è inoltre documentata nessun ruolo della PIPAC in pazienti con carcinoma gastrico sottoposto a resezione.

## Bibliografia

1. Thomassen I, van Gestel YR, van Ramshorst B, et al. Peritoneal carcinomatosis of gastric origin: a population-based study on incidence, survival and risk factors. *Int J Cancer* 2014; 134:622.
2. Kaya DM, Harada K, Amlashi FG, et al. Risk of peritoneal metastasis in patients who negative peritoneal staging and received therapy for localized gastric adenocarcinoma. *J Surg Oncol.* 2018; 117:678-84.
3. Feingold P, Kwong M LM, Davis JL, et al. Adjuvant intraoperative chemotherapy for the treatment of gastric cancer at risk for peritoneal carcinomatosis: A Systematic review. *J Surg Oncol.* 2017;115:192-201.
4. Desiderio J, Chao J, Melstrom L, et al. The 30-year experience-A meta-analysis of 143 randomized and high-quality non-randomised studies of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of gastric cancer. *Eur J Cancer.* 2017;79:1-14.
5. Glehen O, Passot G, Villeneuve L, et al. GASTRICHIP: D2 resection and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in locally advanced gastric carcinoma: a randomized and multicenter Phase III study. *BMC Cancer* 2014;14:183.
6. Al-Batran SE, Homann N, Pauligk C, et al: Effect of neoadjuvant chemotherapy followed by surgical resection on survival in patients with limited metastatic gastric or gastroesophageal junction cancer: The AIO-FLOT3 Trial. *JAMA Oncol.* 2017;3(9):1237-44.
7. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improve survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011;18(6):1575-81.
8. Bonnot PE, Cytoreductive Surgery with or Without Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Gastric Cancer With Peritoneal Metastases (CYTO-CHP study): A Propensity Score Analysis. *J Clin Oncol.* 2019;37:2028-40.
9. Gill RS, Al-Adra DP, Nagendran J, et al. Treatment of gastric cancer with peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and HIPEC: a systemic review of survival, mortality and morbidity. *J Surg oncol.* 2011;104:692-8.
10. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2010;17:2370-7.
11. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol.* 2014;110(3):275-84.
12. Zhibing W, Qinghua,D, Shenglin M, et al. Clinical study of cisplatin hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy in combination with docetaxel, 5-fluorouracil and leucovorin intravenous chemotherapy for the treatment of advanced-stage gastric carcinoma. *Hepato-gastroenterology* 2013;60:989-94.
13. Hultman B, Lundkvist J, Glimelius B, et al. Costs and clinical outcome of neoadjuvant systemic chemotherapy followed by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Acta Oncologica* 2011;51(1):112-21.
14. Yarema RR, Ohorchak MA, Zubarev GP, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion in combined treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer: results of a single-centre retrospective study. *Int J Hyperthermia* 2014;30(3):159-65.
15. Granieri S, Bonomi A, Frassini S, et al. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Surg Oncol.* 2021:S0748-7983.
16. Rau B, Loeffler M, Rau H-G, et al. Perioperative chemotherapy and cytoreductive surgery versus without HIPEC in gastric cancer with limited peritoneal metastases: A randomized phase III study (GASTRIPEC). *J Clin Oncol.* 2015;33:15 suppl.
17. Koeman WJ, van der Kaaij RT, Boot H, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus palliative systemic chemotherapy in stomach cancer patients with peritoneal dissemination, the study protocol of a multicenter randomized controlled trial (PERISCOPE II). *BMC cancer* 2019;19(1):420.



18. Brandl A, Yonemura Y, Glehen, et al. long term survival in patients with peritoneal gastric cancer treated with cytoreductive surgery and HIPEC: A multi-institutional cohort from PSOGI. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47:172e-180.
19. Knodler M, Korfer, Kunzmann, et al. Randomized phase II trial to investigate catumaxomab (anti -EpCAM x anti-CD3) for treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with gastric cancer *British Journal of Cancer* 2018;119,296–302.
20. Solass W, Kreb R, Murdter T, et al Intra-peritoneal chemotherapy of peritoneal carcinomatosis using pressurized aerosol a san alternative to liquid solution: first evidence for efficacy. *Ann Surg Oncol.* 2014; 21:1014-23.
21. Alyami M, Hebner M, Grass F, et al Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: rational, evidence and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019;20:e368-e37.

## 12. Cure palliative

### Introduzione

Il trattamento del paziente con neoplasia peritoneale prevede un approccio globale alla malattia che tenga in considerazione oltre alle cure oncologiche attive anche il trattamento dei sintomi e complicanze legate alla malattia stessa (ascite, occlusione, deficit nutritivi, dolore).

Nel paziente con carcinosi peritoneale non citoreducibile, il trattamento standard prevede una chemioterapia di prima linea per la patologia in essere. I pazienti con mesotelioma peritoneale e quelli con pseudomixoma peritonei si beneficiano di una terapia citoreducitiva associata a HIPEC (vedi relativo capitolo). Il trattamento medico degli adenocarcinomi dell'appendice e del colonretto, non candidati a trattamento citoreducitivo + HIPEC, verranno trattati con la migliore terapia sistemica palliativa per tale patologia che prevede una doppietta contenente fluoripirimidine e oxaliplatino o irinotecan, con o senza farmaco biologico, tenendo conto dello stato mutazione del tumore, delle condizioni generali del paziente, dell'età e comorbidità (vedi linee guida tumori colon-rettali). Lo stesso dicasi per i tumori gastrici avanzati (vedi linee guida tumori dello stomaco-sezione terapia sistemica della malattia avanzata). Nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato (stadi III e IV) il trattamento standard di I linea prevede la combinazione di carboplatino e taxolo (con o senza Ab anti-VEGFR- bevacizumab) fino a un massimo di 6 cicli. In Italia il bevacizumab è indicato, in associazione con carboplatino e paclitaxel, per il trattamento di prima linea del carcinoma ovarico epiteliale, del carcinoma alle tube di Falloppio o del carcinoma peritoneale primario in stadio avanzato (stadio FIGO III

B, III C e I), alla dose di 15 mg/kg. Al termine di questo schema standard, il trattamento con bevacizumab viene proseguito come terapia di mantenimento per un totale di 22 cicli complessivi. Lo studio registrativo GOG 218 ha dimostrato che proseguire bevacizumab anche dopo il termine della chemioterapia fino al 15° mese si associa ad un vantaggio in PFS di 3 mesi in tutti i sottogruppi di pazienti ed un vantaggio anche in termini di OS nelle pazienti con ascite (1). Nei pazienti con mesotelioma peritoneale non candidabili a chirurgia citoriduttiva ed HIPEC, la chemioterapia resta un'opzione ragionevole per i pazienti con mesotelioma peritoneale che non sono candidati a chirurgia citoriduttiva e HIPEC. Nelle pazienti fit, uno dei regimi chemioterapici standard è la combinazione di cisplatino e pemetrexed (2). Invece, nelle pazienti non candidabili a trattamento con cisplatino, la combinazione di carboplatino con pemetrexed è un'opzione ragionevole che consente nel setting palliativo, di raggiungere risultati simili ma con meno tossicità.

### **Gestione dell'ascite e delle sue complicanze**

La paracentesi terapeutica è il trattamento primario per la carcinosi peritoneale con ascite sintomatica. L'insieme delle caratteristiche legate all'aspetto, all'analisi chimico-fisica, colturale e citologica del liquido ascitico può consentire di formulare una diagnosi di malignità del versamento. Tale procedura può essere eseguita in regime ambulatoriale eventualmente con supporto radiologico (eco-guidato). Per i pazienti intolleranti o refrattari nel sottoporsi a frequenti paracentesi evacuative (ogni 10 giorni circa) o in caso di drenaggio di elevate quantità di liquido ascitico (> 5 l), è possibile prendere in considerazione il posizionamento di un catetere peritoneale<sup>3</sup>. Il ruolo dei farmaci ad azione diuretica nell'ascite neoplastica è attualmente controverso, in quanto non ci sono studi randomizzati che valutano la loro efficacia ed il loro utilizzo in questo contesto. Una delle dirette conseguenze legate all'evacuazione di elevate quantità di ascite è l'ipovolemia. Spesso in pratica clinica si ricorre all'uso di colloidi per prevenire tale effetto, ma anche in questo caso mancano evidenze scientifiche che supportino l'utilizzo. Inoltre, non sono attualmente disponibili studi clinici randomizzati sull'infusione endovenosa di albumina in pazienti sottoposti a paracentesi per ascite neoplastica pertanto, tale infusione non è raccomandata se non in casi ben selezionati e che rispettino determinati criteri.

In centri specializzati e con chirurghi dotati di massima expertise, può essere posizionato uno shunt peritoneo-venoso, come lo shunt di Denver, per ridurre al minimo la necessità di ripetute paracentesi (4). Vi sono tuttavia delle controindicazioni per tale derivazione quali l'ascite emorragica, ascite ad elevato contenuto proteico ( $> 4,5$  g / dl), ascite saccata, ipertensione portale, diatesi emorragica, insufficienza cardiaca e renale.

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

### **Supporto nutrizionale**

I pazienti con ascite neoplastica e/o carcinosi peritoneale soffrono spesso di anoressia, senso di ripienezza gastrica precoce e nausea associata o meno a vomito. E' indispensabile che il clinico suggerisca al paziente una adeguata dieta o garantire un supporto nutrizionale enterale o parenterale tale da massimizzare il necessario apporto calorico. Nella maggior parte dei casi di neoplasie del tratto gastroenterico con carcinosi peritoneale o nei casi di tumore primitivo peritoneale, spesso concomitano sarcopenia e cachessia neoplastica.

La ridotta assunzione di cibo provoca perdita di massa grassa, di massa muscolare ed ossea, assottigliamento cutaneo, con conseguente perdita di peso ed espansione del compartimento del fluido extracellulare. Lo stress chirurgico crea uno stato ipermetabolico, aumentando il fabbisogno di proteine ed energia. I macronutrienti (grassi, proteine e glicogeno) vengono ridistribuiti dal grasso e dalla muscolatura scheletrica ai tessuti più metabolicamente attivi come il fegato e gli organi viscerali. Di particolare interesse per i pazienti sottoposti a intervento chirurgico maggiore sono i rischi di infezione postoperatoria e di ridotta guarigione delle ferite. La malnutrizione porta infatti ad una disfunzione del sistema immunitario compromettendo l'attivazione e la produzione del complemento, la opsonizzazione batterica e la funzione di neutrofili, macrofagi e linfociti (5).

Nei soggetti malnutriti suscettibili di intervento chirurgico di citoriduzione ed HIPEC o per quei soggetti la cui l'attività intestinale risulti ridotta (causa stomie o esiti chirurgici) o rallentata (subocclusioni intestinali) candidati ad un trattamento sistemico palliativo, il supporto nutrizionale dovrebbe essere indicato.

Il primo compito quando si considerano le raccomandazioni nutrizionali perioperatorie è valutare se il paziente presenti o meno uno stato di malnutrizione. Un consenso di esperti ha formulato dei criteri per definire una diagnosi di malnutrizione e prevede che il paziente presenti due o più dei seguenti (6):

- Assunzione insufficiente di calorie
- Calo ponderale
- Perdita di massa muscolare
- Perdita di grasso sottocutaneo
- Accumulo di liquidi localizzato o generalizzato che a volte può mascherare la perdita di peso

La storia clinica e l'esame obiettivo del paziente in associazione ad una valutazione ematochimica laboratoristica (albumina, transferrina, azotemia, bilancio del ferro, B12/folati, elettroliti) risultano utili strumenti per la valutazione dello stato nutrizionale. Una volta definito lo stato di malnutrizione o si è certi che il paziente non potrà mantenere un adeguato stato di alimentazione, il supporto nutrizionale può prevedere una supplementazione orale, un'alimentazione per via enterale (attraverso il sondino naso-gastrico o digiunostomie/PEG) o un'alimentazione parenterale per via endovenosa. Il supporto enterale è raccomandato rispetto al supporto parenterale visto il suo profilo di sicurezza nella somministrazione, le ridotte complicanze, la sua capacità di mantenere funzionale la barriera della mucosa, nonché i costi che risultano essere inferiori. Nella popolazione generale sottoposta ad interventi chirurgici, quei pazienti che vengono sottoposti a chirurgia di tipo gastrointestinale possono presentare un maggiore deficit nutrizionale qualora la normalizzazione attesa della funzione intestinale risulti essere significativamente prolungata.

Kondrup e colleghi hanno elaborato un metodo di screening del rischio nutrizionale (NRS 2002) (7). Questo metodo teneva conto di diversi fattori e per ciascuno veniva assegnato un punteggio:

1. entità di perdita di peso
2. BMI

3. assunzione di cibo

4. severità della malattia

5. età

Uno studio multicentrico di coorte ha valutato in 512 pazienti sottoposti a chirurgia addominale con rischio nutrizionale definito dal NRS 2002, l'effetto del supporto nutrizionale preoperatorio (8). 120 pazienti presentavano un punteggio NRS  $\geq 5$  ed in questa popolazione nel gruppo randomizzato a ricevere una adeguata nutrizione pre-operatoria, il tasso di complicanze post-chirurgiche era significativamente più basso rispetto al gruppo di controllo (25,6% vs 50,6%). La durata della degenza ospedaliera risultava significativamente più breve nel gruppo con nutrizione preoperatoria rispetto al gruppo di controllo (13,7 vs  $17,9 \pm 11,3$  giorni). Non sono state riscontrate differenze significative tra i due gruppi con punteggio di NRS inferiori.

Fornire un apporto nutrizionale di tipo enterale o parenterale precoce nel post-operatorio (> 24 ore) è associata ad effetti benefici. Per i pazienti con un rallentamento dell'attività intestinale, la nutrizione parenterale postoperatoria è indicata solo se il ripristino della funzione intestinale non superi i 10 giorni.

Nel dicembre 2017, è stato raggiunto un Accordo Stato-Regioni con l'approvazione di un documento riguardo tale tematica.”. Il documento, “Linee di indirizzo sui percorsi nutrizionali nei pazienti oncologici”, è stato elaborato da un gruppo di lavoro multidisciplinare composto da rappresentanti del Ministero della Salute, aziende sanitarie, Università e da esponenti di società scientifiche di settore. Gli effetti attesi delle linee di Indirizzo sono quelli di ridurre le complicanze mediche conseguenti alla malnutrizione e facilitare il recupero dello stato nutrizionale e della salute fisica del paziente, che costituiscono tappe essenziali nel processo di guarigione. Tali linee guida sono scaricabili dal link [http://www.salute.gov.it/imgs/C\\_17\\_pubblicazioni\\_2682\\_allegato.pdf](http://www.salute.gov.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2682_allegato.pdf).

### **Gestione dell'occlusione intestinale e delle fistole**

Una delle più frequenti complicanze legate alla presenza di malattia a livello peritoneale è l'occlusione intestinale. Un iniziale approccio nella gestione di tale complicanza può prevedere un'appropriata infusione

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

Nei pazienti con occlusione intestinale che presentano un importante calo ponderale, può essere preso in considerazione un supporto nutrizionale parenterale. A tal fine, la società di nutrizione enterale e parenterale (ASPEN) raccomanda un adeguato screening nutrizionale per questi pazienti (10).

Il management dell'occlusione del primo tratto gastrointestinale può prevedere il posizionamento di uno stent intraluminale, il bypass chirurgico o la gastrostomia decompressiva. I potenziali benefici dello stent includono una palliazione immediata su sintomi quali nausea e vomito e rappresenta una valida alternativa nei pazienti ad elevato rischio chirurgico o tecnicamente inoperabili. Le principali complicanze legate a tale provvedimento includono l'ulcerazione gastrica, la perforazione intestinale e l'ostruzione biliare. Tale posizionamento è controindicato nelle occlusioni intestinali distali ed andrebbe considerato attentamente nei pazienti con diffusa malattia peritoneale ad elevato rischio di ostruzioni più distali (11-12).

Il bypass chirurgico, o la gastrodigiunostomia, può essere eseguita, laddove possibile, laparoscopicamente e possono ricorrere complicanze in termini di morbidità e mortalità nell'ordine del 25-60% e 0-25%, rispettivamente (13-14).

Nelle occlusioni del tratto intestinale basso (retto o sigma-retto) è ragionevole considerare il posizionamento di uno stent endoscopico prima della chirurgia. Sebbene la presenza di carcinosi peritoneale incrementi il

rischio di fallimento della palliazione endoscopica per la risoluzione dell'occlusione colica, il tasso di successo è riportato essere del 75-85% (15-17). In pazienti con una prognosi a breve termine gli stents evitano interventi chirurgici invasivi di deviazioni intestinali con posizionamento di stomie.

La terapia medica può essere un valido ausilio per alleviare l'edema intestinale e trattare la sintomatologia associata. Il desametasone e gli antiemetici come gli inibitori dei recettori della dopamina, H1, colinergici e 5-HT3 (18-19). Per ridurre le secrezioni intestinali ed il dolore provocato dallo stiramento delle pareti intestinali può essere utilizzato l'octreotide (20-21).

Un'altra complicanza potenzialmente devastante della carcinosi peritoneale è lo sviluppo di una fistola tra l'intestino e la cute o altri organi viscerali (vescica, utero o vagina). Le fistole generalmente si sviluppano nella sede del pregresso intervento chirurgico pelvico o del trattamento radioterapico o entrambi. Per una ottimale gestione di tale complicanza è necessario ricorrere ad un imaging che includa TC e RMN per ben delineare la sede e la complessità della fistola stessa per pianificare il trattamento migliore (22). Anche la laparoscopia diagnostica può essere d'aiuto per descrivere la reale estensione della malattia peritoneale prima di intraprendere interventi di chirurgia maggiore ed altamente invasivi.

Gli interventi palliativi possono variare dal drenaggio urinario delle fistole vescico-vaginali a derivazioni urinarie, stenting fino all'esclusione pelvica totale per alleviare i sintomi limitanti la qualità di vita di alcuni pazienti come il dolore e l'incontinenza.

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

**Quesito 22:** *Nei pazienti con carcinoma avanzato/metastatico, è raccomandabile l'integrazione delle cure palliative precoci con il trattamento oncologico rispetto al "solo practice model"?*

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

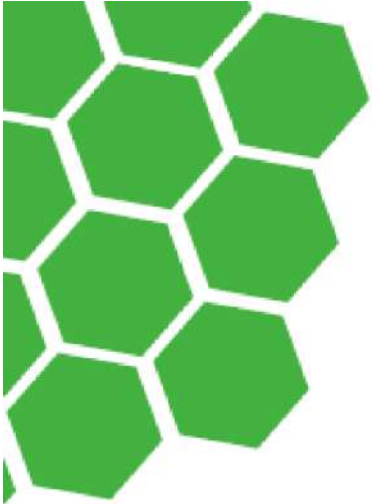
Per il razionale, la sintesi delle evidenze e i dettagli alla raccomandazione vedi Appendice 1.

## Bibliografia

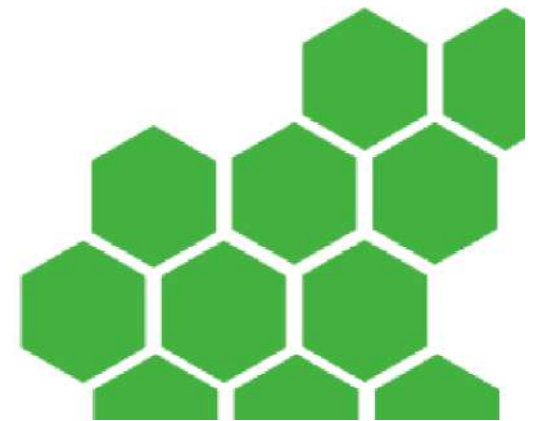
- Ferriss JS, Java JJ, Bookman MA, et al. Ascites predicts treatment benefit of bevacizumab in front-line therapy of advanced epithelial ovarian, fallopian tube and peritoneal cancers: an NRG Oncology/GOG study. *Gynecol Oncol.* 2015;139(1):17-22.
- Jänne PA, Wozniak AJ, Belani CP, et al. Open-label study of pemetrexed alone or in combination with cisplatin for the treatment of patients with peritoneal mesothelioma: outcomes of an expanded access program. *Clin Lung Cancer.* 2005;7(1):40-6.
- Bohn KA, Ray CE Jr. Repeat large-volume paracentesis versus tunneled peritoneal catheter placement for malignant ascites: A cost-minimization study. *AJR Am J Roentgenol.* 2015;205(5):1126-34.
- White MA, Agle SC, Padia RK, Zervos EE. Denver peritoneovenous shunts for the management of malignant ascites: a review of the literature in the post LeVeen Era. *Am Surg.* 2011;77(8):1070-5.
- Mainous MR, Deitch EA. Nutrition and infection. *Surg Clin North Am.* 1994;74(3):659-76.
- White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012 May;36(3):275-83.
- Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, et al, Ad Hoc ESPEN Working Group. Nutritional Risk Screening (NRS 2002): a new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clin Nutr.* 2003;22(3):321-36.
- Jie B, Jiang ZM, Nolan MT, Zhu SN, Yu K, Kondrup J. Impact of preoperative nutritional support on clinical outcome in abdominal surgical patients at nutritional risk. *Nutrition.* 2012 Oct;28(10):1022-7.
- Paul Olson TJ, Pinkerton C, Brasel KJ, Schwarze ML. Palliative surgery for malignant bowel obstruction from carcinomatosis: a systematic review. *JAMA Surg.* 2014;149:383-92.
- White JV, Guenter P, Jensen G, et al. Consensus statement: academy of nutrition and dietetics and American Society for parenteral and enteral nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36:275-83.
- Mosler P, Mergener KD, Brandabur JJ, Schembre DB, Kozarek RA. Palliation of gastric outlet obstruction and proximal small bowel obstruction with self-expandable metal stents: a singlecenter series. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39:124-8.
- Holt AP, Patel M, Ahmed MM. Palliation of patients with malignant gastroduodenal obstruction with self-expanding metallic stents: the treatment of choice? *Gastrointest Endosc.* 2004;60:1010-7.
- Ly J, O'Grady G, Mittal A, Plank L, Windsor JA. A systematic review of methods to palliate malignant gastric outlet obstruction. *Surg Endosc.* 2010. <https://doi.org/10.1007/s00464-009-0577-1>.
- Zheng B, Wang X, Ma B, Tian J, Jiang L, Yang K. Endoscopic stenting versus gastrojejunostomy for palliation of malignant gastric outlet obstruction. *Dig Endosc.* 2012. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2011.01186.x>.



15. Yoon JY, Jung YS, Hong SP, Kim TI, Kim WH, Cheon JH. Clinical outcomes and risk factors for technical and clinical failures of self-expandable metal stent insertion for malignant colorectal obstruction. *Gastrointest Endosc.* 2011;74:858–68.
16. Sagar J. Colorectal stents for the management of malignant colonic obstructions. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd007378>.
17. Kim JH, Ku YS, Jeon TJ, et al. The efficacy of self-expanding metal stents for malignant colorectal obstruction by noncolonic malignancy with peritoneal carcinomatosis. *Dis Colon Rectum.* 2013;56:1228–32.
18. Laval G, Marcelin-Benazech B, Guirimand F, et al. Recommendations for bowel obstruction with peritoneal carcinomatosis. *J Pain Symptom Manage.* 2014;48:75–91.
19. Feuer DJ, Broadley KE. Corticosteroids for the resolution of malignant bowel obstruction in advanced gynaecological and gastrointestinal cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001219>.
20. Laval G, Rousselot H, Toussaint-Martel S, et al. SALTO: a randomized, multicenter study assessing octreotide LAR in inoperable bowel obstruction. *Bull Cancer.* 2012;99:E1–9.
21. Mariani P, Blumberg J, Landau A, et al. Symptomatic treatment with lanreotide microparticles in inoperable bowel obstruction resulting from peritoneal carcinomatosis: a randomized, doubleblind, placebo-controlled phase III study. *J Clin Oncol.* 2012;30:4337–43.
22. Narayanan P, Nobbenhuis M, Reynolds KM, Sahdev A, Reznick RH, Rockall AG. Fistulas in malignant gynecologic disease: etiology, imaging, and management. *Radiographics.* 2009;29:1073–83.



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





Author(s): IDS, MC

Date: SEPTEMBER 2018

Question 5: CRS and HIPEC compared to debulking surgery and systemic chemotherapy in patients with resectable pseudomixoma peritonei

Setting: inpatients

Bibliography: McBride K. et al. Journal of surgical research 183 (2013) 246-252

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

CI: Confidence interval

Explanations

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

## DOMANDA 5

### La chirurgia citoriduttiva e l'HIPEC dovrebbero essere utilizzati per i pazienti con pseudomixoma peritonei resecabile?

|                        |   |
|------------------------|---|
| POPOLAZIONE:           | pazienti con pseudomixoma peritonei resecabile  |
| INTERVENTO:            | chirurgia citoriduttiva e HIPEC   |
| CONFRONTO:             | Chirurgia di debulking e chemioterapia  |
| ESITI PRINCIPALI:      | Overall survival - McBride K. et al. 2013; Thoracic progression free survival; Quality of life; 30-days mortality; Fistula/intestinal perforation/Emrrhage; Stipsis; G3-4 renal insufficiency ; G3-4 medullar toxicity; |
| SETTING:               | pazienti ospedalizzati  |
| PROSPETTIVA:           |   |
| BACKGROUND:            |   |
| CONFLITTI DI INTERESSE |   |

## VALUTAZIONE

| Problema  |  |                           |
|---|--|---------------------------|
| Il problema è una priorità?   |  |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> Probabilmente si<br><input type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia | <p>La lunga storia naturale della malattia che rimane confinata in ambito addominale, la possibilità di lunghi RFS e OS (anche di anni) con citoriduzione chirurgica, in molti casi anche con chance di cura, e le limitate alternative terapeutiche (scarsità di dati e di efficacia degli schemi di chemioterapia convenzionali utilizzati per il carcinoma colonrettale) rendono lo pseudomixoma peritoneale tra le neoplasie peritoneali maggiormente candidabili a trattamento locoregionale comprensivo di CRS e HIPEC. Un'analisi sistematica di studi osservazionali, nonostante non abbia riportato dati riguardo complicanze, mortalità e qualità di vita, presenta un OS a 5 anni dell'80% e del 55% a 10 anni.</p> |                           |



| o Non so  |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
|---|-----------------------|---|---------------|----------------------|-------------|----------------------|--|---|-------------------|-------------------|------------|----------------------------------|--------------|----------------------|--|--|--|----------------------|-----------------|--|--------|--|-----------|--------------|---------------|--------------|-------------|---------------|---|-------------------|-------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|----|-----------------------|-------------|-------------|----------------------|-------------|--------------------|--|--|--|--|------------|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|----------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---------------------------------------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|--|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|--|
| <b>Effetti desiderabili</b><br>Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?     |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| <b>GIUDIZI</b>  |                       | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>  |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| o Irrilevanti<br>o Piccoli<br>o <b>Moderati</b><br>o Grandi<br>o Variano<br>o Non so          |                       | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">No of studies</th> <th rowspan="2">Study design</th> <th colspan="4">Certainty assessment</th> <th rowspan="2">Other considerations</th> <th colspan="2">No. of patients</th> <th colspan="2">Effect</th> <th rowspan="2">Certainty</th> </tr> <tr> <th>Risk of bias</th> <th>Inconsistency</th> <th>Indirectness</th> <th>Imprecision</th> <th>CRS and HIPEC</th> <th>debulking surgery and systemic chemotherapy</th> <th>Relative (95% CI)</th> <th>Absolute (95% CI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="12">Overall survival - McBride K. et al 2013</td> </tr> <tr> <td>14</td> <td>observational studies</td> <td>not serious</td> <td>not serious</td> <td>serious<sup>a</sup></td> <td>not serious</td> <td>strong association</td> <td colspan="2">Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9%</td> <td></td> <td></td> <td>7.7<br/>LOI</td> </tr> <tr> <td colspan="12">Thoracic progression free survival - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="12">Quality of life - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="12">30-days mortality - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="12">Fistula/intestinal perforation/Emrhage - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="12">Stipels - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="12">G3-4 renal insufficiency - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> <tr> <td colspan="12">G3-4 medullar toxicity - not reported</td> </tr> <tr> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>CI: Confidence Interval</p> <p><b>Explanations</b><br/>a. We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients treated by CRS and HIPEC</p> |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            | No of studies                    | Study design | Certainty assessment |  |  |  | Other considerations | No. of patients |  | Effect |  | Certainty | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness | Imprecision | CRS and HIPEC | debulking surgery and systemic chemotherapy | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) | Overall survival - McBride K. et al 2013 |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | 14 | observational studies | not serious | not serious | serious <sup>a</sup> | not serious | strong association | Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9% |  |  |  | 7.7<br>LOI | Thoracic progression free survival - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Quality of life - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 30-days mortality - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Fistula/intestinal perforation/Emrhage - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Stipels - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | G3-4 renal insufficiency - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | G3-4 medullar toxicity - not reported |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | - | Il panel ritiene che gli effetti desiderabili attesi (prolungamento della OS e del RFS/PFS) derivanti dal trattamento integrato di CRS e HIPEC, derivando da studi retrospettivi e/o casistiche monoistituzionali, con ampi intervalli di confidenza, siano nel complesso di moderata importanza e solo in parte valutabili. |
| No of studies   | Study design          | Certainty assessment  |               |                      |             | Other considerations | No. of patients  |   | Effect            |                   | Certainty  |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
|   |                       | Risk of bias  | Inconsistency | Indirectness         | Imprecision |                      | CRS and HIPEC  | debulking surgery and systemic chemotherapy | Relative (95% CI) | Absolute (95% CI) |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Overall survival - McBride K. et al 2013  |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 14  | observational studies | not serious   | not serious   | serious <sup>a</sup> | not serious | strong association   | Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9% |   |                   |                   | 7.7<br>LOI |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Thoracic progression free survival - not reported   |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Quality of life - not reported  |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| 30-days mortality - not reported  |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Fistula/intestinal perforation/Emrhage - not reported   |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| Stipels - not reported  |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| G3-4 renal insufficiency - not reported   |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| G3-4 medullar toxicity - not reported   |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| -   | -                     | -   | -             | -                    | -           | -                    | -  | -   | -                 | -                 | -          |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |
| <b>Effetti indesiderabili</b><br>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? |                       |   |               |                      |             |                      |  |   |                   |                   |            |                                  |              |                      |  |  |  |                      |                 |  |        |  |           |              |               |              |             |               |   |                   |                   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |    |                       |             |             |                      |             |                    |  |  |  |  |            |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                        |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |                                       |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |   |  |



| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE                                   |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |            |
|---|---|-----------------------|--------------|---------------|----------------------|-------------|----------------------|--|---|---|---|--|------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul>   | Certainty assessment                                  |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   | Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura non siano noti e valutabili con le evidenze disponibili |            |
|   | No of studies   | Study design          | Risk of bias | Inconsistency | Indirectness         | Imprecision | Other considerations | No. of patients<br>CRS and HIPEC   |   | Effect<br>Relative (95% CI) Absolute (95% CI) |   |  | Certainty  |
|   | Overall survival - McBride K. et al. 2013             |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
|   | 14  | observational studies | not serious  | not serious   | serious <sup>a</sup> | not serious | strong association   | Median 3-yr, 5-yr, and 10-yr survival rates were 77.85%, 79.5% and 55.9% |   |   |   |  | 77%<br>LOW |
|   | Thoracic progression free survival - not reported     |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
|   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    | -  |   | -   |   |  | -          |
|   | Quality of life - not reported                        |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
|   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    | -  |   | -   |   |  | -          |
|   | 30-days mortality - not reported                      |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
|   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    | -  |   | -   |   |  | -          |
|   | Fistula/intestinal perforation/Emrhage - not reported |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
|   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    | -  |   | -   |   |  | -          |
|   | Stipels - not reported                                |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
|   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    | -  |   | -   |   |  | -          |
| G3-4 renal insufficiency - not reported   |   |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
| -   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    |  | - |   | - |  |            |
| G3-4 medullar toxicity - not reported   |   |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
| -   | -   | -                     | -            | -             | -                    | -           | -                    |  | - |   | - |  |            |
| CI: Confidence Interval   |   |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |
| <b>Explanations</b><br>a. We decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness because of the absence of the comparison. All these studies included patients treated by CRS and HIPEC |   |                       |              |               |                      |             |                      |  |   |   |   |  |            |

**Qualità delle prove**

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---------|---------------------|---------------------------|
|---------|---------------------|---------------------------|

|   |  |  |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ <b>Bassa</b></li> <li>○ Moderata</li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <p>Vedi tabella delle evidenze sopra</p> | <p>La qualità complessiva dell'evidenza è stata BASSA. Abbiamo deciso di ridurre la qualità delle prove per indiretto a causa di assenza del confronto. Tutti questi studi hanno incluso pazienti trattati da chirurgia citoriduttiva e HIPEC Abbiamo deciso di aggiustare la qualità delle prove per evidenza di un grande effetto.</p> |
|---|--|--|

**Valori**

C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE         | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|-----------------------------|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Possibile importante incertezza o variabilità</li> <li>○ Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>○ <b>Nessuna incertezza o variabilità importante</b></li> </ul> | <p>Non evidenze trovate</p> |                           |

**Bilancio degli effetti**

Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE               | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
|---|-----------------------------------|---|
| <input type="radio"/> È in favore del confronto<br><input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto<br><input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto<br><input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento<br><input type="radio"/> È in favore dell'intervento<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non lo so | Vedi tabella delle evidenze sopra | Il potenziale curativo di chirurgia citoriduttiva + HIPEC nello pseudomixoma peritonei, associato alla storia naturale indolente della malattia (che inevitabilmente se non trattata porta al decesso), rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati probabilmente a favore del trattamento integrato rispetto al debulking chirurgico senza HIPEC associato a chemioterapia sistemica. |
| <b>Equità</b><br>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?  |                                   |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE               | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <input type="radio"/> <b>Riduce l'equità</b><br><input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità<br><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto<br><input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità<br><input type="radio"/> Migliora l'equità<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so  | Non evidenze trovate              | Al momento stante il numero limitato di centri ad alto volume in cui viene praticato il trattamento integrato di CRS e HIPEC nello pseudomixoma peritonei, fa ritenere che l'accesso dei pazienti sia probabilmente ridotto sul territorio nazionale.   |
| <b>Accettabilità</b><br>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?   |                                   |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE               | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |



|   |                            |   |
|---|----------------------------|---|
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> <b>Probabilmente si</b><br><input type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so |                            | Non sono disponibili dati di letteratura. Il panel tuttavia ipotizza una probabile buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di trattamento il cui l'endpoint primario (guarigione) è potenzialmente superiore per CRS + HIPEC rispetto alla migliore chemioterapia associata ad un semplice debulking chirurgico.  |
| <b>Fattibilità</b><br>È fattibile l'implementazione dell'intervento?  |                            |   |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> <b>Probabilmente si</b><br><input type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so |                            | Al momento il panel ritiene che il trattamento di CRS e HIPEC sia probabilmente fattibile almeno nei centri di riferimento in cui il trattamento viene praticato di routine. Si auspica che l'oncologo medico ed il chirurgo possano selezionare e centralizzare tutte i nuovi casi di malattia (e suscettibili di tale trattamento) presso i centri ad alto volume dove tale modalità terapeutica è comune pratica clinica |

### RIASSUNTO DEI GIUDIZI

| GIUDIZI                |             |                  |                  |             |  |       |                |
|------------------------|-------------|------------------|------------------|-------------|--|-------|----------------|
| PROBLEMA               | No          | Probabilmente no | Probabilmente si | Si          |  | Varia | Non so         |
| EFFETTI DESIDERABILI   | Irrilevanti | Piccoli          | <b>Moderati</b>  | Grandi      |  | Varia | Non so         |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi      | Moderati         | Piccoli          | Irrilevanti |  | Varia | <b>Non so</b>  |
| QUALITA' DELLE PROVE   | Molto bassa | <b>Bassa</b>     | Moderata         | Alta        |  |       | Nessuno studio |

| GIUDIZI                       |                                     |   |   |  |                          |       |         |
|-------------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--------------------------|-------|---------|
|                               |                                     |   |   |  |                          |       | incluso |
| <b>VALORI</b>                 | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | <b>Nessuna importante incertezza o variabilità</b> |                          |       |         |
| <b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b> | A favore del confronto              | Probabilmente a favore del confronto              | Non è favorevole né al confronto né all'intervento        | <b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>      | A favore dell'intervento | Varia | Non so  |
| <b>EQUITA'</b>                | <b>Riduce l'equità</b>              | Probabilmente riduce l'equità                     | Probabilmente nessun impatto sull'equità                  | Probabilmente aumenta l'equità                     | Aumenta l'equità         | Varia | Non so  |
| <b>ACCETTABILITÀ</b>          | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | <b>Si</b>  |                          | Varia | Non so  |
| <b>FATTIBILITÀ</b>            | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | <b>Si</b>  |                          | Varia | Non so  |

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento<br><input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata contro l'intervento<br><input type="radio"/> | <b>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</b><br><input type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento<br><input type="radio"/> |
|--|---|---|---|

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

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

### Giustificazione

---

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

Author(s): IDS, MC

Date: September 2018

Question 10: CRS and HIPEC compared to systemic chemotherapy in patients with epithelioid malignant peritoneal mesotelioma with CC0 or 1

Setting: inpatients

Bibliography: Helm J.H. et al Ann Surg Oncol (2015) 22: 1686-1693.

Robella M. et al Minerva chirurgica (2014) 69: 9-15.

Deraco M. et al. Annals of Surgical Oncology 2006, 13(2): 229-237.

Piso P et al. J surg. Oncol. 2009; 100:317-320

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



|   |                       |                          |             |                      |             |              |   |   |   |   |                  |           |
|---|-----------------------|--------------------------|-------------|----------------------|-------------|--------------|---|---|---|---|------------------|-----------|
|   |                       |                          |             |                      |             | <sup>c</sup> | reported very high mortality at 12% and 20%". In Deraco M. et al. study there were no treatment related death. In Robella et al. study authors stated "Overall perioperative mortality rate was 7.1%" |   |   |   |                  |           |
| Intestinal fistula - Deraco M. et al.     |                       |                          |             |                      |             |              |   |   |   |   |                  |           |
| 1   | observational studies | not serious <sup>f</sup> | not serious | serious <sup>d</sup> | not serious | none         | 7/49 (14.3%)  | - | - | - | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
| Gastric perforation - Deraco et al.       |                       |                          |             |                      |             |              |   |   |   |   |                  |           |
| 1   | observational studies | not serious <sup>f</sup> | not serious | serious <sup>d</sup> | not serious | none         | 1/49 (2.0%)   | - | - | - | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
| Stipsis - not reported                    |                       |                          |             |                      |             |              |   |   |   |   |                  |           |
| -   | -                     | -                        | -           | -                    | -           | -            | -   | - | - | - | -                | IMPORTANT |
| Chronic renal failures - Deraco M. et al. |                       |                          |             |                      |             |              |   |   |   |   |                  |           |
| 1   | observational studies | not serious <sup>f</sup> | not serious | serious <sup>d</sup> | not serious | none         | 2/49 (4.1%)   | - | - | - | ⊕○○○<br>VERY LOW | IMPORTANT |
| Medullar toxicity - not reported          |                       |                          |             |                      |             |              |   |   |   |   |                  |           |
| -   | -                     | -                        | -           | -                    | -           | -            | -   | - | - | - | -                | IMPORTANT |

CI: Confidence interval

Explanations

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

## DOMANDA 10

La chirurgia citoriduttiva e l'HIPEC dovrebbero essere utilizzati per i pazienti con mesotelioma peritoneale epiteliale con CC0 o 1?



|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>POPOLAZIONE:</b>           | pazienti con mesotelioma peritoneale epiteliale maligno maligno con CC0 o 1  |
| <b>INTERVENTO:</b>            | chirurgia citoriduttiva e HIPEC  |
| <b>CONFRONTO:</b>             | chemioterapia  |
| <b>ESITI PRINCIPALI:</b>      | Overall survival; Relapse free survival; Progression free survival; Quality of life - Piso P. et al.; 30-days post surgery mortality; Intestinal fistula - Deraco M. et al.; Gastric perforation - Deraco et al.; Stipsis; Chronic renal failures - Deraco M. et al.; Medullar toxicity; |
| <b>SETTING:</b>               | pazienti ospedalizzati   |
| <b>PROSPETTIVA:</b>           | popolazione  |
| <b>BACKGROUND:</b>            |  |
| <b>CONFLITTI DI INTERESSE</b> | Dr. Deraco astenuto dalla votazione della raccomandazione per possibile conflitto di interessi in quanto autore di uno dei lavori considerati nella valutazione delle evidenze . All'unanimità (votanti 9/10).   |

## VALUTAZIONE

| <b>Problema</b>   |   |          |  |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|----------|--|----------|--------------|----------|--------------|----------|--|--|--|--|--|--|--|--|--|
| Il problema è una priorità?   |   |          |  |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   |          | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE              |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> Probabilmente si<br><input checked="" type="radio"/> <b>Si</b><br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | Stante la prognosi infausta del mesotelioma peritoneale e le scarse opzioni terapeutiche (terapia medica) alternative, in mancanza di dati di efficacia di agenti citotossici convenzionali il panel ritiene che una strategia terapeutica aggressiva che contempli CRS e HIPEC possa rappresentare l'unica opzione terapeutica potenzialmente curativa per i pazienti affetti da mesotelioma peritoneale epitelioide. In almeno 2 importanti esperienze retrospettive (Deraco et al e Robella et al) i dati di OS a 5 anni sono incoraggianti (44-57%). Contrariamente i risultati offerti dalla chemioterapia con agenti convenzionali (pemetrexed, cisplatino) sono estremamente deludenti (mediana di OS < di 8-10 mesi). |          |  |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Effetti desiderabili</b>   |   |          |  |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?  |   |          |  |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   |          | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE              |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| <input type="radio"/> Irrilevanti<br><input type="radio"/> Piccoli<br><input checked="" type="radio"/> <b>Moderati</b>  | <table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th>Relative</th> <th>Nº</th> <th>of</th> <th>Certainty of</th> <th>Comments</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>   | Outcomes | Anticipated absolute effects* (95% CI) | Relative | Nº           | of       | Certainty of | Comments |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Outcomes  | Anticipated absolute effects* (95% CI)  | Relative | Nº                                     | of       | Certainty of | Comments |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
|   |   |          |  |          |              |          |              |          |  |  |  |  |  |  |  |  |  |



|   | Risk with systemic chemotherapy  | Risk with CRS and HIPEC               | effect (95% CI) | participants (studies)     | the evidence (GRADE)                |  |
|---|--|---------------------------------------|-----------------|----------------------------|-------------------------------------|--|
| Overall survival                          | In the systematic review of Helm et al. authors stated that "the summarized mortality rate for all studies was 0.017 (0, 0.39), with a predicted 1- and 5-year OS of 84 and 42% respectively. The 5-year OS was 57% in Deraco et al and 44% in Robella et al.  |                                       | -               | (22 observational studies) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c</sup>   |  |
| Relapse free survival                     | DFS was reported in 4 studies included in Helm et al.: median DFS ranged from 7.2 to 40 months.  |                                       | -               | (4 observational studies)  | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup> |  |
| Progression free survival                 | PFS was reported in ten studies included in Helm et al.: median PFS ranged from 11 to 28 months. In Deraco et al. authors reported a 5-year PFS of 31% and a median PFS of 39.7 months (95%CI 26.8-52.6 months)  |                                       | -               | (11 observational studies) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c</sup>   |  |
| Quality of life - Piso P. et al.          | Authors stated that "the QoL is initially impaired by surgery and postoperative complications. Nevertheless, the functional status returns to baseline in most patients during the first 4 months after surgery. In selected patients QoL may be improved 1 year or later after surgery"                           |                                       | -               | (1 observational study)    | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,e</sup>     |  |
| 30-days post surgery mortality            | In Helm et al. authors stated that "Operative mortality in most studies was low (0-5%). However, two studies reported very high mortality at 12% and 20%". In Deraco M. et al. study there were no treatment related death. In Robella et al. study authors stated "Overall perioperative mortality rate was 7.1%" |                                       | -               | (22 observational studies) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup> |  |
| Intestinal fistula - Deraco M. et al.     | Study population   |                                       | not estimable   | 49 (1 observational study) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,f</sup>     |  |
|   | 0 per 1.000  | <b>0</b> per <b>1.000</b><br>(0 to 0) |                 |                            |                                     |  |
| Gastric perforation - Deraco et al.       | Study population   |                                       | not estimable   | 49 (1 observational study) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,f</sup>     |  |
|   | 0 per 1.000  | <b>0</b> per <b>1.000</b><br>(0 to 0) |                 |                            |                                     |  |
| Stipsis - not reported                    | -  | -                                     | -               | -                          | -                                   |  |
| Chronic renal failures - Deraco M. et al. | Study population   |                                       | not estimable   | 49 (1 observational study) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,f</sup>     |  |
|   | 0 per 1.000  | <b>0</b> per <b>1.000</b><br>(0 to 0) |                 |                            |                                     |  |

- Grandi
- Variato
- Non so

|  |                                  |   |                                |                                 |                                  |  |                 |   |
|--|----------------------------------|---|--------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|--|-----------------|---|
|  |                                  | Medullar toxicity - not reported  | -                              | -                               | -                                | -  | -               |   |
| <b>Effetti indesiderabili</b>  |                                  |   |                                |                                 |                                  |  |                 |   |
| Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?   |                                  |   |                                |                                 |                                  |  |                 |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>       |   |                                |                                 |                                  |  |                 | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ <b>Piccoli</b></li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <b>Outcomes</b>                  | <b>Anticipated absolute effects* (95% CI)</b>   |                                | <b>Relative effect (95% CI)</b> | <b>Nº participants (studies)</b> | <b>Certainty of the evidence (GRADE)</b> | <b>Comments</b> | <p>Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura (perforazioni, stipsi, fistole, insufficienza renale e tossicità ematologica) siano di modesta entità nell'ambito di centri di riferimento.</p> |
|  |                                  | <b>Risk with systemic chemotherapy</b>  | <b>Risk with CRS and HIPEC</b> |                                 |                                  |  |                 |   |
|  | Overall survival                 | In the systematic review of Helm et al. authors stated that "the summarized mortality rate for all studies was 0.017 (0, 0.39), with a predicted 1- and 5-year OS of 84 and 42% respectively. The 5-year OS was 57% in Deraco et al and 44% in Robella et al.   |                                | -                               | (22 observational studies)       | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c</sup>        |                 |   |
|  | Relapse free survival            | DFS was reported in 4 studies included in Helm et al.: median DFS ranged from 7.2 to 40 months.   |                                | -                               | (4 observational studies)        | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup>      |                 |   |
|  | Progression free survival        | PFS was reported in ten studies included in Helm et al.: median PFS ranged from 11 to 28 months. In Deraco et al. authors reported a 5-year PFS of 31% and a median PFS of 39.7 months (95%CI 26.8-52.6 months)   |                                | -                               | (11 observational studies)       | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c</sup>        |                 |   |
|  | Quality of life - Piso P. et al. | Authors stated that "the QoL is initially impaired by surgery and postoperative complications. Nevertheless, the functional status returns to baseline in most patients during the first 4 months after surgery. In selected patients QoL may be improved 1 year or later after surgery"                          |                                | -                               | (1 observational study)          | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,e</sup>          |                 |   |
|  | 30-days post surgery mortality   | In Helm et al. authors stated that "Operative mortality in most studies was low (0-5%). However, two studies reported very high mortality at 12% and 20%". In Deraco M. et al. study there were no treatment related death. I Robella et al. study authors stated "Overall perioperative mortality rate was 7.1%" |                                | -                               | (22 observational studies)       | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>a,b,c,d</sup>      |                 |   |
| Intestinal fistula - Deraco M. et al.  | Study population                 |   | not estimable                  | 49 (1 observational study)      | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,f</sup>  |  |                 |   |
|  | 0 per 1.000                      | <b>0 per 1.000</b><br>(0 to 0)  |                                |                                 |                                  |  |                 |   |



|  |   |                                 |                         |               |                            |                                 |  |
|--|---|---------------------------------|-------------------------|---------------|----------------------------|---------------------------------|--|
|  | Gastric perforation - Deraco et al.       | Study population<br>0 per 1.000 | 0 per 1.000<br>(0 to 0) | not estimable | 49 (1 observational study) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,f</sup> |  |
|  | Stipsis - not reported                    | -                               | -                       | -             | -                          | -                               |  |
|  | Chronic renal failures - Deraco M. et al. | Study population<br>0 per 1.000 | 0 per 1.000<br>(0 to 0) | not estimable | 49 (1 observational study) | ⊕○○○<br>VERY LOW <sup>d,f</sup> |  |
|  | Medullar toxicity - not reported          | -                               | -                       | -             | -                          | -                               |  |

### Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE                | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
|---|------------------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> <b>Molto bassa</b></li> <li><input type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul> | <p>vedi tabella delle evidenze</p> | <p>La qualità degli studi è stata valutata secondo la lista di controllo NICE. Il rischio complessivo di bias è stato giudicato alto perché quasi tutti gli studi erano monocentrici, non c'era una dichiarazione esplicita che i pazienti sono stati arruolati consecutivamente, molti studi sono stati retrospettivi 2. Lo studio riportato</p> |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>da Deraco M. et al. è stato uno studio retrospettivo. Non c'era una dichiarazione esplicita che i pazienti fossero arruolati consecutivamente 3. La percentuale di citoriduzione incompleta era variabile ma presente in tutti gli studi. L'istologia del tumore era epiteliale per la maggior parte dei pazienti. In 7 studi l'intervento è stato fatto CRS-HIPEC-EPIC. Gli agenti chemioterapici utilizzati erano vari: mitomicina C, cisplatina da sola o in combinazione con doxorubicina o docetaxel. Per questi motivi abbiamo deciso di ridurre la qualità delle prove per indirette 4. Studia popolazione inclusa nella revisione del Piso P. et al. incluso anche tumori diversi da MPM 5. Abbiamo deciso di declassare</p> |
|--|--|---|

|   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
|   |                               | la qualità delle prove per indiretto a causa dell'assenza del confronto. Tutti questi studi hanno incluso pazienti con MPM trattati da CRS e HIPEC 6. La recensione di Helm et al. ha incluso solo la letteratura inglese e non ha presentato alcuna letteratura inedita o grigia. Il pregiudizio di pubblicazione era fortemente sospettato |
| <b>Valori</b><br>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?  |                               |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>    | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità<br><input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità<br><input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante<br><input type="radio"/> <b>Nessuna incertezza o variabilità importante</b> | Non trovate evidenze a favore |  |

| Bilancio degli effetti   |                               |  |
|--|-------------------------------|--|
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?  |                               |  |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE           | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ <b>Probabilmente è in favore dell'intervento</b></li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non lo so</li> </ul> | Vedi tabella dei risultati    | Il potenziale curativo di CRS + HIPEC se ottenuta con un risultato di CC0-CC1, associato ad un basso rischio di complicanze associate alla procedura, rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati probabilmente a favore del trattamento integrato rispetto alla chemioterapia. |
| Equità   |                               |  |
| Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?  |                               |  |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE           | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Riduce l'equità</b></li> <li>○ Probabilmente riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>   | Non trovate evidenze a favore | Al momento stante il numero limitato di centri ad alto volume in cui viene praticato il trattamento integrato di CRS e HIPEC nel mesotelioma peritoneale, fa ritenere che l'accesso dei pazienti sia probabilmente   |

|   |                               |  |
|---|-------------------------------|--|
|   |                               | ridotto sul territorio nazionale.  |
| <b>Accettabilità</b><br>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?   |                               |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>    | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> <b>Probabilmente si</b><br><input type="radio"/> Sì<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | Non trovate evidenze a favore | Non sono disponibili dati di letteratura. Il panel tuttavia ipotizza una probabile buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di trattamento il cui l'endpoint primario (OS e RFS/PFS) è potenzialmente superiore alla migliore terapia di supporto o alla chemioterapia. |
| <b>Fattibilità</b><br>È fattibile l'implementazione dell'intervento?  |                               |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>    | <b>ADDITIONAL CONSIDERATIONS</b>   |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> Probabilmente sì<br><input checked="" type="radio"/> <b>Si</b><br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | Non trovate evidenze a favore | Al momento il panel ritiene che il trattamento di CRS e HIPEC sia fattibile in centri di riferimento in cui il trattamento viene praticato di routine. Si auspica che l'oncologo medico  |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  |  | ed il chirurgo possano selezionare ed indirizzare tutte le nuove pazienti con tale malattia e suscettibili di tale trattamento presso i centri ad alto volume dove tale modalità terapeutica è comune pratica clinica. |
|--|--|--|

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

|                        | GIUDIZI                             |   |   |  |                          |       |                        |
|------------------------|-------------------------------------|---|---|--|--------------------------|-------|------------------------|
| PROBLEMA               | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | <b>Si</b>  |                          | Varia | Non so                 |
| EFFETTI DESIDERABILI   | Irrilevanti                         | Piccoli   | <b>Moderati</b>   | Grandi   |                          | Varia | Non so                 |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi                              | Moderati  | <b>Piccoli</b>  | Irrilevanti  |                          | Varia | Non so                 |
| QUALITA' DELLE PROVE   | <b>Molto bassa</b>                  | Bassa   | Moderata  | Alta   |                          |       | Nessuno studio incluso |
| VALORI                 | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | <b>Nessuna importante incertezza o variabilità</b> |                          |       |                        |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto              | Probabilmente a favore del confronto              | Non è favorevole né al confronto né all'intervento        | <b>Probabilmente a favore dell'intervento</b>      | A favore dell'intervento | Varia | Non so                 |
| EQUITA'                | <b>Riduce l'equità</b>              | Probabilmente riduce l'equità                     | Probabilmente nessun impatto sull'equità                  | Probabilmente aumenta l'equità                     | Aumenta l'equità         | Varia | Non so                 |
| ACCETTABILITÀ          | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | Si   |                          | Varia | Non so                 |
| FATTIBILITÀ            | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | Si   |                          | Varia | Non so                 |

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento<br>○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento<br>○ | <b>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</b><br>○ | Raccomandazione forte a favore dell'intervento<br>○ |
|--|---|---|---|

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

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

### Giustificazione

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

**Autore/i:** MGL, MC

**Domanda 15:** La citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab rispetto a alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile (intervallo libero di malattia > 6 mesi)

**Setting:** inpatients

**Bibliografia:** Coleman, R. L., Spirtos, N. M., Enserro, D., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Kim, J. W., Park, S. Y., Kim, B. G., Nam, J. H., Fujiwara, K., Walker, J. L., Casey, A. C., Alvarez Secord, A., Rubin, S., Chan, J. K., DiSilvestro, P., Davidson, S. A., Cohn, D. E., Tewari, K. S., Basen-Engquist, K., Huang, H. Q., Brady, M. F., Mannel, R. S.. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med; Nov 14 2019.

| Certainty assessment   |                      |                        |   |                               |                          |                          | N° di pazienti   |  | Effetto                  |   | Certainty        | Importanza |
|--|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--|--------------------------|---|------------------|------------|
| N° degli studi   | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione             | Ulteriori considerazioni | la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | Relativo (95% CI)        | Assoluto (95% CI)                                     |                  |            |
| <b>Overall Survival (OS) (follow up: mediana 48.1 mesi)</b>  |                      |                        |   |                               |                          |                          |  |  |                          |   |                  |            |
| 1 <sup>4</sup>   | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | serio <sup>a</sup>       | nessuno                  | 105/240 (43.8%)  | 92/245 (37.6%)   | HR 1.29<br>(0.97 a 1.72) | 80 più per 1.000<br>(da 9 meno a 180 più)             | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | CRITICO    |
| <b>Progression free survival (PFS) (follow up: mediana 48.1 mesi)</b>  |                      |                        |   |                               |                          |                          |  |  |                          |   |                  |            |
| 1 <sup>4</sup>   | studi randomizzati   | serio <sup>b</sup>     | non importante                            | non importante                | non importante           | nessuno                  | 163/240 (67.9%)  | 191/245 (78.0%)  | HR 0.82<br>(0.66 a 1.01) | 69 meno per 1.000<br>(da 148 meno a 3 più)            | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | CRITICO    |
| <b>Qualità della vita (QoL) (follow up: 6 settimane; valutato con: Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary (punteggi più alti indicano migliore qualità della vita); Scala da: 0 a 100)</b> |                      |                        |   |                               |                          |                          |  |  |                          |   |                  |            |
| 1 <sup>4,c</sup>   | studi randomizzati   | serio <sup>b</sup>     | non importante                            | non importante                | non importante           | nessuno                  | 240  | 245  | -                        | MD 0.9 inferiore<br>(1.13 inferiore a 0.67 inferiore) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | CRITICO    |
| <b>Perforazione, necrosi, fistola (gradi ≥3)</b>   |                      |                        |   |                               |                          |                          |  |  |                          |   |                  |            |
| 1 <sup>4</sup>   | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | molto serio <sup>d</sup> | nessuno                  | 3/225 (1.3%)   | 2/233 (0.9%)   | RR 1.55<br>(0.26 a 9.21) | 5 più per 1.000<br>(da 6 meno a 70 più)               | ⊕⊕○○<br>BASSA    | CRITICO    |

**Emorragia / sanguinamento (gradi ≥3)**



| Certainty assessment  |                      |                        |   |                               |                          |                          | N° di pazienti   |  | Effetto                          |   | Certainty     | Importanza |
|---|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------------|--------------------------|--|--|----------------------------------|---|---------------|------------|
| N° degli studi  | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione             | Ulteriori considerazioni | la citoreduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | Relativo (95% CI)                | Absolute (95% CI)                               |               |            |
| 1 <sup>a</sup>  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | molto serio <sup>d</sup> | nessuno                  | 3/225 (1.3%)   | 1/233 (0.4%)   | <b>RR 3.11</b><br>(0.33 a 29.65) | <b>9 più per 1.000</b><br>(da 3 meno a 123 più) | ⊕⊕○○<br>BASSA | CRITICO    |
| <b>Insufficienza renale Grado 3-4 - non riportato</b>                   |                      |                        |   |                               |                          |                          |  |  |                                  |   |               |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                        | -                        | -  | -  | -                                | -   | -             | IMPORTANTE |
| <b>Ritardo inizio sCT post HIPEC (&lt; 8 settimane) - non riportato</b> |                      |                        |   |                               |                          |                          |  |  |                                  |   |               |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                        | -                        | -  | -  | -                                | -   | -             | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; HR: Hazard Ratio; MD: Mean difference; RR: Risk ratio

## Explanations

- a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.  
 b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.  
 c. Le stime dei punteggi medi sono state ottenute da un modello misto adattato che è stato aggiustato per il punteggio pretrattamento (punteggio basale), la chemioterapia ricevuta, il paese in cui è stato somministrato il trattamento, l'intervallo durante il quale non è stata utilizzata la chemioterapia a base di platino prima della recidiva (da 6 a 12 mesi vs. > 2 mesi) e l'età del paziente al momento dell'arruolamento.  
 d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.

## References

1. Coleman, R. L., Spirtos, N. M., Enserro, D., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Kim, J. W., Park, S. Y., Kim, B. G., Nam, J. H., Fujiwara, K., Walker, J. L., Casey, A. C., Alvarez Secord, A., Rubin, S., Chan, J. K., DiSilvestro, P., Davidson, S. A., Cohn, D. E., Tewari, K. S., Basen-Engquist, K., Huang, H. Q., Brady, M. F., Mannel, R. S.. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med; Nov 14 2019.

**DOMANDA 15**

**Dovrebbe la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab vs. alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab essere indicata in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile (intervallo libero di malattia > 6 mesi)?**

|                        |  |
|------------------------|--|
| POPOLAZIONE:           | pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile (intervallo libero di malattia > 6 mesi)   |
| INTERVENTO:            | la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab   |
| CONFRONTO:             | alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab   |
| ESITI PRINCIPALI:      | Overall Survival (OS); Progression free survival (PFS); Qualità della vita (QoL); Qualità della vita (QoL); Perforazione, necrosi, fistola (gradi $\geq 3$ ); Emorragia / sanguinamento (gradi $\geq 3$ ); Insufficienza renale Grado 3-4 ; Ritardo inizio SCT post HIPEC (< 8 settimane); Eventi avversi legati alla chirurgia; |
| SETTING:               | inpatients   |
| PROSPETTIVA:           | popolazione  |
| BACKGROUND:            |  |
| CONFLITTI DI INTERESSE | Nessun conflitto dichiarato.<br>Dr. Zannoni e De Simone astenuti dalla votazione   |

**VALUTAZIONE**

| <b>Problema</b>  |  |                           |
|--|--|---------------------------|
| Il problema è una priorità?  |  |                           |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> Probabilmente si<br><b>X</b> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | <p>Il carcinoma ovarico, delle tube o peritoneale (carcinoma ovarico) è in aumento contando, secondo stime globali, 295.414 nuovi casi e 184.799 decessi ogni anno. Circa due terzi dei pazienti con carcinoma ovarico presenta una malattia in stadio avanzato a causa della mancanza di sintomi precoci, provocando così un elevato tasso di recidiva entro 12-18 mesi. Pertanto, è importante definire il trattamento efficace per il carcinoma ovarico ricorrente.</p> <p>La chirurgia citoriduttiva secondaria è un'opzione di trattamento per questo tipo di tumore.</p> <p>Diversi modelli predittivi sono stati sviluppati per stabilire i criteri di selezione per la chirurgia citoriduttiva secondaria (Tian model, Arbeitsgemeinschaft Gynäkologische Onkologie (AGO)).</p> <p>I modelli ha classificano i pazienti con carcinoma ovarico ricorrente platino-sensibili in categorie di rischio in base alla malattia macroscopica residua dopo citoriduzione primaria, intervallo libero da malattia, performance status (PS) alla recidiva, CA125 alla ricorrenza e ascite alla ricorrenza. Il gruppo a basso rischio è considerato idoneo per la chirurgia citoriduttiva secondaria [1].</p> |                           |

|  |  |  |
|--|--|--|
|  | <p>È stato suggerito che la chirurgia citoriduttiva secondaria per il carcinoma ovarico ricorrente sia associata ad un aumento della sopravvivenza globale [2] ma il suo ruolo nelle malattie ricorrenti è rimasto controverso e un argomento di discussione principalmente a causa della mancanza di dati mancanti provenienti da studi randomizzati e della ampia varietà di definizioni di procedure chirurgiche o da diversi gruppi di pazienti che vanno da pazienti con malattia persistente alla fine della prima linea trattamento (che eventualmente include pazienti con persistenza e / o malattia in corso al completamento della chemioterapia con carboplatino e paclitaxel) a pazienti con malattia ricorrente dopo un periodo libero da malattia variabile da alcune settimane a diversi anni [3].</p> <p>Ad oggi, tuttavia, non è chiaro se la chirurgia citoriduttiva secondaria combinata con la chemioterapia sia superiore alla sola chemioterapia, essendo questa la terapia principale per il carcinoma ovarico ricorrente.</p> |  |
|--|--|--|

**Effetti desiderabili**  
Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |                                       |                             |                            |  |                             |          |  |  |  |                       |  |                       |                          |                            |  |  |               |               |  |
|--|--|--|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--|-----------------------------|----------|--|--|--|-----------------------|--|-----------------------|--------------------------|----------------------------|--|--|---------------|---------------|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input checked="" type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul> | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 1275 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso [4].</p> <p>Lo studio ha arruolato 485 pazienti. I pazienti eleggibili per la resezione chirurgica avevano lesioni misurabili di carcinoma ovarico epiteliale ricorrente platino-sensibile. Le pazienti incluse erano donne di età pari o superiore a 18 anni che avevano ottenuto una risposta clinica completa ad almeno tre cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino, un valore normale dell'antigene sierico 125 (CA-125) e imaging negative.</p> <table border="1" data-bbox="376 970 1861 1401"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certeza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab</th> <th>Rischio con la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Overall Survival (OS) follow up: mediana 48.1 mesi</td> <td colspan="2">Popolazione in studio</td> <td rowspan="2">HR 1.29 (0.97 a 1.72)</td> <td rowspan="2">485 (1 RCT)<sup>4</sup></td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATA<sup>a</sup></td> <td rowspan="2">La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe ridurre la sopravvivenza globale con certezza moderata</td> </tr> <tr> <td></td> <td>376 per 1.000</td> <td>455 per 1.000</td> </tr> </tbody> </table> | Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |                             | Effetto relativo (95% CI)  | N° dei partecipanti (studi)  | Certeza delle prove (GRADE) | Commenti | Rischio con alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | Rischio con la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | Overall Survival (OS) follow up: mediana 48.1 mesi | Popolazione in studio |  | HR 1.29 (0.97 a 1.72) | 485 (1 RCT) <sup>4</sup> | ⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe ridurre la sopravvivenza globale con certezza moderata |  | 376 per 1.000 | 455 per 1.000 |  |
| Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)  |  | Effetto relativo (95% CI)             | N° dei partecipanti (studi) |                            |  |                             |          | Certeza delle prove (GRADE)  | Commenti   |  |                       |  |                       |                          |                            |  |  |               |               |  |
|  | Rischio con alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab   | Rischio con la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab |                                       |                             |                            |  |                             |          |  |  |  |                       |  |                       |                          |                            |  |  |               |               |  |
| Overall Survival (OS) follow up: mediana 48.1 mesi   | Popolazione in studio  |  | HR 1.29 (0.97 a 1.72)                 | 485 (1 RCT) <sup>4</sup>    | ⊕⊕⊕○ MODERATA <sup>a</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe ridurre la sopravvivenza globale con certezza moderata |                             |          |  |  |  |                       |  |                       |                          |                            |  |  |               |               |  |
|  | 376 per 1.000  | 455 per 1.000  |                                       |                             |                            |  |                             |          |  |  |  |                       |  |                       |                          |                            |  |  |               |               |  |

|   |  |  |                                  |                               |                               |  |
|---|--|--|----------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
|   |  | (367 a 555)  |                                  |                               |                               |  |
| Progression free survival (PFS)<br>follow up: mediana 48.1 mesi   | Popolazione in studio                          |  | <b>HR 0.82</b><br>(0.66 a 1.01)  | 485<br>(1 RCT) <sup>4</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>b</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe aumentare la sopravvivenza libera da progressione con certezza moderata                    |
|   | 780 per 1.000                                  | <b>711 per 1.000</b><br>(631 a 783)                          |                                  |                               |                               |  |
| Qualità della vita (QoL) valutato con: Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary (punteggi più alti indicano migliore qualità della vita)<br>Scala da: 0 a 100<br>follow up: 6 settimane | La media qualità della vita (QoL) era <b>0</b> | <b>MD 0.9 inferiore</b><br>(1.13 inferiore a 0.67 inferiore) | -                                | 485<br>(1 RCT) <sup>4,c</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>b</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe diminuire la qualità di vita a sei settimane con certezza moderata                         |
| Perforazione, necrosi, fistola (gradi ≥3)   | Popolazione in studio                          |  | <b>RR 1.55</b><br>(0.26 a 9.21)  | 458<br>(1 RCT) <sup>4</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d</sup>    | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe aumentare il rischio di perforazione, necrosi o fistole ma la certezza nelle prove è bassa |
|   | 9 per 1.000                                    | <b>13 per 1.000</b><br>(2 a 79)                              |                                  |                               |                               |  |
| Emorragia / sanguinamento (gradi ≥3)  | Popolazione in studio                          |  | <b>RR 3.11</b><br>(0.33 a 29.65) | 458<br>(1 RCT) <sup>4</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d</sup>    | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe aumentare il rischio di emorragia/sanguinamento ma la certezza nelle prove è bassa         |
|   | 4 per 1.000                                    | <b>13 per 1.000</b><br>(1 a 127)                             |                                  |                               |                               |  |
| Insufficienza renale Grado 3-4 - non riportato  |  |  |                                  |                               |                               |  |
| Ritardo inizio sCT post HIPEC (< 8 settimane) - non   |  |  |                                  |                               |                               |  |



|   | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20%;">riportato</td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> <td style="width: 15%;"></td> </tr> </table> <p>4. Coleman, R. L., Spirtos, N. M., Enserro, D., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Kim, J. W., Park, S. Y., Kim, B. G., Nam, J. H., Fujiwara, K., Walker, J. L., Casey, A. C., Alvarez Secord, A., Rubin, S., Chan, J. K., DiSilvestro, P., Davidson, S. A., Cohn, D. E., Tewari, K. S., Basen-Engquist, K., Huang, H. Q., Brady, M. F., Mannel, R. S.. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med; Nov 14 2019.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p> <p>b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.</p> <p>c. Le stime dei punteggi medi sono state ottenute da un modello misto adattato che è stato aggiustato per il punteggio pretrattamento (punteggio basale), la chemioterapia ricevuta, il paese in cui è stato somministrato il trattamento, l'intervallo durante il quale non è stata utilizzata la chemioterapia a base di platino prima della recidiva (da 6 a 12 mesi vs. &gt; 2 mesi) e l'età del paziente al momento dell'arruolamento.</p> <p>d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.</p> | riportato                 |                                       |          |          |          |          |  |  |  |  |  |  |  |
|---|---|---------------------------|---------------------------------------|----------|----------|----------|----------|--|--|--|--|--|--|--|
| riportato   |   |                           |                                       |          |          |          |          |  |  |  |  |  |  |  |
| <b>Effetti indesiderabili</b><br>Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi? |   |                           |                                       |          |          |          |          |  |  |  |  |  |  |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |                                       |          |          |          |          |  |  |  |  |  |  |  |
| ○ Grandi<br>X Moderati<br>○ Piccoli<br>○ Irrilevanti<br>○ Variano<br>○ Non so                 | <p>Una ricerca sistematica della letteratura è stata effettuata sulle banche dati CENTRAL, PubMed/Medline ed Embase dalla data della creazione delle rispettive banche dati fino 16 marzo 2020, senza limitazioni di lingua. Al fine di ottenere ulteriori studi, sono stati ricercati i riferimenti bibliografici degli articoli reperiti attraverso le strategie di ricerca e i registri di studi in corso tramite ClinicalTrials.gov (<a href="http://www.clinicaltrials.gov">www.clinicaltrials.gov</a>).</p> <p>La strategia di ricerca ha identificato 1275 documenti dopo rimozione dei duplicati. Uno studio è stato incluso [4].</p> <p>Lo studio ha arruolato 485 pazienti. I pazienti eleggibili per la resezione chirurgica avevano lesioni misurabili di carcinoma ovarico epiteliale ricorrente platino-sensibile. Le pazienti incluse erano donne di età pari o superiore a 18 anni che avevano ottenuto una risposta clinica completa ad almeno tre cicli di chemioterapia di prima linea a base di platino, un valore normale dell'antigene sierico 125 (CA-125) e imaging negative.</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; margin-top: 10px;"> <thead> <tr style="background-color: #4F81BD; color: white;"> <th style="width: 15%;">Esiti</th> <th style="width: 35%;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th style="width: 10%;">Effetto</th> <th style="width: 10%;">Nº dei</th> <th style="width: 10%;">Certezza</th> <th style="width: 10%;">Commenti</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="height: 20px;"></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> </tbody> </table>   | Esiti                     | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) | Effetto  | Nº dei   | Certezza | Commenti |  |  |  |  |  |  |  |
| Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)   | Effetto                   | Nº dei                                | Certezza | Commenti |          |          |  |  |  |  |  |  |  |
|   |   |                           |                                       |          |          |          |          |  |  |  |  |  |  |  |

|  | Rischio con alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | Rischio con la citoriduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab | relativo (95% CI)               | partecipanti (studi)          | delle prove (GRADE)           |  |
|--|--|--|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|--|
| Overall Survival (OS)<br>follow up: mediana 48.1 mesi  | Popolazione in studio<br><br>38 per 100  | <b>46 per 100</b><br>(37 a 56)   | <b>HR 1.29</b><br>(0.97 a 1.72) | 485<br>(1 RCT) <sup>4</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>a</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe ridurre la sopravvivenza globale con certezza moderata                                     |
| Progression free survival (PFS)<br>follow up: mediana 48.1 mesi  | Popolazione in studio<br><br>780 per 1.000   | <b>711 per 1.000</b><br>(631 a 783)  | <b>HR 0.82</b><br>(0.66 a 1.01) | 485<br>(1 RCT) <sup>4</sup>   | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>b</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe aumentare la sopravvivenza libera da progressione con certezza moderata                    |
| Qualità della vita (QoL)<br>valutato con: Trial Outcome Index of the Functional Assessment of Cancer Therapy–Ovary (punteggi più alti indicano migliore qualità della vita)<br>Scala da: 0 a 100<br>follow up: 6 settimane | La media qualità della vita (QoL) era 68.4   | <b>MD 0.9 inferiore</b><br>(1.13 inferiore a 0.67 inferiore)   | -                               | 485<br>(1 RCT) <sup>4,c</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>b</sup> | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe diminuire la qualità di vita a sei settimane con certezza moderata                         |
| Perforazione, necrosi, fistola (gradi ≥3)  | Popolazione in studio<br><br>9 per 1.000   | <b>13 per 1.000</b><br>(2 a 79)  | <b>RR 1.55</b><br>(0.26 a 9.21) | 458<br>(1 RCT) <sup>4</sup>   | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>d</sup>    | La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe aumentare il rischio di perforazione, necrosi o fistole ma la certezza nelle prove è bassa |
| Emorragia / sanguinamento  | Popolazione in studio  |  | <b>RR 3.11</b>                  | 458                           | ⊕⊕○○                          | La chirurgia citoriduttiva secondaria  |

|   |   |             |                                  |                |                      |                    |  |  |
|---|---|-------------|----------------------------------|----------------|----------------------|--------------------|--|--|
|   | (gradi ≥3)  | 4 per 1.000 | <b>13 per 1.000</b><br>(1 a 127) | (0.33 a 29.65) | (1 RCT) <sup>4</sup> | BASSA <sup>d</sup> | seguita da chemioterapia ± bevacizumab potrebbe aumentare il rischio di emorragia/sanguinamento ma la certezza nelle prove è bassa |  |
|   | Insufficienza renale Grado 3-4 - non riportato                |             |                                  |                |                      |                    |  |  |
|   | Ritardo inizio sCT post HIPEC (< 8 settimane) - non riportato |             |                                  |                |                      |                    |  |  |
| <p>4. Coleman, R. L., Spirtos, N. M., Enserro, D., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Kim, J. W., Park, S. Y., Kim, B. G., Nam, J. H., Fujiwara, K., Walker, J. L., Casey, A. C., Alvarez Secord, A., Rubin, S., Chan, J. K., DiSilvestro, P., Davidson, S. A., Cohn, D. E., Tewari, K. S., Basen-Engquist, K., Huang, H. Q., Brady, M. F., Mannel, R. S.. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. N Engl J Med; Nov 14 2019.</p> <p>a. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta.</p> <p>b. Abbassata di un livello la fiducia nelle prove per alto rischio di distorsione: alto rischio di performance e detection bias.</p> <p>c. Le stime dei punteggi medi sono state ottenute da un modello misto adattato che è stato aggiustato per il punteggio pretrattamento (punteggio basale), la chemioterapia ricevuta, il paese in cui è stato somministrato il trattamento, l'intervallo durante il quale non è stata utilizzata la chemioterapia a base di platino prima della recidiva (da 6 a 12 mesi vs. &gt; 2 mesi) e l'età del paziente al momento dell'arruolamento.</p> <p>d. Abbassata di due livelli la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta, e c'è un ampio intervallo di confidenza che comprende sia apprezzabili benefici che apprezzabili danni.</p> |   |             |                                  |                |                      |                    |  |  |
| <p><b>Qualità delle prove</b><br/>Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>   |   |             |                                  |                |                      |                    |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b>                                    |             |                                  |                |                      |                    | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |  |

| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input checked="" type="radio"/> Bassa</li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul>   | <p>La certezza globale nelle prove è stata giudicata come BASSA per rischi di distorsione (performance e detection bias) e imprecisione di alcune stime (numero di eventi inferiore a 200)</p> |                           |
|---|--|---------------------------|
| <p><b>Valori</b><br/>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?</p>  |  |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità</li> <li><input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li><input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante</li> </ul> | <p>Nessuna prova trovata</p>   |                           |
| <p><b>Bilancio degli effetti</b><br/>Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?</p>  |  |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |





|  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> È in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto</li> <li><input checked="" type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> È in favore dell'intervento</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non lo so</li> </ul> | <p>La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab <b>potrebbe ridurre</b> la sopravvivenza globale con certezza moderata</p> <p>La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab <b>potrebbe aumentare</b> la sopravvivenza libera da progressione con certezza moderata</p> <p>La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab <b>potrebbe diminuire</b> la qualità di vita a sei settimane con certezza moderata</p> <p>La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab <b>potrebbe aumentare il rischio</b> di perforazione, necrosi o fistole ma la certezza nelle prove è bassa</p> <p>La chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da chemioterapia ± bevacizumab <b>potrebbe aumentare il rischio</b> di emorragia/sanguinamento ma la certezza nelle prove è bassa</p> <p>Inoltre, non sono state reperite informazioni riguardanti i valori e le preferenze dei pazienti</p> |   |
| <p><b>Equità</b><br/>Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?</p>   |  |   |
| <p><b>GIUDIZI</b></p>  | <p><b>RICERCA DELLE PROVE</b></p>  | <p><b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Riduce l'equità</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>   | <p>Nessuna prova trovata</p>   |   |
| <p><b>Accettabilità</b><br/>L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?</p>  |  |   |
| <p><b>GIUDIZI</b></p>  | <p><b>RICERCA DELLE PROVE</b></p>  | <p><b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b></p> |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input type="radio"/> Si</li> </ul>  | <p>Nessuna prova trovata</p>   |   |

|  |                            |                                  |
|--|----------------------------|----------------------------------|
| <input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so  |                            |                                  |
| <b>Fattibilità</b><br>È fattibile l'implementazione dell'intervento?   |                            |                                  |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> Probabilmente si<br><input type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | Nessuna prova trovata      |                                  |

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

| PROBLEMA               | GIUDIZI                             |   |  |   |  |       |                        |
|------------------------|-------------------------------------|---|--|---|--|-------|------------------------|
|                        | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si   | Si  |  | Varia | Non so                 |
| EFFETTI DESIDERABILI   | Irrilevanti                         | Piccoli   | <b>Moderati</b>  | Grandi                                      |  | Varia | Non so                 |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi                              | <b>Moderati</b>                                   | Piccoli  | Irrilevanti                                 |  | Varia | Non so                 |
| QUALITA' DELLE PROVE   | Molto bassa                         | <b>Bassa</b>                                      | Moderata   | Alta  |  |       | Nessuno studio incluso |
| VALORI                 | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | <b>Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità</b> | Nessuna importante incertezza o variabilità |  |       |                        |

| GIUDIZI                       |                        |                                      |   |  |                          |       |        |
|-------------------------------|------------------------|--------------------------------------|---|--|--------------------------|-------|--------|
| <b>BILANCIO DEGLI EFFETTI</b> | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | <b>Non è favorevole né al confronto né all'intervento</b> | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | Non so |
| <b>EQUITA'</b>                | Riduce l'equità        | <b>Probabilmente riduce l'equità</b> | Probabilmente nessun impatto sull'equità                  | Probabilmente aumenta l'equità         | Aumenta l'equità         | Varia | Non so |
| <b>ACCETTABILITÀ</b>          | No                     | Probabilmente no                     | <b>Probabilmente si</b>                                   | Si                                     |                          | Varia | Non so |
| <b>FATTIBILITÀ</b>            | No                     | Probabilmente no                     | <b>Probabilmente si</b>                                   | Si                                     |                          | Varia | Non so |

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento<br><input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata contro l'intervento<br><input checked="" type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento<br><input type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento<br><input type="radio"/> |
|--|--|--|---|

### CONCLUSIONI

#### Raccomandazione

la citoreduzione chirurgica secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab rispetto alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab non dovrebbe essere presa in considerazione in pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile (intervallo libero di malattia > 6 mesi)

## REFERENZE

1. So M, Miyamoto T, Murakami R, Abiko K, Hamanishi J, Baba T, Mandai M. The efficacy of secondary cytoreductive surgery for recurrent ovarian, tubal, or peritoneal cancer in Tian-model low-risk patients. *J Gynecol Oncol.* 2019 Nov;30(6): e100. doi: 10.3802/jgo.2019.30.e100.
2. Al Rawahi T, Lopes AD, Bristow RE, Bryant A, Elattar A, Chattopadhyay S, Galaal K. Surgical cytoreduction for recurrent epithelial ovarian cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD008765.
3. D. Lorusso, M. Mancini, R. Di Rocco, R. Fontanelli, and F. Raspagliesi The Role of Secondary Surgery in Recurrent Ovarian Cancer. *Hindawi Publishing Corporation International Journal of Surgical Oncology* Volume 2012, Article ID 613980, 6 pages
4. Coleman, R. L., Spirtos, N. M., Enserro, D., Herzog, T. J., Sabbatini, P., Armstrong, D. K., Kim, J. W., Park, S. Y., Kim, B. G., Nam, J. H., Fujiwara, K., Walker, J. L., Casey, A. C., Alvarez Secord, A., Rubin, S., Chan, J. K., DiSilvestro, P., Davidson, S. A., Cohn, D. E., Tewari, K. S., Basen-Engquist, K., Huang, H. Q., Brady, M. F., Mannel, R. S.. Secondary Surgical Cytoreduction for Recurrent Ovarian Cancer. *N Engl J Med*; Nov 14 2019.

Author(s): IDS, MC

Date: SEPTEMBER 2018

Question 17: CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles) compared to CRS and chemotherapy (3 cycles) in patients who had received neoadjuvant chemotherapy for high grade stage IIIC serous ovarian cancer

Setting: inpatients

Bibliography: Van Driel W.J. et al. N Engl J Med 2018; 378:230-40

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

| Grade 3-4 intestinal perforation   |                   |                            |             |                          |                      |      |                           |                           |                            |  |                  |          |
|------------------------------------|-------------------|----------------------------|-------------|--------------------------|----------------------|------|---------------------------|---------------------------|----------------------------|--|------------------|----------|
| 1                                  | randomised trials | not serious <sup>a,c</sup> | not serious | not serious <sup>b</sup> | serious <sup>d</sup> | none | 0/118 (0.0%) <sup>e</sup> | 2/122 (1.6%) <sup>e</sup> | RR 0.21<br>(0.01 to 4.26)  | 1 fewer per 100<br>(from 2 fewer to 5 more)  | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL |
| Grade 3-4 postoperative hemorrhage |                   |                            |             |                          |                      |      |                           |                           |                            |  |                  |          |
| 1                                  | randomised trials | not serious <sup>a,c</sup> | not serious | not serious <sup>b</sup> | serious <sup>d</sup> | none | 1/118 (0.8%) <sup>e</sup> | 1/122 (0.8%) <sup>e</sup> | RR 1.03<br>(0.07 to 16.34) | 0 fewer per 100<br>(from 1 fewer to 13 more) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE | CRITICAL |

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

Explanations

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

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

c. This was an open label study

d. Low number of events

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

## DOMANDA 17

**Chirurgia citoriduttiva + HIPEC e chemioterapia (3 cicli) vs. chirurgia citoriduttiva e chemioterapia (3 cicli) dovrebbero essere usati per i pazienti che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante per un carcinoma sieroso ovarico di alto grado stadio IIIC?**

|                   |   |
|-------------------|---|
| POPOLAZIONE:      | pazienti che hanno ricevuto la chemioterapia neoadiuvante per carcinoma ovarico sierico in stadio IIIC di alto grado  |
| INTERVENTO:       | chemioterapia x3 cicli seguita da chirurgia citoriduttiva e HIPEC   |
| CONFRONTO:        | chemioterapia x3 cicli seguita da chirurgia citoriduttiva   |
| ESITI PRINCIPALI: | Overall survival; Relapse free survival; Progression free survival; Quality of life; 30-days mortality; Grade 3-4 intestinal perforation; Grade 3-4 postoperative hemorrhage; |
| SETTING:          | pazienti ospedalizzati  |
| PROSPETTIVA:      | popolazione   |

BACKGROUND:

CONFLITTI DI INTERESSE

Nessun conflitto dichiarato

## VALUTAZIONE

### Problema

Il problema è una priorità?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul> | <p>Alla luce dei recenti dati pubblicati è prioritario poter disporre di centri di riferimento in grado di effettuare il trattamento integrato (CRS + HIPEC) nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio (stadio IIIC) al fine di prolungare la sopravvivenza e il RFS. Tale trattamento però non dovrà impattare sulla qualità di vita, le complicanze acute di grado 3-4 e sulla mortalità a 30 giorni.</p> |                           |

### Effetti desiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE                         |  |                              |                                |                              |                                   |          |   |   |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |
|---|---|---|--|------------------------------|--------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------|---|---|--|------------------|--|------------------------|-------------|--------------------------|--|------------|-----------------------|---|------------------|--|------------------------|-------------|--------------------------------|--|------------|-----------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul> | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No participants of (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with CRS and chemotherapy (3 cycles)</th> <th>Risk with CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: median 4.7 years</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.67 (0.48 to 0.94)</td> <td rowspan="2">245 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕⊕ HIGH<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>62 per 100</td> <td>48 per 100 (37 to 60)</td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Relapse free survival follow up: median 4.7 years</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">HR 0.66 (0.50 to 0.87)</td> <td rowspan="2">245 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>a,b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>89 per 100</td> <td>77 per 100 (67 to 86)</td> </tr> </tbody> </table> | Outcomes  | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                              | Relative effect (95% CI)       | No participants of (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments | Risk with CRS and chemotherapy (3 cycles) | Risk with CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles) | Overall survival follow up: median 4.7 years | Study population |  | HR 0.67 (0.48 to 0.94) | 245 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup> |  | 62 per 100 | 48 per 100 (37 to 60) | Relapse free survival follow up: median 4.7 years | Study population |  | HR 0.66 (0.50 to 0.87) | 245 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup> |  | 89 per 100 | 77 per 100 (67 to 86) | <p>Il panel ritiene che gli effetti desiderabili attesi (riduzione del rischio di morte del 33%) derivanti dal trattamento integrato siano di ampia magnitudo</p> |
| Outcomes  | Anticipated absolute effects* (95% CI)  |   | Relative effect (95% CI)               | No participants of (studies) |                                |                              |                                   |          | Certainty of the evidence (GRADE)         | Comments  |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |
|   | Risk with CRS and chemotherapy (3 cycles)   | Risk with CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles) |  |                              |                                |                              |                                   |          |   |   |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |
| Overall survival follow up: median 4.7 years  | Study population  |   | HR 0.67 (0.48 to 0.94)                 | 245 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup>       |                              |                                   |          |   |   |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |
|   | 62 per 100  | 48 per 100 (37 to 60)                             |  |                              |                                |                              |                                   |          |   |   |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |
| Relapse free survival follow up: median 4.7 years   | Study population  |   | HR 0.66 (0.50 to 0.87)                 | 245 (1 RCT)                  | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup> |                              |                                   |          |   |   |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |
|   | 89 per 100  | 77 per 100 (67 to 86)                             |  |                              |                                |                              |                                   |          |   |   |  |                  |  |                        |             |                          |  |            |                       |   |                  |  |                        |             |                                |  |            |                       |   |



|   |  |                                     |                            |                             |                                     |  |
|---|--|-------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|-------------------------------------|--|
| Progression free survival - not reported  | -  | -                                   | -                          | -                           | -                                   |  |
| Quality of life   | Authors stated that "We observed no significant differences between the two groups in health-related quality of life outcomes over time" |                                     | -                          | (1 RCT)                     | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE <sup>a,b,c</sup>   |  |
| 30-days mortality   | Study population   |                                     | RR 0.34<br>(0.01 to 8.17)  | 245<br>(1 RCT)              | ⊕⊕⊕⊕<br>HIGH <sup>a,b</sup>         |  |
|   | 1 per 100  | 0 per 100<br>(0 to 7)               |                            |                             |                                     |  |
| Grade 3-4 intestinal perforation  | Study population   |                                     | RR 0.21<br>(0.01 to 4.26)  | 240<br>(1 RCT) <sup>d</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE <sup>a,b,c,e</sup> |  |
|   | 2 per 100 <sup>d</sup>   | 0 per 100<br>(0 to 7) <sup>d</sup>  |                            |                             |                                     |  |
| Grade 3-4 postoperative hemorrhage  | Study population   |                                     | RR 1.03<br>(0.07 to 16.34) | 240<br>(1 RCT) <sup>d</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATE <sup>a,b,c,e</sup> |  |
|   | 1 per 100 <sup>d</sup>   | 1 per 100<br>(0 to 13) <sup>d</sup> |                            |                             |                                     |  |
| <p>The paucity of information raised some concerns regarding the risk of selection bias. Baseline characteristics were well balanced 87% and 92% of tumor histology was high-grade serous in surgery arm and surgery plus HIPEC arm, respectively<br/>                     This was an open label study<br/>                     Authors stated that "The data from five patients who did not undergo cytoreductive surgery (one patient) or did not receive HIPEC as assigned (Four patients) were not included in the analysis of adverse events"</p> <p>Low number of events</p> |  |                                     |                            |                             |                                     |  |



### Effetti indesiderabili

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   |  |   |                         |                          |                                  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE         |   |
|---|---|--|---|-------------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | Outcomes  | Anticipated absolute effects* (95% CI)   |   |                         | Relative effect (95% CI) | № participants of (studies)      | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments  |
|   |   | Risk with CRS and chemotherapy (3 cycles)  | Risk with CRS + HIPEC and chemotherapy (3 cycles) |                         |                          |                                  |                                   |   |
|   | Overall survival follow up: median 4.7 years  | Study population<br>62 per 100   | 48 per 100 (37 to 60)                             | HR 0.67 (0.48 to 0.94)  | 245 (1 RCT)              | ⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup>         |                                   | Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura (mortalità a 30 giorni, perforazioni ed emorragie di grado 3-4 e qualità di vita) siano trascurabili |
|   | Relapse free survival follow up: median 4.7 years   | Study population<br>89 per 100   | 77 per 100 (67 to 86)                             | HR 0.66 (0.50 to 0.87)  | 245 (1 RCT)              | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup>   |                                   |   |
|   | Progression free survival - not reported  | -  | -   | -                       | -                        | -                                |                                   |   |
|   | Quality of life   | Authors stated that "We observed no significant differences between the two groups in health-related quality of life outcomes over time" |   |                         | -                        | (1 RCT)                          | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c</sup>    |   |
|   | 30-days mortality   | Study population<br>1 per 100  | 0 per 100 (0 to 7)                                | RR 0.34 (0.01 to 8.17)  | 245 (1 RCT)              | ⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>a,b</sup>         |                                   |   |
|   | Grade 3-4 intestinal perforation  | Study population<br>2 per 100 <sup>d</sup>   | 0 per 100 (0 to 7) <sup>d</sup>                   | RR 0.21 (0.01 to 4.26)  | 240 (1 RCT) <sup>d</sup> | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c,e</sup> |                                   |   |
|   | Grade 3-4 postoperative hemorrhage  | Study population<br>1 per 100 <sup>d</sup>   | 1 per 100 (0 to 13) <sup>d</sup>                  | RR 1.03 (0.07 to 16.34) | 240 (1 RCT) <sup>d</sup> | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b,c,e</sup> |                                   |   |
|   | The paucity of information raised some concerns regarding the risk of selection bias. Baseline characteristics were well balanced |  |   |                         |                          |                                  |                                   |   |

|   | <p>87% and 92% of tumor histology was high-grade serous in surgery arm and surgery plus HIPEC arm, respectively<br/>                 This was an open label study<br/>                 Authors stated that "The data from five patients who did not undergo cytoreductive surgery (one patient) or did not receive HIPEC as assigned (Four patients) were not included in the analysis of adverse events"<br/>                 Low number of events</p> |  |
|---|---|--|
| <p><b>Qualità delle prove</b><br/>                 Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?</p>                                    |   |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Molto bassa</li> <li>○ Bassa</li> <li>○ <b>Moderata</b></li> <li>○ Alta</li> <li>○ Nessuno studio incluso</li> </ul> | <p>Vedi tabella delle evidenze</p>  | <p>La qualità complessiva delle prove era MODERATA:<br/>                 Questo era uno studio in aperto, anche i valutatori di outcome non erano in cieco.<br/>                 La scarsità di informazioni ha sollevato alcune preoccupazioni riguardo al rischio di bias di selezione. Le caratteristiche di base erano ben bilanciate<br/>                 Basso numero di eventi per valutare la sicurezza. Per questo motivo abbiamo deciso di</p> |

|   |                            |   |
|---|----------------------------|---|
|   |                            | ridurre la qualità delle prove per imprecision  |
| <b>Valori</b><br>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?  |                            |   |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>o Importante incertezza o variabilità</li> <li>o Possibile importante incertezza o variabilità</li> <li>o Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante</li> <li>o <b>Nessuna incertezza o variabilità importante</b></li> </ul> | Non evidenze trovate       | La sopravvivenza e quindi la guarigione è l'endpoint primario del trattamento del tumore ovarico. Il panel pertanto ritiene che gli outcomes critici (os e rfs) votati dal gruppo sono perfettamente in linea con l'obiettivo principale dei pazienti |

| Bilancio degli effetti   |                      |  |
|--|----------------------|--|
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?  |                      |  |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ <b>È in favore dell'intervento</b></li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non lo so</li> </ul> |                      | <p>Il vantaggio in sopravvivenza rapportato ad un relativamente basso rischio di complicanze associate alla procedura rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati a favore del trattamento integrato con CRS e HIPEC</p>                                    |
| Risorse necessarie   |                      |  |
| Qual è l'entità delle risorse necessarie (costi)?  |                      |  |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Costi elevati</li> <li>○ <b>Costi moderati</b></li> <li>○ Costi e risparmi irrilevanti</li> <li>○ Risparmi moderati</li> <li>○ Risparmi elevati</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>   | Non evidenze trovate | <p>Considerato che il costo aggiuntivo della procedura rispetto al trattamento standard (CRS + CT) è rappresentato dall'infusione in ipertermia di farmaci citotossici standard (platino), il panel ritiene che i potenziali costi aggiuntivi della procedura di CRS</p> |

|   |                            |                                  |
|---|----------------------------|----------------------------------|
|   |                            | e HIPEC siano moderati.          |
| <b>Qualità delle prove relative alle risorse necessarie</b><br>Qual è la qualità delle prove relative alle risorse necessarie (costi)?  |                            |                                  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b> |
| <input type="radio"/> Molto bassa<br><input type="radio"/> Bassa<br><input type="radio"/> Moderata<br><input type="radio"/> Alta<br><input type="radio"/> <b>Nessuno studio incluso</b> | NA                         |                                  |

| <b>Costo-efficacia</b>  |                            |  |
|---|----------------------------|--|
| L'analisi di costo efficacia favorisce l'intervento o il confronto?   |                            |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ È in favore del confronto</li> <li>○ Probabilmente è in favore del confronto</li> <li>○ Non è in favore né del confronto né dell'intervento</li> <li>○ Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li>○ È in favore dell'intervento</li> <li>○ Varia</li> <li>○ <b>Nessuno studio incluso</b></li> </ul> | NA                         | Non esistono al momento studi che abbiamo valutato il rapporto tra benefici attesi e risorse necessarie (costi)  |
| <b>Equità</b>   |                            |  |
| Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?   |                            |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <b>Riduce l'equità</b></li> <li>○ Probabilmente riduce l'equità</li> <li>○ Probabilmente nessun impatto</li> <li>○ Probabilmente migliora l'equità</li> <li>○ Migliora l'equità</li> <li>○ Varia</li> <li>○ Non so</li> </ul>  | Non evidenze trovate       | Al momento stante il numero limitato di centri ad alto volume operanti con il trattamento integrato di CRS e HIPEC, fa ritenere che l'accesso dei pazienti sia probabilmente ridotto sul territorio nazionale. |

| Accettabilità   |                      |  |
|---|----------------------|--|
| L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?   |                      |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input checked="" type="radio"/> <b>Probabilmente si</b><br><input type="radio"/> Sì<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | Non evidenze trovate | Non sono disponibili dati di letteratura. Il panel tuttavia ipotizza una buona accettazione da parte dei pazienti e dei familiari di questo tipo di trattamento il cui l'endpoint primario (sopravvivenza) è ampiamente soddisfatto dai dati di letteratura. |
| Fattibilità   |                      |  |
| È fattibile l'implementazione dell'intervento?  |                      |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> Probabilmente sì<br><input checked="" type="radio"/> <b>Sì</b><br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | Non evidenze trovate | Al momento il panel ritiene che il trattamento di CRS e HIPEC sia ampiamente fattibile nei centri di riferimento in cui il trattamento viene   |

|  |  |   |
|--|--|---|
|  |  | <p>praticato. Si auspica che l'oncologo medico ed il ginecologo oncologo possano selezionare ed indirizzare tutte le nuove pazienti con tale stadio di malattia e suscettibili di tale trattamento presso i centri ad alto volume dove tale trattamento è comune pratica clinica.</p> |
|--|--|---|

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

|                        | GIUDIZI                             |   |   |  |                                 |       |                        |
|------------------------|-------------------------------------|---|---|--|---------------------------------|-------|------------------------|
| PROBLEMA               | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | <b>Si</b>  |                                 | Varia | Non so                 |
| EFFETTI DESIDERABILI   | Irrelevanti                         | Piccoli   | Moderati  | <b>Grandi</b>                                      |                                 | Varia | Non so                 |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi                              | Moderati  | Piccoli   | <b>Irrelevanti</b>                                 |                                 | Varia | Non so                 |
| QUALITA' DELLE PROVE   | Molto bassa                         | Bassa   | <b>Moderata</b>   | Alta   |                                 |       | Nessuno studio incluso |
| VALORI                 | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | <b>Nessuna importante incertezza o variabilità</b> |                                 |       |                        |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto              | Probabilmente a favore del confronto              | Non è favorevole né al confronto né all'intervento        | Probabilmente a favore dell'intervento             | <b>A favore dell'intervento</b> | Varia | Non so                 |



|   | GIUDIZI                |                                      |  |  |                          |       |                               |
|---|------------------------|--------------------------------------|--|--|--------------------------|-------|-------------------------------|
| RISORSE NECESSARIE                                    | Costi elevati          | <b>Costi moderati</b>                | Costi e risparmi irrilevanti                       | Risparmi moderati                      | Grandi risparmi          | Varia | Non so                        |
| QUALITA' DELLE PROVE RELATIVE ALLE RISORSE NECESSARIE | Molto bassa            | Bassa                                | Moderata   | Alta                                   |                          |       | <b>Nessuno studio incluso</b> |
| COSTO EFFICACIA                                       | A favore del confronto | Probabilmente a favore del confronto | Non è favorevole né al confronto né all'intervento | Probabilmente a favore dell'intervento | A favore dell'intervento | Varia | <b>Nessuno studio incluso</b> |
| EQUITA'   | Riduce l'equità        | <b>Probabilmente riduce l'equità</b> | Probabilmente nessun impatto sull'equità           | Probabilmente aumenta l'equità         | Aumenta l'equità         | Varia | Non so                        |
| ACCETTABILITÀ   | No                     | Probabilmente no                     | <b>Probabilmente si</b>                            | Si                                     |                          | Varia | Non so                        |
| FATTIBILITÀ   | No                     | Probabilmente no                     | Probabilmente si                                   | <b>Si</b>                              |                          | Varia | Non so                        |

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|  |  |  |   |
|--|--|--|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento<br><input type="radio"/> | <b>Raccomandazione condizionata contro l'intervento</b><br><input type="radio"/> | Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento<br><input type="radio"/> | Raccomandazione forte a favore dell'intervento<br><input type="radio"/> |
|--|--|--|---|

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

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

### Giustificazione

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



Author(s): IDS, MC

Date: SEPTEMBER 2018

Question 18: CRS and HIPEC compared to systematic chemotherapy in selected patients with resectable colorectal cancer with synchronous or metachronous peritoneal metastasis only, PCI <16, favorable biology and good clinical conditions

Setting: inpatients

Bibliography: Cashin P.H. et al. European Journal of Cancer 53 (2016) 155-162

| Certainty assessment                                    |                   |                      |               |                          |                      |                      | № of patients |                         | Effect                 |   | Certainty     | Importance |
|---|-------------------|----------------------|---------------|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------|-------------------------|------------------------|---|---------------|------------|
| № of studies  | Study design      | Risk bias of         | Inconsistency | Indirectness             | Imprecision          | Other considerations | CRS and HIPEC | systematic chemotherapy | Relative (95% CI)      | Absolute (95% CI)                           |               |            |
| Overall survival (follow up: median 78 months)          |                   |                      |               |                          |                      |                      |               |                         |                        |   |               |            |
| 1   | randomised trials | not serious          | not serious   | not serious <sup>a</sup> | serious <sup>b</sup> | none                 | 19/24 (79.2%) | 24/24 (100.0%)          | RR 0.79 (0.64 to 0.97) | 21 fewer per 100 (from 3 fewer to 36 fewer) | ⊕⊕⊕○ MODERATE | CRITICAL   |
| Relapse free survival - not reported                    |                   |                      |               |                          |                      |                      |               |                         |                        |   |               |            |
| -   | -                 | -                    | -             | -                        | -                    | -                    | -             | -                       | -                      | -   | -             | CRITICAL   |
| Progression free survival (follow up: median 78 months) |                   |                      |               |                          |                      |                      |               |                         |                        |   |               |            |
| 1   | randomised trials | serious <sup>c</sup> | not serious   | not serious <sup>a</sup> | serious <sup>b</sup> | none                 | 20/24 (83.3%) | 24/24 (100.0%)          | RR 0.83 (0.70 to 1.00) | 17 fewer per 100 (from 0 fewer to 30 fewer) | ⊕⊕○○ LOW      | IMPORTANT  |
| Quality of life - not reported                          |                   |                      |               |                          |                      |                      |               |                         |                        |   |               |            |
| -   | -                 | -                    | -             | -                        | -                    | -                    | -             | -                       | -                      | -   | -             | IMPORTANT  |
| 30-days mortality                                       |                   |                      |               |                          |                      |                      |               |                         |                        |   |               |            |
| 1   | randomised trials | not serious          | not serious   | not serious <sup>a</sup> | not serious          | none                 | 0/24 (0.0%)   |                         | not estimable          |   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH     | CRITICAL   |
| Adverse events  |                   |                      |               |                          |                      |                      |               |                         |                        |   |               |            |



|   |                   |                      |             |                          |                      |      |   |             |          |
|---|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|----------------------|------|---|-------------|----------|
| 1 | randomised trials | serious <sup>c</sup> | not serious | not serious <sup>a</sup> | serious <sup>b</sup> | none | Authors reported: "in the surgery arm, the following 12 grade 3-4 morbidities were encountered in 10 patients: ileus (n=2), intraabdominal infection (n=1), wound dehiescence (n=1), postoperative bleeding (n=1), late IP catheter-related enterocutaneous fistula (n=1), wound infection (n=1), pain (n=1), anastomosis leakage (n=1), vena cava tear (n=1) and kidney failure (n=1). In the systemic chemotherapy arm, the following 14 grade 3-4 morbidities were encountered in 12 patients: neutropenia (n=5), allergic reaction (n=2), pulmonary embolus (n=1), deep vein thrombosis (n=1), neuropathy (n=1), pancytopenia (n=1), thrombocytopenia (n=1), nausea with hospitalization (n=1), and ileus (n=1) | ⊕⊕○○<br>LOW | CRITICAL |
|---|-------------------|----------------------|-------------|--------------------------|----------------------|------|---|-------------|----------|

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio

Explanations

a. PCI value (mean +- SD) was 18.5 +- 8.8. No information regarding ECOG-PS of patients

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

c. This was an open label trial. Even the outcome assessors were not blinded: high risk of detection bias

## DOMANDA 18

**La chirurgia citoriduttiva e la HIPEC devono essere utilizzati per pazienti selezionati con carcinoma coloretale resecabile con metastasi peritoneali sincrone o metacrono, PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni cliniche?**

|                        |  |
|------------------------|--|
| POPOLAZIONE:           | pazienti selezionati con carcinoma coloretale resecabile con solo metastasi peritoneali sincrone o metacrona, PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni cliniche |
| INTERVENTO:            | <b>chirurgia citoriduttiva e HIPEC</b>   |
| CONFRONTO:             | chemioterapia  |
| ESITI PRINCIPALI:      | Overall survival; Relapse free survival; Progression free survival; Quality of life; 30-days mortality; Adverse events;  |
| SETTING:               | pazienti ospedalizzati   |
| PROSPETTIVA:           |  |
| BACKGROUND:            |  |
| CONFLITTI DI INTERESSE |  |

## VALUTAZIONE

| Problema  |   |                         |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
|---|---|-------------------------|--|------------------------------|------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------|-----------------------------------|-------------------------|--|------------------|--|------------------------|------------|------------------------------|--|-------------|-----------------------|--------------------------------------|---|---|---|---|---|--|---|------------------|--|------------------------|------------|---------------------------|--|-------------|------------------------|--------------------------------|---|---|---|---|---|--|--|
| Il problema è una priorità?   |   |                         |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   |                         |  |                              |                              |                              | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE         |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente no</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente si</li> <li><input type="radio"/> Si</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul> | Il trattamento della carcinosi peritoneale da carcinoma del colon è un argomento controverso ma ad oggi un unmet medica need. La prognosi in relazione a tale sede di malattia è sfavorevole rispetto alle metastasi a sede viscerale. Alla luce dell'introduzione e all'affinamento delle tecniche operative locoregionali (CRS e HIPEC) e della modesta sopravvivenza a lungo termine dei pazienti con carcinosi (12-18 mesi), assume importanza valutare le evidenze a favore del trattamento con CRS e HIPEC nei pazienti in buone condizioni generali, PCI <16 e biologia della malattia favorevole (assenza di mutazioni di RAS e BRAF).  |                         |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| Effetti desiderabili  |   |                         |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| Quanto considerevoli sono gli effetti desiderabili attesi?  |   |                         |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   |                         |  |                              |                              |                              | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE         |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Irrilevanti</li> <li><input type="radio"/> Piccoli</li> <li><input type="radio"/> Moderati</li> <li><input type="radio"/> Grandi</li> <li><input type="radio"/> Variano</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>   | <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Outcomes</th> <th colspan="2">Anticipated absolute effects* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Relative effect (95% CI)</th> <th rowspan="2">No participants of (studies)</th> <th rowspan="2">Certainty of the evidence (GRADE)</th> <th rowspan="2">Comments</th> </tr> <tr> <th>Risk with systematic chemotherapy</th> <th>Risk with CRS and HIPEC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td rowspan="2">Overall survival follow up: median 78 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.79 (0.64 to 0.97)</td> <td rowspan="2">48 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕⊕○ MODERATE<sup>a,b</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>100 per 100</td> <td>79 per 100 (64 to 97)</td> </tr> <tr> <td>Relapse free survival - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> <tr> <td rowspan="2">Progression free survival follow up: median 78 months</td> <td colspan="2">Study population</td> <td rowspan="2">RR 0.83 (0.70 to 1.00)</td> <td rowspan="2">48 (1 RCT)</td> <td rowspan="2">⊕⊕○○ LOW<sup>a,b,c</sup></td> <td rowspan="2"></td> </tr> <tr> <td>100 per 100</td> <td>83 per 100 (70 to 100)</td> </tr> <tr> <td>Quality of life - not reported</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>-</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> | Outcomes                | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                              | Relative effect (95% CI)     | No participants of (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments | Risk with systematic chemotherapy | Risk with CRS and HIPEC | Overall survival follow up: median 78 months | Study population |  | RR 0.79 (0.64 to 0.97) | 48 (1 RCT) | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup> |  | 100 per 100 | 79 per 100 (64 to 97) | Relapse free survival - not reported | - | - | - | - | - |  | Progression free survival follow up: median 78 months | Study population |  | RR 0.83 (0.70 to 1.00) | 48 (1 RCT) | ⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c</sup> |  | 100 per 100 | 83 per 100 (70 to 100) | Quality of life - not reported | - | - | - | - | - |  |  |
| Outcomes  | Anticipated absolute effects* (95% CI)  |                         | Relative effect (95% CI)               | No participants of (studies) |                              |                              |                                   |          | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments                |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
|   | Risk with systematic chemotherapy   | Risk with CRS and HIPEC |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| Overall survival follow up: median 78 months  | Study population  |                         | RR 0.79 (0.64 to 0.97)                 | 48 (1 RCT)                   | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup> |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
|   | 100 per 100   | 79 per 100 (64 to 97)   |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| Relapse free survival - not reported  | -   | -                       | -                                      | -                            | -                            |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| Progression free survival follow up: median 78 months   | Study population  |                         | RR 0.83 (0.70 to 1.00)                 | 48 (1 RCT)                   | ⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c</sup>    |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
|   | 100 per 100   | 83 per 100 (70 to 100)  |  |                              |                              |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |
| Quality of life - not reported  | -   | -                       | -                                      | -                            | -                            |                              |                                   |          |                                   |                         |  |                  |  |                        |            |                              |  |             |                       |                                      |   |   |   |   |   |  |   |                  |  |                        |            |                           |  |             |                        |                                |   |   |   |   |   |  |  |



|  |  |               |            |                              |  |
|--|--|---------------|------------|------------------------------|--|
| 30-days mortality  | Study population   | not estimable | 24 (1 RCT) | ⊕⊕⊕⊕<br>HIGH <sup>b</sup>    |  |
|  | 0 per 1.000  |               |            |                              |  |
| Adverse events   | Authors reported: "in the surgery arm, the following 12 grade 3-4 morbidities were encountered in 10 patients: ileus (n=2), intraabdominal infection (n=1), wound dehiscence (n=1), postoperative bleeding (n=1), late IP catheter-related enterocutaneous fistula (n=1), wound infection (n=1), pain (n=1), anastomosis leakage (n=1), vena cava tear (n=1) and kidney failure (n=1). In the systemic chemotherapy arm, the following 14 grade 3-4 morbidities were encountered in 12 patients: neutropenia (n=5), allergic reaction (n=2), pulmonary embolus (n=1), deep vein thrombosis (n=1), neuropathy (n=1), pancytopenia (n=1), thrombocytopenia (n=1), nausea with hospitalization (n=1), and ileus (n=1) | -             | (1 RCT)    | ⊕⊕○○<br>LOW <sup>a,b,c</sup> |  |
| <p>the study was prematurely stopped due to slow accrual. 48 eligible patients (24 in each arm) were included, out of 88 estimated by the sample size calculation. For this reason we decided to downgrade the quality of the evidence for imprecision<br/>                     PCI value (mean +- SD) was 18.5 +- 8.8. No information regarding ECOG-PS of patients<br/>                     This was an open label trial. Even the outcome assessors were not blinded: high risk of detection bias</p> |  |               |            |                              |  |

**Effetti indesiderabili**

Quanto considerevoli sono gli effetti indesiderabili attesi?

| GIUDIZI | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI<br>AGGIUNTIVE |
|---------|---------------------|------------------------------|
|---------|---------------------|------------------------------|

| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Grandi</li> <li>○ Moderati</li> <li>○ Piccoli</li> <li>○ Irrilevanti</li> <li>○ Variano</li> <li>○ Non so</li> </ul> | <p><b>Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura siano estremamente limitati.</b></p>  |  |                               |                               |                              |                                   |          |
|---|--|--|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|-----------------------------------|----------|
|   | Outcomes   | Anticipated absolute effects* (95% CI) |                               | Relative effect (95% CI)      | No of participants (studies) | Certainty of the evidence (GRADE) | Comments |
|   |  | Risk with systematic chemotherapy      | Risk with CRS and HIPEC       |                               |                              |                                   |          |
|   | Overall survival follow up: median 78 months   | Study population                       |                               | RR <b>0.79</b> (0.64 to 0.97) | 48 (1 RCT)                   | ⊕⊕⊕○ MODERATE <sup>a,b</sup>      |          |
|   |  | 100 per 100                            | <b>79 per 100</b> (64 to 97)  |                               |                              |                                   |          |
|   | Relapse free survival - not reported   | -                                      | -                             | -                             | -                            | -                                 |          |
|   | Progression free survival follow up: median 78 months  | Study population                       |                               | RR <b>0.83</b> (0.70 to 1.00) | 48 (1 RCT)                   | ⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c</sup>         |          |
|   |  | 100 per 100                            | <b>83 per 100</b> (70 to 100) |                               |                              |                                   |          |
|   | Quality of life - not reported   | -                                      | -                             | -                             | -                            | -                                 |          |
|   | 30-days mortality  | Study population                       |                               | not estimable                 | 24 (1 RCT)                   | ⊕⊕⊕⊕ HIGH <sup>b</sup>            |          |
| 0 per 1.000   |  | <b>0 per 1.000</b> (0 to 0)            |                               |                               |                              |                                   |          |
| Adverse events  | <p>Authors reported: "in the surgery arm, the following 12 grade 3-4 morbidities were encountered in 10 patients: ileus (n=2), intraabdominal infection (n=1), wound dehiescence (n=1), postoperative bleeding (n=1), late IP catheter-related enterocutaneous fistula (n=1), wound infection (n=1), pain (n=1), anastomosis leakage (n=1), vena cava tear (n=1) and kidney failure (n=1). In the systemic chemotherapy arm, the following 14 grade 3-4 morbidities were encountered in 12 patients: neutropenia (n=5), allergic reaction (n=2), pulmonary embolus (n=1), deep vein thrombosis (n=1), neuropathy (n=1), pancytopenia (n=1), thrombocytopenia (n=1), nausea with hospitalization (n=1), and ileus (n=1)</p> |  | -                             | (1 RCT)                       | ⊕⊕○○ LOW <sup>a,b,c</sup>    |                                   |          |



| Qualità delle prove  |                             |   |
|--|-----------------------------|---|
| Qual è la qualità complessiva delle prove di efficacia e sicurezza?  |                             |   |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE         | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Molto bassa</li> <li><input checked="" type="radio"/> <b>Bassa</b></li> <li><input type="radio"/> Moderata</li> <li><input type="radio"/> Alta</li> <li><input type="radio"/> Nessuno studio incluso</li> </ul> | vedi tabella delle evidenze | <p>La qualità complessiva dell'evidenza è stata BASSA. Questo studio incluso è stato in aperto. Anche i valutatori dei risultati non sono stati in cieco: alto rischio di bias. Lo studio è stato interrotto prematuramente a causa della lentezza dell'accrual. Sono stati inclusi 48 pazienti (24 in ciascun braccio), su 88 stimati dal calcolo della dimensione del campione. Per</p> |

|   |                            |  |
|---|----------------------------|--|
|   |                            | questo motivo abbiamo deciso di declassare la qualità delle prove per l'imprecisione |
| <b>Valori</b><br>C'è incertezza o variabilità nel valore attribuito agli esiti principali?  |                            |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità<br><input type="radio"/> Possibile importante incertezza o variabilità<br><input type="radio"/> Probabilmente nessuna incertezza o variabilità importante<br><input type="radio"/> <b>Nessuna incertezza o variabilità importante</b> | No evidenze trovate        |  |

| Bilancio degli effetti  |   |                           |
|---|---|---------------------------|
| Il bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili favorisce l'intervento o il confronto?   |   |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> È in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore del confronto</li> <li><input type="radio"/> Non è in favore né dell'intervento né del confronto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente è in favore dell'intervento</li> <li><input checked="" type="radio"/> <b>È in favore dell'intervento</b></li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non lo so</li> </ul> | <p>Alla luce dei dati di letteratura il panel ritiene il rapporto rischio beneficio del trattamento locoregionale di CRS e HIPEC, associata alla prognosi infausta della sede di malattia, con limitata attività della terapia sistemica standard, sia a favore del trattamento di CRS e HIPEC.</p> |                           |
| Equità  |   |                           |
| Quale sarebbe l'impatto in termini di equità?   |   |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> <b>Riduce l'equità</b></li> <li><input type="radio"/> Probabilmente riduce l'equità</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente nessun impatto</li> <li><input type="radio"/> Probabilmente migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Migliora l'equità</li> <li><input type="radio"/> Varia</li> <li><input type="radio"/> Non so</li> </ul>   | <p>No evidenze trovate</p>  |                           |

| Accettabilità  |                     |                           |
|--|---------------------|---------------------------|
| L'intervento è accettabile per i principali stakeholders?  |                     |                           |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> <b>Probabilmente si</b><br><input type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | No evidenze trovate |                           |

| Fattibilità  |                     |                           |
|--|---------------------|---------------------------|
| È fattibile l'implementazione dell'intervento?   |                     |                           |
| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probabilmente no<br><input type="radio"/> <b>Probabilmente si</b><br><input type="radio"/> Si<br><input type="radio"/> Varia<br><input type="radio"/> Non so | No evidenze trovate |                           |

## RIASSUNTO DEI GIUDIZI

| PROBLEMA               | GIUDIZI     |                  |                  |             |  |       |                        |
|------------------------|-------------|------------------|------------------|-------------|--|-------|------------------------|
|                        | No          | Probabilmente no | Probabilmente si | Si          |  | Varia | Non so                 |
| EFFETTI DESIDERABILI   | Irrilevanti | <b>Piccoli</b>   | Moderati         | Grandi      |  | Varia | Non so                 |
| EFFETTI INDESIDERABILI | Grandi      | Moderati         | <b>Piccoli</b>   | Irrilevanti |  | Varia | Non so                 |
| QUALITÀ DELLE PROVE    | Molto bassa | <b>Bassa</b>     | Moderata         | Alta        |  |       | Nessuno studio incluso |

| GIUDIZI                |                                     |   |   |  |                                 |       |        |
|------------------------|-------------------------------------|---|---|--|---------------------------------|-------|--------|
| VALORI                 | Importante incertezza o variabilità | Probabilmente importante incertezza o variabilità | Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità | <b>Nessuna importante incertezza o variabilità</b> |                                 |       |        |
| BILANCIO DEGLI EFFETTI | A favore del confronto              | Probabilmente a favore del confronto              | Non è favorevole né al confronto né all'intervento        | Probabilmente a favore dell'intervento             | <b>A favore dell'intervento</b> | Varia | Non so |
| EQUITA'                | <b>Riduce l'equità</b>              | Probabilmente riduce l'equità                     | Probabilmente nessun impatto sull'equità                  | Probabilmente aumenta l'equità                     | Aumenta l'equità                | Varia | Non so |
| ACCETTABILITÀ          | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | <b>Si</b>  |                                 | Varia | Non so |
| FATTIBILITÀ            | No                                  | Probabilmente no                                  | Probabilmente si  | <b>Si</b>  |                                 | Varia | Non so |

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|  |   |   |   |
|--|---|---|---|
| Raccomandazione forte contro l'intervento<br>○ | Raccomandazione condizionata contro l'intervento<br>○ | <b>Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento</b><br>○ | Raccomandazione forte a favore dell'intervento<br>○ |
|--|---|---|---|

## CONCLUSIONI

### Raccomandazione

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

## Giustificazione

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

**Autore/i:** MM

**Domanda 19:** Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC rispetto a sola Sorveglianza può essere utilizzato in Pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali?

**Setting:** Inpatients

**Bibliografia:** Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. Goéré D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, Thibaudeau E, Ghouti L, Pinto A, Tuech JJ, Kianmanesh R, Carretier M, Marchal F, Arvieux C, Brigand C, Meeus P, Rat P, Durand-Fontanier S, Mariani P, Lakkis Z, Loi V, Pirro N, Sabbagh C, Texier M, Elias D; BIG-RENAPE group. Lancet Oncol. 2020 Sep;21(9):1147-1154. doi: 10.1016/S1470-2045(20)30322-3. Epub 2020 Jul 24

| Certainty assessment |                      |                        |   |                               |              |                          | N° di pazienti                                  |                   | Effetto           |                   | Certo | Importanza |
|----------------------|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------|--------------------------|---|-------------------|-------------------|-------------------|-------|------------|
| N° degli studi       | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione | Ulteriori considerazioni | Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC | sola Sorveglianza | Relativo (95% CI) | Absolute (95% CI) |       |            |

**DOMANDA 19**

**Dovrebbe Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC vs sola Sorveglianza essere utilizzato per Pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali**

|                        |   |
|------------------------|---|
| POPULATION:            | Pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali                                 |
| INTERVENTION:          | Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC   |
| COMPARISON:            | sola Sorveglianza   |
| MAIN OUTCOMES:         | 3-year disease-free survival; 3-year Peritoneal Recurrence Free Survival; Overall Survival; Major post-operative Complications (Grade 3/4); |
| SETTING:               | Inpatients  |
| PERSPECTIVE:           |   |
| BACKGROUND:            |   |
| CONFLICT OF INTERESTS: | Nessun conflitto di interesse   |

**VALUTAZIONE****Problem**

Is the problem a priority?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probably no<br><input type="radio"/> Probably yes<br><input checked="" type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Varies<br><input type="radio"/> Don't know | Da compilare                    |                           |



**Desirable Effects**

How substantial are the desirable anticipated effects?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE                                   |                                       |                             |                              |   |                              |          |                               |   |                              |  |  |                                 |                             |                              |   |   |  |  |                                 |                             |                              |   |  |
|---|---|---|---------------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|------------------------------|----------|-------------------------------|---|------------------------------|--|--|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|---|--|--|---------------------------------|-----------------------------|------------------------------|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Trivial</li> <li>○ Small</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Large</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> | <p>E' stata eseguita una ricerca bibliografica sulle banche dati Medline ed Embase fino a Marzo 2021. Dopo la rimozione dei duplicati sono stati reperiti 136 records.<br/>E' stato acquisito un solo record in full-text ed è stato anche incluso.<br/>Lo studio Prodigie-15 ha randomizzato 150 pazienti con età &gt; 18, con tumore coloretta primario e con metastasi peritoneali rimosse durante la resezione del tumore primario, oppure metastasi ovariche resecate, o infine un tumore perforato. I pazienti sono stati randomizzati a sola sorveglianza oppure a "Second-look Surgery" più Oxaliplatin-HIPEC (oxaliplatin 460 mg/m<sup>2</sup>, or oxaliplatin 300 mg/m<sup>2</sup> plus irinotecan 200 mg/m<sup>2</sup>, plus intravenous fluorouracil 400 mg/m<sup>2</sup>), or mitomycin-HIPEC (mitomycin 35 mg/m<sup>2</sup>) solo in caso di neuropatia.<br/>Lo studio è stato condotto in 23 ospedali francesi.</p> <table border="1" data-bbox="555 785 1520 1407"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Esiti</th> <th colspan="2">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2">Commenti</th> </tr> <tr> <th>Rischio con sola Sorveglianza</th> <th>Rischio con Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>3-year disease-free survival</td> <td colspan="2">Popolazione in studio<br/>53 per 100      <b>54 per 100</b><br/>(38 a 68)</td> <td><b>HR 0.97</b><br/>(0.61 a 1.56)</td> <td>150<br/>(1 RCT)<sup>1</sup></td> <td>⊕⊕○○<br/>BASSA<sup>a,b</sup></td> <td>"Systematic second-look surgery" + Oxaliplatino potrebbe non avere effetto in 3-year disease-free survival.</td> </tr> <tr> <td>3-year Peritoneal Recurrence Free Survival valutato con: Tasso di Free Peritoneal</td> <td colspan="2">Popolazione in studio<br/>61 per 100      <b>63 per 100</b><br/>(62 a 65)</td> <td><b>RR 1.03</b><br/>(1.01 a 1.06)</td> <td>150<br/>(1 RCT)<sup>1</sup></td> <td>⊕⊕○○<br/>BASSA<sup>a,b</sup></td> <td>Second look chirurgico in associazione ad HIPEC non comporta un miglioramento in 3-year</td> </tr> </tbody> </table> | Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |                             | Effetto relativo (95% CI)    | N° dei partecipanti (studi)   | Certezza delle prove (GRADE) | Commenti | Rischio con sola Sorveglianza | Rischio con Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC | 3-year disease-free survival | Popolazione in studio<br>53 per 100 <b>54 per 100</b><br>(38 a 68) |  | <b>HR 0.97</b><br>(0.61 a 1.56) | 150<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup> | "Systematic second-look surgery" + Oxaliplatino potrebbe non avere effetto in 3-year disease-free survival. | 3-year Peritoneal Recurrence Free Survival valutato con: Tasso di Free Peritoneal | Popolazione in studio<br>61 per 100 <b>63 per 100</b><br>(62 a 65) |  | <b>RR 1.03</b><br>(1.01 a 1.06) | 150<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup> | Second look chirurgico in associazione ad HIPEC non comporta un miglioramento in 3-year |  |
| Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)   |   | Effetto relativo (95% CI)             | N° dei partecipanti (studi) |                              |   |                              |          | Certezza delle prove (GRADE)  | Commenti  |                              |  |  |                                 |                             |                              |   |   |  |  |                                 |                             |                              |   |  |
|   | Rischio con sola Sorveglianza   | Rischio con Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC |                                       |                             |                              |   |                              |          |                               |   |                              |  |  |                                 |                             |                              |   |   |  |  |                                 |                             |                              |   |  |
| 3-year disease-free survival  | Popolazione in studio<br>53 per 100 <b>54 per 100</b><br>(38 a 68)  |   | <b>HR 0.97</b><br>(0.61 a 1.56)       | 150<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup> | "Systematic second-look surgery" + Oxaliplatino potrebbe non avere effetto in 3-year disease-free survival. |                              |          |                               |   |                              |  |  |                                 |                             |                              |   |   |  |  |                                 |                             |                              |   |  |
| 3-year Peritoneal Recurrence Free Survival valutato con: Tasso di Free Peritoneal   | Popolazione in studio<br>61 per 100 <b>63 per 100</b><br>(62 a 65)  |   | <b>RR 1.03</b><br>(1.01 a 1.06)       | 150<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a,b</sup> | Second look chirurgico in associazione ad HIPEC non comporta un miglioramento in 3-year                     |                              |          |                               |   |                              |  |  |                                 |                             |                              |   |   |  |  |                                 |                             |                              |   |  |

|  |                       |                                     |                                 |                             |                               |   |
|--|-----------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|-------------------------------|---|
| Racurrence a 3 anni  |                       |                                     |                                 |                             |                               | peritoneal recurrence free survival   |
| Overall Survival valutato con: Tasso di sopravvivenza a 5 anni   | Popolazione in studio |                                     | <b>RR 1.06</b><br>(1.05 a 1.09) | 150<br>(1 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>b</sup> | Second look chirurgico in associazione ad HIPEC non comporta un miglioramento in Overall Survival |
|  | 720 per 1.000         | <b>763 per 1.000</b><br>(756 a 785) |                                 |                             |                               |   |
| <p>1. Goéré D, Glehen O, Quenet F, Guilloit JM, Bereder JM, Lorimier G, Thibaudeau E, Ghouti L, Pinto A, Tuech JJ, Kianmanesh R, Carretier M, Marchal F, Arvieux C, Brigand C, Meeus P, Rat P, Durand-Fontanier S, Mariani P, Lakkis Z, Loi V, Pirro N, Sabbagh C, Texier M, Elias D, group, BIG-RENAPE. Second-look surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020; 2020.</p> <p>a. Rischio di distorsione per performance bias (open label study)</p> <p>b. Abbassato di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta</p> |                       |                                     |                                 |                             |                               |   |

## Undesirable Effects

How substantial are the undesirable anticipated effects?

|   |  |  |
|---|--|--|
|   | <p>hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): a randomised, phase 3 study. Lancet Oncol. 2020; 2020.</p> <p>a. Abbassato di un livello la fiducia nelle prove per imprecisione: numero degli eventi è minore di 200, OIS non raggiunta</p> |  |
| <b>Certainty of evidence</b><br>What is the overall certainty of the evidence of effects?   |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>                       |
| <input type="radio"/> Very low<br><input checked="" type="radio"/> Low<br><input type="radio"/> Moderate<br><input type="radio"/> High<br><input type="radio"/> No included studies   | Complessivamente la fiducia nelle prove è BASSA, prevalentemente a causa del rischio di distorsione (open label study) e per un basso numero di eventi (< 200)   |  |
| <b>Values</b><br>Is there important uncertainty about or variability in how much people value the main outcomes?  |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b>   | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>                       |
| <input type="radio"/> Important uncertainty or variability<br><input type="radio"/> Possibly important uncertainty or variability<br><input checked="" type="radio"/> Probably no important uncertainty or variability<br><input type="radio"/> No important uncertainty or variability | Nessuna evidenza trovata.  | compilare con le motivazioni legate al vostro giudizio |

| Balance of effects  |   |   |
|---|---|---|
| Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?  |   |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Favors the comparison</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably favors the comparison</li> <li><input type="radio"/> Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li><input type="radio"/> Probably favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Favors the intervention</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul> | <p>"Systematic second-look surgery" + Oxaliplatino potrebbe non avere effetto in termini di 3- years Disease free Survival.</p> <p>"Systematic second-look surgery" + Oxaliplatino non comporta invece nessun miglioramento in termini di Overall Survival e 3-years peritoneal recurrence free survival.</p> <p>"Systematic second-look surgery" + Oxaliplatino comporta un 12% di Major post-operative complications ( AE grade 3/4).</p> |   |
| Equity  |   |   |
| What would be the impact on health equity?  |   |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Reduced</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably reduced</li> <li><input type="radio"/> Probably no impact</li> <li><input type="radio"/> Probably increased</li> <li><input type="radio"/> Increased</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>   |   | <p>Considerando che al momento il numero limitato di centri ad alto volume in cui viene praticato il trattamento integrato di CRS e HIPEC, l'accesso dei pazienti a questo tipo di trattamento (second look chirurgico associato ad HIPEC) in pazienti ad alto rischio di sviluppare carcinosi peritoneale sia probabilmente ridotto sul territorio nazionale.</p>                        |
| Acceptability   |   |   |
| Is the intervention acceptable to key stakeholders?   |   |   |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE   |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>   | <p>Nessuna evidenza trovata</p>   | <p>Allo stato attuale delle conoscenze per un trattamento che prevede un secondo intervento chirurgico associato ad HIPEC in pazienti operati di carcinoma coloretta ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali, si ipotizza una scarsa accettazione sia da parte dei pazienti e dei familiari che delle organizzazioni sanitarie, visti i rischi associati alla procedura e</p> |



|   |  |  |
|---|--|--|
|   |  | alla sua invasività.   |
| <b>Feasibility</b><br>Is the intervention feasible to implement?  |  |  |
| <b>GIUDIZI</b>  | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>   |
| <input type="radio"/> No<br><input checked="" type="radio"/> Probably no<br><input type="radio"/> Probably yes<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Varies<br><input type="radio"/> Don't know | Nessuna evidenza trovata               | Nonostante il numero limitato di centri ad alto volume in cui viene praticato il trattamento integrato di CRS e HIPEC oltre all'elevato numero di pazienti a rischio di sviluppare metastasi peritoneali colorettrali potenzialmente reclutabili, un trattamento che preveda un second look chirurgico associato ad HIPEC sembra fattibile attraverso un aumento dei centri dedicati a questo trattamento. |

**SUMMARY OF JUDGEMENTS**

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

| GIUDIZI     |    |             |              |     |  |        |            |
|-------------|----|-------------|--------------|-----|--|--------|------------|
| FEASIBILITY | No | Probably no | Probably yes | Yes |  | Varies | Don't know |

### TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|   |  |  |   |
|---|--|--|---|
| Strong recommendation against the intervention<br>○ | Conditional recommendation against the intervention<br>● | Conditional recommendation for the intervention<br>○ | Strong recommendation for the intervention<br>○ |
|---|--|--|---|

### CONCLUSIONI

#### Recommendation

Im pazienti affetti da carcinoma del colon retto e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali, il second-look chirurgico in associazione ad HIPEC non dovrebbe essere preso in considerazione

#### Justification

certezza delle porve BASSA

## Subgroup considerations

Nessuno

## Implementation considerations

Nessuno

Autore/i: MM

**Domanda 20:** Cytoreductive surgery plus HIPEC rispetto a systemic chemotherapy in patients with gastric carcinoma and synchronous peritoneal metastasis only, PCI<6, PS 0-1 and with a therapeutic response after a I line treatment

Setting: inpatients

**Bibliografia:** Rudloff U. et al. Journal of surgical Oncology 2014; 110:275:284 Hultman B. et al Acta Oncologica 2011, 51:1, 112-121 Yarema R.R. et al Int J Hyperthermia, 2014; 30(3): 159-165 Zhibing W. et al. Hepato-gastroenterology 60 (2013): 989-994 Stefano Granieri, Alessandro Bonomi, Simone Frassini, Andrea Piero Chierici, Federica Bruno, Sissi Paleino, Shigeki Kusamura, Alessandro Germini, Antonio Facciorusso, Marcello Deraco, Christian Cotsoglou. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Surgical Oncology; 2021.

| Certainty assessment  |                      |                        |   |                               |                             |                          | N° di pazienti  |                       | Effetto                  |   | Certo               | Importanza |
|---|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|---|-----------------------|--------------------------|---|---------------------|------------|
| N° degli studi  | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione                | Ulteriori considerazioni | cytoreductive surgery plus HIPEC  | systemic chemotherapy | Relativo (95% CI)        | Assoluto (95% CI)                             |                     |            |
| <b>Overall survival - Meta-Analysis (Granieri_2021) (valutato con: Tasso di sopravvivenza a 5 anni)</b> |                      |                        |   |                               |                             |                          |   |                       |                          |   |                     |            |
| 5 <sup>1</sup>  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | non importante              | nessuno                  | 170/398 (42.7%)   | 263/454 (57.9%)       | RR 0.77<br>(0.64 a 0.94) | 133 meno per 1.000<br>(da 209 meno a 35 meno) | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA        | CRITICO    |
| <b>Overall survival - observational studies</b>   |                      |                        |   |                               |                             |                          |   |                       |                          |   |                     |            |
| 3   | studi osservazionali | serio <sup>a</sup>     | non importante                            | molto serio <sup>b,c</sup>    | non importante <sup>d</sup> | nessuno                  | -/82  | -/79                  | HR 0.81<br>(0.59 a 1.10) | -- per 100<br>(da -- a --)                    | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA | CRITICAL   |
| <b>30-days mortality rate - RCT</b>   |                      |                        |   |                               |                             |                          |   |                       |                          |   |                     |            |
| 1   | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | molto serio <sup>e</sup>      | non importante              | nessuno                  | In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC arm". Overall 90-days mortality in the surgical arm was 11% (n=1) |                       |                          |   | ⊕⊕○○<br>BASSA       | CRITICAL   |

Local relapse free survival - non riportato



| Certainty assessment  |                      |                        |   |                               |                             |                          | N° di pazienti   |                       | Effetto                         |   | Certo               | Importanza |
|---|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|-----------------------------|--------------------------|--|-----------------------|---------------------------------|---|---------------------|------------|
| N° degli studi  | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione                | Ulteriori considerazioni | cytoreductive surgery plus HIPEC   | systemic chemotherapy | Relativo (95% CI)               | Assoluto (95% CI)                                 |                     |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                           | -                        | -  | -                     | -                               | -   | -                   | CRITICAL   |
| <b>Progression free survival - RCT - non riportato</b>                    |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                           | -                        | -  | -                     | -                               | -   | -                   | CRITICAL   |
| <b>Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.</b> |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| 1   | studi osservazionali | serio <sup>a</sup>     | non importante                            | molto serio <sup>c</sup>      | non importante <sup>d</sup> | nessuno                  | -/52   | -/49                  | <b>HR 0.74</b><br>(0.50 a 1.09) | <b>-- per 100</b><br>(da -- a --)                 | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA | CRITICAL   |
| <b>Quality of life - non riportato</b>                                    |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                           | -                        | -  | -                     | -                               | -   | -                   | CRITICAL   |
| <b>Intestinal perforation - non riportato</b>                             |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                           | -                        | -  | -                     | -                               | -   | -                   | CRITICAL   |
| <b>Grade 4 hemorrhage</b>   |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| 1   | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | molto serio <sup>e</sup>      | non importante              | nessuno                  | One patient suffered intraperitoneal hemorrhage on postoperative day 2 requiring surgical repair and multiple blood transfusions, however, never recovered and died 2 months later because of development of coagulopathy and septic complications.  |                       |                                 | ⊕⊕○○<br>BASSA                                     | CRITICAL            |            |
| <b>grade 3-4 renal insufficiency - non riportato</b>                      |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                           | -                        | -  | -                     | -                               | -   | -                   | CRITICAL   |
| <b>Medullar toxicity - non riportato</b>                                  |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| -   | -                    | -                      | -   | -                             | -                           | -                        | -  | -                     | -                               | -   | -                   | CRITICAL   |
| <b>Adverse events - observational studies</b>                             |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| 3   | studi osservazionali | serio <sup>a</sup>     | non importante                            | molto serio <sup>b,c</sup>    | non importante              | nessuno                  | In Zhibing et al authors reported "the main side effects were myelosuppression, nausea/vomiting, but there is no statistically significant difference between the data of two group. There were two cases of chemical peritonitis in HIPEC group, which were considered to be related to HIPEC. In Hultman et al authors stated that in HIPEC group "five patients had AE grade III-IV related to surgery [...] and one patients died within 90 days of surgery". In SCT group "One patient died within 90 days of treatment onset. Five patients had AE grade III-IV" |                       |                                 | ⊕○○○<br>MOLTO BASSA                               | CRITICAL            |            |
| <b>90-days mortality rate</b>   |                      |                        |   |                               |                             |                          |  |                       |                                 |   |                     |            |
| 2   |                      |                        |   |                               |                             |                          | 13/171 (7.6%)  | 9/98 (9.2%)           | <b>OR 0.81</b><br>(0.34 a 1.93) | <b>16 meno per 1.000</b><br>(da 59 meno a 71 più) | -                   | IMPORTANTE |



| Certainty assessment  |                      |                        |   |                               |                    |                          | N° di pazienti                   |                       | Effetto                         |   | Certo            | Importanza |
|---|----------------------|------------------------|---|-------------------------------|--------------------|--------------------------|----------------------------------|-----------------------|---------------------------------|---|------------------|------------|
| № degli studi   | Disegno dello studio | Rischio di distorsione | Mancanza di riproducibilità dei risultati | Mancanza di generalizzabilità | Imprecisione       | Ulteriori considerazioni | cytoreductive surgery plus HIPEC | systemic chemotherapy | Relativo (95% CI)               | Assoluto (95% CI)                               |                  |            |
| <b>Post-treatment mortality - Meta-Analysis (Granieri_2021)</b>     |                      |                        |   |                               |                    |                          |                                  |                       |                                 |   |                  |            |
| 9 <sup>1</sup>  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | serio <sup>f</sup> | nessuno                  | 11/590 (1.9%)                    | 6/647 (0.9%)          | <b>RR 2.25</b><br>(0.82 a 6.19) | <b>12 più per 1.000</b><br>(da 2 meno a 48 più) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | IMPORTANTE |
| <b>Post treatment complications - Meta-Analysis (Granieri_2021)</b> |                      |                        |   |                               |                    |                          |                                  |                       |                                 |   |                  |            |
| 8 <sup>1</sup>  | studi randomizzati   | non importante         | non importante                            | non importante                | serio <sup>f</sup> | nessuno                  | 140/512 (27.3%)                  | 119/551 (21.6%)       | <b>RR 1.24</b><br>(1.02 a 1.51) | <b>52 più per 1.000</b><br>(da 4 più a 110 più) | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA | IMPORTANTE |

CI: Confidence interval; RR: Risk ratio; HR: Hazard Ratio; OR: Odds ratio

### Spiegazioni

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

## DOMANDA 20

|   |  |
|---|--|
| <b>Dovrebbe cytoreductive surgery plus HIPEC vs systemic chemotherapy essere utilizzato per patients with gastric carcinoma and synchronous peritoneal metastasis only, PCI&lt;6, PS 0-1 and with a therapeutic response after a I line treatment</b> |  |
| <b>POPULATION:</b>  | patients with gastric carcinoma and synchronous peritoneal metastasis only, PCI<6, PS 0-1 and with a therapeutic response after a I line treatment   |
| <b>INTERVENTION:</b>  | cytoreductive surgery plus HIPEC   |
| <b>COMPARISON:</b>  | systemic chemotherapy  |
| <b>MAIN OUTCOMES:</b>   | Overall survival - Meta-Analysis (Granieri_2021); Overall survival - observational studies; 30-days mortality rate - RCT; Local relapse free survival; Progression free survival - RCT; Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.; Quality of life; Intestinal perforation; Grade 4 hemorrhage; grade 3-4 renal insufficiency; Medullar toxicity; Adverse events - observational studies; 90-days mortality rate; Post-treatment mortality - Meta-Analysis (Granieri_2021); Post treatment complications - Meta-Analysis (Granieri_2021); |

|                        |            |
|------------------------|------------|
| SETTING:               | inpatients |
| PERSPECTIVE:           |            |
| BACKGROUND:            |            |
| CONFLICT OF INTERESTS: |            |

## VALUTAZIONE

| Problem   |                                 |  |
|---|---------------------------------|--|
| Is the problem a priority?  |                                 |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> No</li> <li><input checked="" type="radio"/> Probably no</li> <li><input type="radio"/> Probably yes</li> <li><input type="radio"/> Yes</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul> |                                 | <p>La carcinosi peritoneale da ADK gastrico è riconosciuta come fattore prognostico sfavorevole indipendente e si associa a prognosi sfavorevole. Le opzioni di chemioterapia sistemica non differiscono da quelle della malattia metastatica anche se la carcinosi rappresenta un fattore associato a scarsa risposta al trattamento sistemico, principalmente dovuta alla scarsa biodisponibilità dei farmaci sulla superficie peritoneale. Probabilmente, allo stato delle evidenze attuali e dei dati clinici, pur rappresentando un ambito di ricerca in centri di riferimento, il trattamento locoregionale di CRS e HIPEC nella carcinosi peritoneale da ADK gastrico non sembra rappresentare una priorità nella pratica clinica almeno nella popolazione Occidentale.</p> |
| Desirable Effects   |                                 |  |
| How substantial are the desirable anticipated effects?  |                                 |  |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li><input checked="" type="radio"/> Trivial</li> <li><input type="radio"/> Small</li> <li><input type="radio"/> Moderate</li> <li><input type="radio"/> Large</li> <li><input type="radio"/> Varies</li> <li><input type="radio"/> Don't know</li> </ul>    |                                 |  |

| Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |  | Effetto relativo (95% CI)       | N° dei partecipanti (studi)   | Certezza delle prove (GRADE)                | Commenti   |
|--|---------------------------------------|--|---------------------------------|-------------------------------|---|--|
|  | Rischio con systemic chemotherapy     | Rischio con cytoreductive surgery plus HIPEC |                                 |                               |   |  |
| Overall survival - Meta-Analysis (Granieri_2021) valutato con: Tasso di sopravvivenza a 5 anni | Popolazione in studio                 |  | <b>RR 0.77</b><br>(0.64 a 0.94) | 852 (5 RCT) <sup>1</sup>      | ⊕⊕⊕⊕<br>ALTA                                | CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma gastrico potrebbe avere effetto in termini di sopravvivenza globale rispetto alla sola chemio sistemica |
|  | 579 per 1.000                         | <b>446 per 1.000</b><br>(371 a 545)          |                                 |                               |   |  |
| Overall survival - observational studies   | Popolazione in studio                 |  | <b>HR 0.81</b><br>(0.59 a 1.10) | 161 (3 studi osservazionali)  | ⊕○○○<br>○<br>MOLTO BASSA <sup>a,b,c,d</sup> |  |
|  | 0 per 100                             | <b>NaN per 100</b><br>(-- a --)              |                                 |                               |   |  |
| Local relapse free survival - non riportato  | -                                     | -  | -                               | -                             | -   |  |
| Progression free survival - RCT - non riportato  | -                                     | -  | -                               | -                             | -   |  |
| Progression free survival - observational studies - Zhibing et al.                             | Popolazione in studio                 |  | <b>HR 0.74</b><br>(0.50 a 1.09) | 101 (1 studio osservazionale) | ⊕○○○<br>○<br>MOLTO BASSA <sup>a,c,d</sup>   | CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma gastrico potrebbe non avere effetto in termini di PFS rispetto alla sola chemio sistemica               |
|  | 0 per 100                             | <b>NaN per 100</b><br>(-- a --)              |                                 |                               |   |  |
| Quality of life - non riportato  | -                                     | -  | -                               | -                             | -   |  |



1. Stefano Granieri, Alessandro Bonomi, Simone Frassini, Andrea Piero Chierici, Federica Bruno, Sissi Paleino, Shigeki Kusamura, Alessandro Germini, Antonio Facciorusso, Marcello Deraco, Christian Cotsoglou. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Surgical Oncology; 2021.
  - a. number of event not specified
  - b. In Hultman et al 5 patients out of 10 treated with HIPEC had a PCI>6. In Yarema et al. patients had an apparent peritoneal dissemination, no information about PCI. Patients in the control group were treated with systemic palliative chemotherapy.
  - c. In Zhibing et al. patients were Asian and no information about metastasis localization and PCI was given
  - d. The quality of included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. SELECTION item: in one study (Hultman. et al) the control group drawn from a different source and almost in all studies there were no description about the ascertainment of exposure. COMPARABILITY item: all studies had received 0 stars for this item. OUTCOME item: almost in all studies the follow-up were short and there was no statement of the lost to follow-up patients.

**Undesirable Effects**

How substantial are the undesirable anticipated effects?

| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA   | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE                    |                                       |                             |                            |                                      |                              |          |                                   |  |                              |  |   |   |         |                            |                                      |   |
|---|---|--|---------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|--------------------------------------|------------------------------|----------|-----------------------------------|--|------------------------------|--|---|---|---------|----------------------------|--------------------------------------|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Large</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ Small</li> <li>○ Trivial</li> <li>● Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> | <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Esiti</th> <th colspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto assoluto anticipato* (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Effetto relativo (95% CI)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">N° dei partecipanti (studi)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Certezza delle prove (GRADE)</th> <th rowspan="2" style="background-color: #0056b3; color: white;">Commenti</th> </tr> <tr> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con systemic chemotherapy</th> <th style="background-color: #0056b3; color: white;">Rischio con cytoreductive surgery plus HIPEC</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="background-color: #e6e6e6;">30-days mortality rate - RCT</td> <td style="background-color: #e6e6e6;">In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC group"</td> <td style="background-color: #e6e6e6;">-</td> <td style="background-color: #e6e6e6;">-</td> <td style="background-color: #e6e6e6;">(1 RCT)</td> <td style="background-color: #e6e6e6;">⊕⊕○○<br/>BASSA<sup>a</sup></td> <td style="background-color: #e6e6e6;">CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma</td> </tr> </tbody> </table> | Esiti  | Effetto assoluto anticipato* (95% CI) |                             | Effetto relativo (95% CI)  | N° dei partecipanti (studi)          | Certezza delle prove (GRADE) | Commenti | Rischio con systemic chemotherapy | Rischio con cytoreductive surgery plus HIPEC | 30-days mortality rate - RCT | In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC group" | - | - | (1 RCT) | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup> | CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma | <p>Il panel ritiene che gli effetti indesiderati attesi dalla procedura siano estremamente variabili e derivanti da studi osservazionali.</p> |
| Esiti   | Effetto assoluto anticipato* (95% CI)   |  | Effetto relativo (95% CI)             | N° dei partecipanti (studi) |                            |                                      |                              |          | Certezza delle prove (GRADE)      | Commenti                                     |                              |  |   |   |         |                            |                                      |   |
|   | Rischio con systemic chemotherapy   | Rischio con cytoreductive surgery plus HIPEC |                                       |                             |                            |                                      |                              |          |                                   |  |                              |  |   |   |         |                            |                                      |   |
| 30-days mortality rate - RCT  | In the Rudloff et al. study authors stated that "there were no intra-operative mortalities in the CRS + HIPEC group"  | -  | -                                     | (1 RCT)                     | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup> | CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma |                              |          |                                   |  |                              |  |   |   |         |                            |                                      |   |

|   |   |   |   |                          |   |   |
|---|---|---|---|--------------------------|---|---|
|   |   | HIPEC arm". Overall 90-days mortality in the surgical arm was 11% (n=1) |   |                          |   | gastrico potrebbe avere effetto in termini di mortalità a 30 giorni rispetto alla sola chemio sistemica   |
| Intestinal perforation - non riportato        | -   | -   | - | -                        | -                                       |   |
| Grade 4 hemorrhage                            | One patient suffered intraperitoneal hemorrhage on postoperative day 2 requiring surgical repair and multiple blood transfusions, however, never recovered and died 2 months later because of development of coagulopathy and septic complications. |   | - | (1 RCT)                  | ⊕⊕○○<br>BASSA <sup>a</sup>              | One patient suffered intraperitoneal hemorrhage on postoperative day 2 requiring surgical repair and multiple blood transfusions, however, never recovered and died 2 months later because of development of coagulopathy and septic complications. |
| grade 3-4 renal insufficiency - non riportato | -   | -   | - | -                        | -                                       |   |
| Medullar toxicity - non riportato             | -   | -   | - | -                        | -                                       |   |
| Adverse events - observational studies        | In Zhibing et al authors reported "the main side effects were myelosuppression, nausea/vomiting, but there is no statistically significant difference between the data of two arms"   |   | - | (3 studi osservazionali) | ⊕○○○<br>MOLTO<br>BASSA <sup>b,c,d</sup> |   |

|  |   |                                     |                                 |                              |                               |  |
|--|---|-------------------------------------|---------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--|
|  | There were two cases of chemical peritonitis in HIPEC group, which were considered to be related to HIPEC. In Hultman et al authors stated that in HIPEC group "five patients had AE grade III-IV related to surgery [...] and one patients died whitin 90 days of surgery". In SCT group "One patient died within 90 days of treatment onset. Five patients had AE grade III-IV" |                                     |                                 |                              |                               |  |
| Post-treatment mortality - Meta-Analysis (Granieri_2021)   | Popolazione in studio   |                                     | <b>RR 2.25</b><br>(0.82 a 6.19) | 1237<br>(9 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup> | CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma gastrico potrebbe non avere effetto in termini di mortalità post-trattamento rispetto alla sola chemio sistemica          |
|  | 9 per 1.000   | <b>21 per 1.000</b><br>(8 a 57)     |                                 |                              |                               |  |
| Post treatment complications - Meta-Analysis (Granieri_2021)   | Popolazione in studio   |                                     | <b>RR 1.24</b><br>(1.02 a 1.51) | 1063<br>(8 RCT) <sup>1</sup> | ⊕⊕⊕○<br>MODERATA <sup>e</sup> | CRS+ HIPEC in pazienti con carcinoma gastrico potrebbe avere effetto negativo in termini di complicazioni post-trattamento rispetto alla sola chemio sistemica |
|  | 216 per 1.000   | <b>268 per 1.000</b><br>(220 a 326) |                                 |                              |                               |  |
| <p>1. Stefano Granieri, Alessandro Bonomi, Simone Frassini, Andrea Piero Chierici, Federica Bruno, Sissi Paleino, Shigeki Kusamura, Alessandro Germini, Antonio Facciorusso, Marcello Deraco, Christian Cotsoglou. Prognostic impact of cytoreductive surgery (CRS) with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in gastric cancer patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. European Journal of Surgical Oncology; 2021.</p> <p>a. Study population included patients with a diagnosis of metastatic adenocarcinoma of the stomach either to liver, the peritoneum, the lung or combinations. Both synchronous</p> |   |                                     |                                 |                              |                               |  |



|  |   |  |
|--|---|--|
|  | <p>or metachronous metastasis were included and most patients in HIPEC arm had a pre-surgery PCI <math>\leq 20</math>. For these reasons we decided to downgrade the quality of the evidence for indirectness</p> <p>b. The quality of included studies was assessed according to the Newcastle-Ottawa scale. SELECTION item: in one study (Hultman. et al) the control group drawn from a different source and almost in all studies there were no description about the ascertainment of exposure. COMPARABILITY item: all studies had received 0 stars for this item. OUTCOME item: almost in all studies the follow-up were short and there was no statement of the lost to follow-up patients.</p> <p>c. In Hultman et al 5 patients out of 10 treated with HIPEC had a PCI<math>&gt;6</math>. In Yarema et al. patients had an apparent peritoneal dissemination, no information about PCI. Patients in the control group were treated with systemic palliative chemotherapy.</p> <p>d. In Zhibing et al. patients were Asian and no information about metastasis localization and PCI was given</p> <p>e. Numero di eventi molto basso</p> |  |
|--|---|--|

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

| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA  | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|--|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Very low</li> <li>○ Low</li> <li>○ Moderate</li> <li>○ High</li> <li>○ No included studies</li> </ul> | <p>La certezza delle prove è stata giudicata MOLTO BASSA a causa di rischio di bias, indirectness e imprecisione delle stime</p> |                           |

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

| GIUDIZI  | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
|--|---------------------------------|---------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Important uncertainty or variability</li> </ul> | <p>no evidence found</p>        |                           |



|  |  |   |
|--|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Possibly important uncertainty or variability</li> <li>● Probably no important uncertainty or variability</li> <li>○ No important uncertainty or variability</li> </ul>   |  |   |
| <b>Balance of effects</b><br>Does the balance between desirable and undesirable effects favor the intervention or the comparison?  |  |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>○ Favors the comparison</li> <li>○ Probably favors the comparison</li> <li>● Does not favor either the intervention or the comparison</li> <li>○ Probably favors the intervention</li> <li>○ Favors the intervention</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul> |  | <p>La paucità di dati valutanti il rapporto rischio beneficio del trattamento locoregionale di CRS e HIPEC, associata alla prognosi infausta della sede di malattia, rendono il rapporto vantaggi attesi/effetti indesiderati ne' a favore del trattamento di CRS e HIPEC ne a favore del trattamento standard.</p> |
| <b>Equity</b><br>What would be the impact on health equity?  |  |   |
| <b>GIUDIZI</b>   | <b>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</b> | <b>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</b>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>● Reduced</li> <li>○ Probably reduced</li> <li>○ Probably no impact</li> <li>○ Probably increased</li> <li>○ Increased</li> <li>○ Varies</li> <li>○ Don't know</li> </ul>   | no evidence found                      |   |

| Acceptability   |                                 |                           |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| Is the intervention acceptable to key stakeholders?   |                                 |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No<br><input checked="" type="radio"/> Probably no<br><input type="radio"/> Probably yes<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Varies<br><input type="radio"/> Don't know | no evidence found               |                           |

| Feasibility   |                                 |                           |
|---|---------------------------------|---------------------------|
| Is the intervention feasible to implement?  |                                 |                           |
| GIUDIZI   | RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA | CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE |
| <input type="radio"/> No<br><input type="radio"/> Probably no<br><input checked="" type="radio"/> Probably yes<br><input type="radio"/> Yes<br><input type="radio"/> Varies<br><input type="radio"/> Don't know | no evidence found               |                           |

## SUMMARY OF JUDGEMENTS

| PROBLEM               | GIUDIZI                              |   |   |   |  |               |                     |
|-----------------------|--------------------------------------|---|---|---|--|---------------|---------------------|
|                       | No                                   | Probably no                                   | Probably yes  | Yes                                     |  | Varies        | Don't know          |
| DESIRABLE EFFECTS     | Trivial                              | Small   | Moderate  | Large                                   |  | Varies        | Don't know          |
| UNDESIRABLE EFFECTS   | Large                                | Moderate                                      | Small   | Trivial                                 |  | <b>Varies</b> | Don't know          |
| CERTAINTY OF EVIDENCE | <b>Very low</b>                      | Low   | Moderate  | High                                    |  |               | No included studies |
| VALUES                | Important uncertainty or variability | Possibly important uncertainty or variability | <b>Probably no important uncertainty or variability</b> | No important uncertainty or variability |  |               |                     |

| GIUDIZI            |                       |                                |   |                                  |                         |        |            |
|--------------------|-----------------------|--------------------------------|---|----------------------------------|-------------------------|--------|------------|
| BALANCE OF EFFECTS | Favors the comparison | Probably favors the comparison | <b>Does not favor either the intervention or the comparison</b> | Probably favors the intervention | Favors the intervention | Varies | Don't know |
| EQUITY             | <b>Reduced</b>        | Probably reduced               | Probably no impact  | Probably increased               | Increased               | Varies | Don't know |
| ACCEPTABILITY      | No                    | <b>Probably no</b>             | Probably yes  | Yes                              |                         | Varies | Don't know |
| FEASIBILITY        | No                    | Probably no                    | <b>Probably yes</b>   | Yes                              |                         | Varies | Don't know |

## TIPO DI RACCOMANDAZIONE

|   |  |   |  |   |
|---|--|---|--|---|
| Strong recommendation against the intervention<br>● | Conditional recommendation against the intervention<br>○ | Conditional recommendation for either the intervention or the comparison<br>○ | Conditional recommendation for the intervention<br>○ | Strong recommendation for the intervention<br>○ |
|---|--|---|--|---|

## CONCLUSIONI

### Recommendation

In attesa dei risultati degli studi randomizzati prospettici, il trattamento della carcinosi peritoneale da adenocarcinoma gastrico con CRS e HIPEC in pazienti PS 0-1 e PCI <6 in trattamento chemioterapico, non è raccomandato nella pratica clinica, ma potrà essere preso in considerazione solo presso centri riferimento e da chirurghi esperti e dopo valutazione multidisciplinare in pazienti selezionati. (RACCOMANDAZIONE NEGATIVA FORTE).

## Justification

La prognosi dei pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale è estremamente infausta. La sopravvivenza non sembra essere stata migliorata né con le terapie farmacologiche né con la chirurgia aggressiva associata ad HIPEC. Nelle casistiche occidentali i dati di sopravvivenza a lungo termine sono estremamente vari e rapportabili a quelli che si osservano con chemioterapia a fronte di tossicità e mortalità non a favore di una strategia aggressiva che contempra CRS e HIPEC. I risultati di uno studio randomizzato europeo (GYMSSA) sono stati riportati solo per 16 pazienti valutabili con intervalli di confidenza non significativi e con potenziale vantaggio solo in casi ben selezionati. Anche la metanalisi recentemente pubblicata non può rispondere al quesito per l'assenza di informazioni a riguardo.



## Appendice 2: Strategia di ricerca e flow di selezione degli studi



**Q1: Nel paziente con neoplasia peritoneale è indicato un iter diagnostico completo e una diagnosi istologica precedente alla scelta terapeutica?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((("Peritoneal Neoplasms/diagnosis"[Mesh] OR "Peritoneal Neoplasms/therapy"[Mesh] )) OR ("Peritoneal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Surface Malignancy"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Surface Malignancies"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Carcinomatosis"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Carcinomatoses"[Title/Abstract])) AND (("Diagnosis"[Mesh:NoExp]) OR (diagnos\*[Title/Abstract]))

**Records: 3811**

**Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'peritoneum tumor'/exp/mj

#2 'peritoneal neoplasm' OR 'peritoneal surface malignancy' OR 'peritoneal surface malignancies' OR 'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'diagnosis'/exp/mj

#5 'diagnosis':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**Records: 1625**

**Selezionati 0 records**

**Q2: I pazienti che presentano una neoplasia peritoneale devono essere indirizzati presso un centro di riferimento per le neoplasie peritoneali da chirurghi esperti?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

(((((("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Peritoneal Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Surface Malignancy"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Surface Malignancies"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Carcinomatosis"[Title/Abstract] OR "Peritoneal Carcinomatoses"[Title/Abstract])) AND (((("Surgical Procedures, Operative"[Mesh:NoExp]) OR ("Hospitals, High-Volume"[Mesh])) OR ("Operative Procedure\*"[Title/Abstract] OR "Operative Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "High-Volume Hospital"[Title/Abstract] OR "High-Volume Hospitals"[Title/Abstract] OR "High Volume Hospitals"[Title/Abstract]))

**Records: 262**

**Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'peritoneum tumor'/exp/mj

#2 'peritoneal neoplasm' OR 'peritoneal surface malignancy' OR 'peritoneal surface malignancies' OR 'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'surgery'/exp/mj OR 'high volume hospital'/exp/mj

#5 'operative procedure\*' OR 'operative surgical procedures' OR 'surgical procedure' OR 'high-volume hospital' OR 'high-volume hospitals' OR 'high volume hospitals':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 #3 AND #6

#8 #7 AND [embase]/lim NOT ([embase]/lim AND [medline]/lim)

**Records: 1712**

**Selezionati 0 records**

**Q3: Nei pazienti con carcinosi peritoneale da carcinoma sieroso papillare e assenza di tumefazioni ovariche è raccomandabile la diagnosi di Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo?**

**Q4: In pazienti con Carcinoma Sieroso Papillare Primitivo Peritoneale un trattamento di sCT neoadiuvante (6 cicli Carboplatino-Taxolo) seguito da CRS HIPEC è raccomandabile rispetto al trattamento di sCT seguito da chirurgica di intervallo (interval debulking)?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((("Cystadenocarcinoma, Papillary"[Mesh]) OR ("Papillary Cystadenocarcinoma"[Title/Abstract] OR "Papillary Cystadenocarcinomas"[Title/Abstract] OR "serous papillary peritoneal carcinoma"[Title/Abstract])) AND (((("Carboplatin"[Mesh]) OR (Carboplatin[Title/Abstract] OR Paraplatin[Title/Abstract] OR Paraplatine[Title/Abstract] OR Platinwas[Title/Abstract] OR Ribocarbo[Title/Abstract] OR Carboplat[Title/Abstract] OR Neocarbo[Title/Abstract] OR Carbosin[Title/Abstract] OR Carbotec[Title/Abstract] OR Eracar[Title/Abstract] OR Nealorin[Title/Abstract] OR Blastocarb[Title/Abstract]) AND ((("Paclitaxel"[Mesh]) OR (Anzatax[Title/Abstract] OR [Title/Abstract] OR Taxol[Title/Abstract] OR Paclitaxel[Title/Abstract] OR Paxene[Title/Abstract] OR Onxol[Title/Abstract])))

**Records: 43**

#### Embase (1990 to 27 April 2021)

#1 'cystadenocarcinoma'/exp/mj  
 #2 'cystadenocarcinoma' OR 'papillary cystadenocarcinoma' OR 'papillary cystadenocarcinomas' OR 'serous papillary peritoneal carcinoma':ti,ab  
 #3 #9 OR #10  
 #4 'carboplatin'/exp/mj  
 #5 'carboplatin' OR paraplatin OR paraplatine OR platinwas OR ribocarbo OR carboplat OR neocarbo OR carbosin OR carbotec OR eracar OR nealorin OR blastocarb:ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'paclitaxel'/exp/mj  
 #8 'paclitaxel' OR anzatax OR taxol OR paxene OR onxol:ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 #6 AND #9  
 #11 #3 AND #10

**Records: 268**

#### Selezionati 2 records (Q3:0;Q4:2)

**Q5 GRADE: Nei pazienti affetti da Pseudomyxoma Peritonei resecabile, è indicata la citoriduzione associata a HIPEC piuttosto che il debulking chirurgico e la chemioterapia sistemica?**

**Q6: Nei pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei sottoposti ad intervento chirurgico di citoriduzione associata a HIPEC è raccomandabile raggiungere un residuo di malattia nullo o minimo (< 2.5 mm)?**

#### MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)

((("Pseudomyxoma Peritonei"[Mesh]) OR ("Gelatinous Ascites"[Title/Abstract] OR "Syndrome of Pseudomyxoma Peritonei" [Title/Abstract] OR "Pseudomyxoma Peritonei Syndrome\*" [Title/Abstract])) AND (((((((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))) AND (((("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR ((("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))))))))

**Records: 499**

#### Embase (1990 to 27 April 2021)

#1 'peritoneum pseudomyxoma'/exp/mj  
 #2 'gelatinous ascites' OR 'syndrome of pseudomyxoma peritonei' OR 'pseudomyxoma peritonei syndrome\*':ti,ab  
 #3 #9 OR #10  
 #4 'cytoreductive surgery'/exp/mj  
 #5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 'thermotherapy'/exp/mj OR 'induction chemotherapy'/exp/mj  
 #8 'induction chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR hipec OR chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab  
 #9 #7 OR #8  
 #10 #6 OR #9

#11 #3 AND #10

**Records: 268****Selezionati 10 records (Q5:1;Q6:9)****Q7: Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenterio con successiva diagnosi di HAMN è indicata la citoreduzione associata ad HIPEC?****Q8: Nei pazienti sottoposti ad appendicectomia e linfadenectomia del mesenterio con successiva diagnosi di adenocarcinoma è indicata la citoreduzione associata ad HIPEC?****MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((("Appendiceal Neoplasms"[Mesh]) OR ("Appendiceal Neoplasm" OR "Appendiceal Cancer" OR "Cancer of the Appendix" OR "Appendix Cancer")) AND (((((((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))) AND (((("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR (("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))))))))

**Records: 616****Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'appendix tumor'/exp/mj

#2 'appendix tumor' OR 'appendiceal neoplasm' OR 'appendiceal cancer' OR 'cancer of the appendix' OR 'appendix cancer':ti,ab

#3 #9 OR #10

#4 'cytoreductive surgery'/exp/mj

#5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab

#6 #4 OR #5

#7 'thermotherapy'/exp/mj OR 'induction chemotherapy'/exp/mj

#8 'induction chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR hipec OR chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab

#9 #7 OR #8

#10 #6 OR #9

#11 #3 AND #10

**Records: 709****Selezionati 4 records (Q7:1;Q8:3)****Q9: In pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei non candidabili a citoreduzione +/- HIPEC per condizioni generali e/o estensione della malattia, la chemioterapia sistemica può essere indicata?****MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((("Pseudomyxoma Peritonei"[Mesh]) OR ("Gelatinous Ascites"[Title/Abstract] OR "Syndrome of Pseudomyxoma Peritonei" [Title/Abstract] OR "Pseudomyxoma Peritonei Syndrome\*" [Title/Abstract])) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))))))

**Records: 383****Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'peritoneum pseudomyxoma'/exp/mj

#2 'gelatinous ascites' OR 'syndrome of pseudomyxoma peritonei' OR 'pseudomyxoma peritonei syndrome\*':ti,ab

#3 #9 OR #10

#4 'induction chemotherapy'/exp/mj

#5 chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab



#6 #4 OR #5  
#7 #3 AND #6  
**Records: 645**

#### Selezionati 6 records

**Q10 GRADE: Nei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale diffuso maligno epitelioide, qualora siano rispettati i criteri di operabilità e resecabilità, il trattamento citoriduttivo ed HIPEC è indicato rispetto alla chemioterapia sistemica?**

#### MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)

(((((("Mesothelioma"[Mesh]) AND "Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "peritoneal mesothelioma"[Title/Abstract]) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh] OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))) OR ("Hyperthermia, Induced"[Mesh] OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) OR ("Induction Chemotherapy"[Mesh] OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract])))

**Records: 657**

#### Embase (1990 to 27 April 2021)

#1 'mesothelioma'/exp/mj  
#2 'mesothelioma' OR 'diffuse malignant peritoneal mesothelioma':ti,ab  
#3 #9 OR #10  
#4 'induction chemotherapy'/exp/mj  
#5 chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab  
#6 #4 OR #5  
#7 #3 AND #6  
**Records: 919**

#### Selezionati 4 records

**Q11: Nei pazienti (gruppo 1) con DMPM metastatico/ o non resecabile/ o con uno stato generale che non consente un intervento chirurgico addominale maggiore e/o intervento richiesto esteso e pertanto con un rischio maggiore di morbilità postoperatoria, l'associazione pemetrexed e cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione?**

#### MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)

((("Mesothelioma, Malignant"[Mesh] OR ("Malignant Mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Pleural Mesothelioma"[Title/Abstract] OR "Malignant Pleural Mesotheliomas"[Title/Abstract])) AND (((("Pemetrexed"[Mesh] OR (Pemetrexed[Title/Abstract] OR Alimta[Title/Abstract])) AND ((("Cisplatin"[Mesh] OR (cisplatino[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract])))

**Records: 216**

#### Embase (1990 to 27 April 2021)

#1 'mesothelioma'/exp/mj  
#2 mesothelioma' OR 'diffuse malignant peritoneal mesothelioma':ti,ab':ti,ab  
#3 #1OR #2  
#4 'pemetrexed'/exp/mj OR 'pemetrexed':ti,ab  
#5 'cisplatin'/exp/mj OR 'cisplatin' OR platino OR platinol:ti,ab  
#6 #4 AND #5  
#7 #3 AND #6  
**Records: 1229**

#### Selezionati 6 records

**Q12: Nei pazienti con MCPM e WDPM il trattamento CRS-HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a trattamenti di Debulking o solo Follow-up?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((("Mesothelioma, Cystic"[Mesh]) OR ("Cystic Mesothelioma"[Title/Abstract])) ) OR ("Well differentiated papillary peritoneal mesothelioma"[Title/Abstract]) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))) AND (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))))

**Records: 13**

**Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'mesothelioma'/exp/mj

#2 mesothelioma' OR 'diffuse malignant peritoneal mesothelioma':ti,ab':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'cytoreductive surgery'/exp/mj

#5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab

#5 'cisplatin'/exp/mj OR 'cisplatin' OR platino OR platinol:ti,ab

#6 #4 AND #5

#7 #3 AND #6

**Records: 1317**

**Selezionati 3 records**

**Q13: Nei pazienti con EOC avanzato la chirurgia citoriduttiva ottimale dovrebbe essere presa in considerazione come prima opzione terapeutica?**

**Q14: Nelle pazienti con carcinoma ovarico avanzato in cui non è possibile ottenere una citoriduzione ottimale o in presenza di fattori di rischio legati alla paziente è indicata la chemioterapia neoadiuvante seguita dalla chirurgia di intervallo?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((((((((((("Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) OR ("Ovarian Epithelial Carcinoma \*"[Title/Abstract] OR "Epithelial Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "Ovarian Neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "ovarian carcinoma"[Title/Abstract]))) OR ("serous ovarian carcinoma"[Title/Abstract] OR "Serous Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "serous of the ovarian cancer"[Title/Abstract]))) AND (("High-Grade"[Title/Abstract] OR "advance stage"[Title/Abstract] OR "Stage IIIA-IV"[Title/Abstract]))) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))) OR ((("Cisplatin"[Mesh]) OR (cisplatino[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract])))

**Records: 1093**

**Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'ovary carcinoma'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/mj

#2 'ovarian epithelial carcinoma' OR 'epithelial ovarian cancer' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary cancer' OR 'cancer of the ovary' OR 'ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian cancer' OR 'serous of the ovarian cancer':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'high-grade' OR 'advance stage' OR 'tage iii-a-iv'

#5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab

#5 'cisplatin'/exp/mj OR 'cisplatin' OR platino OR platinol:ti,ab

#6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 'induction chemotherapy'/exp/mj  
 #9 chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab  
 #10 #7 OR #9  
 #11 #7 AND #10  
**Records: 1317**

**Selezionati 5 records (Q13:2;Q14:3)**

**Q15 GRADE: Nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile è indicata una chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab mantenimento rispetto alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati, con o senza mantenimento**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((((((((((("Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) OR ("Ovarian Epithelial Carcinoma \*"[Title/Abstract] OR "Epithelial Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "Ovarian Neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "ovarian carcinoma"[Title/Abstract]))) OR ("serous ovarian carcinoma"[Title/Abstract] OR "Serous Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "serous of the ovarian cancer"[Title/Abstract]))) AND (("High-Grade"[Title/Abstract] OR "advance stage"[Title/Abstract] OR "Stage IIIA-IV" OR)))) AND (("Cisplatin"[Mesh]) OR (cisplatino[Title/Abstract] OR Platino[Title/Abstract] OR Platinol[Title/Abstract]))))

**Records: 98**

**Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'ovary carcinoma'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/mj  
 #2 'ovarian epithelial carcinoma' OR 'epithelial ovarian cancer' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary cancer' OR 'cancer of the ovary' OR 'ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian cancer' OR 'serous of the ovarian cancer':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'high-grade' OR 'advance stage' OR 'tage iiiia-iv'  
 #5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab  
 #5 'cisplatin'/exp/mj OR 'cisplatin' OR platino OR platinol:ti,ab  
 #6 #4 OR #5  
 #7 #3 AND #6  
 #8 'cisplatin'/exp/mj OR 'cisplatin' OR platino OR platinol:ti,ab  
 #9 #7 AND #8

**Records: 849**

**Selezionati 2 records**

**Q16: Nel carcinoma epiteliale dell'ovaio in stadio avanzato la chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) dopo chirurgia citoriduttiva (CRS) è affidabile rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza libera da recidiva, sopravvivenza globale, qualità di vita, e complicanze?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((((((((((("Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) OR ("Ovarian Epithelial Carcinoma \*"[Title/Abstract] OR "Epithelial Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "Ovarian Neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "ovarian carcinoma"[Title/Abstract]))) OR ("serous ovarian carcinoma"[Title/Abstract] OR "Serous Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "serous of the ovarian cancer"[Title/Abstract]))) AND (("High-

Grade"[Title/Abstract] OR "advance stage"[Title/Abstract] OR "Stage IIIA-IV" OR)))) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))) OR (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC)))

**Records: 442**

#### Embase (1990 to 27 April 2021)

#1 'ovary carcinoma'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/mj  
 #2 'ovarian epithelial carcinoma' OR 'epithelial ovarian cancer' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary cancer' OR 'cancer of the ovary' OR 'ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian cancer' OR 'serous of the ovarian cancer':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'high-grade' OR 'advance stage' OR 'tage iiiia-iv'  
 #5 'cytoreductive surgery'/exp/mj OR 5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab  
 #6 'thermotherapy'/exp/mj OR 'induction chemotherapy'/exp/mj  
 #7 'induction chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR hipec OR chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab  
 #8 (#3 AND #4) AND (#5 OR #6 OR #7)

**Records: 1175**

#### Selezionati 1 record

**Q17 GRADE: Nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante, la CRS + HIPEC e chemioterapia (3 cicli) dovrebbe essere considerata come alternativa alla CRS e chemioterapia sistemica (3 cicli)?**

#### MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)

((((((((((("Carcinoma, Ovarian Epithelial"[Mesh]) OR "Ovarian Neoplasms"[Mesh])) OR ("Ovarian Epithelial Carcinoma \*"[Title/Abstract] OR "Epithelial Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "ovarian cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "Ovarian Neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary neoplasm"[Title/Abstract] OR "ovary cancer"[Title/Abstract] OR "cancer of the ovary"[Title/Abstract] OR "ovarian carcinoma"[Title/Abstract]))) OR ("serous ovarian carcinoma"[Title/Abstract] OR "Serous Ovarian Cancer"[Title/Abstract] OR "serous of the ovarian cancer"[Title/Abstract]))) AND (("High-Grade"[Title/Abstract] OR "advance stage"[Title/Abstract] OR "Stage IIIA-IV"[Title/Abstract]))) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[Mesh]) OR (debulking[Title/Abstract] OR cytoreduction[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))) AND (("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC))) AND (((("Induction Chemotherapy"[Mesh]) OR (chemotherapy[Title/Abstract] OR "systemic chemotherapy"[Title/Abstract]))))))))

**Records: 18**

#### Embase (1990 to 27 April 2021)

#1 'ovary carcinoma'/exp/mj OR 'ovary tumor'/exp/mj  
 #2 'ovarian epithelial carcinoma' OR 'epithelial ovarian cancer' OR 'ovarian cancer' OR 'ovarian neoplasm' OR 'ovary neoplasm' OR 'ovary cancer' OR 'cancer of the ovary' OR 'ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian carcinoma' OR 'serous ovarian cancer' OR 'serous of the ovarian cancer':ti,ab  
 #3 #1 OR #2  
 #4 'high-grade' OR 'advance stage' OR 'tage iiiia-iv'  
 #5 'cytoreductive surgery'/exp/mj OR 5 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab  
 #6 'thermotherapy'/exp/mj OR 'induction chemotherapy'/exp/mj  
 #7 'induction chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR hipec OR chemotherapy OR 'systemic chemotherapy':ti,ab  
 #8 (#3 AND #4) AND (#5 OR #6 OR #7)

**Records: 1175**

**Selezionati 1 record**

**Q18 GRADE: Nei pazienti con carcinoma colonrettale e carcinosi peritoneale come unica sede di metastasi sincrona o metacrona, PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali la CRS + HIPEC dovrebbe essere considerata come alternativa alla terapia sistemica?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((((((((((((((((((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((colorect\*[Text Word] OR colon\*[Text Word] OR rect\*[Text Word] OR anal\*[Text Word] OR anus\*[Text Word] OR intestin\*[Text Word] OR bowel\*[Text Word])) AND (carcinom\*[Text Word] OR neoplas\*[Text Word] OR adenocarcinom\*[Text Word] OR cancer\*[Text Word] OR tumor\*[Text Word] OR tumour\*[Text Word] OR sarcom\*[Text Word])))))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (((metasta\*[Text Word] OR stage 4[Text Word] OR stage IV[Text Word] OR advanced[Text Word])))))) AND (((("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "peritoneal neoplasms"[Title/Abstract])) AND ((("Cytoreduction Surgical Procedures"[MeSH Terms] OR ("debulking"[Title/Abstract] OR "cytoreduction"[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract]))

**Records: 985****Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'colorectal tumor'/exp/mj

#2 colorect\* OR colon\* OR rect\* OR anal\* OR anus\* OR intestin\* OR bowel\*:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'metastasis'/exp/mj OR 'metastasis' OR stage OR advanced:ti,ab

#5 'peritoneum tumor'/exp/mj OR 'peritoneal neoplasm' OR 'peritoneal surface malignancy' OR 'peritoneal surface malignancies' OR 'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses':ti,ab

#6 'thermotherapy'/exp/mj OR 'induction chemotherapy' OR 'hyperthermic intraperitoneal chemotherapy' OR hipec

#7 #3 AND #4 AND #5 AND #6

**Records: 2460****Selezionati 1 record**

**Q19 GRADE: Dovrebbe Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC vs sola Sorveglianza essere utilizzato per pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((((((((((((((((((((((("Colorectal Neoplasms"[Mesh]) OR (((colorect\*[Text Word] OR colon\*[Text Word] OR rect\*[Text Word] OR anal\*[Text Word] OR anus\*[Text Word] OR intestin\*[Text Word] OR bowel\*[Text Word])) AND (carcinom\*[Text Word] OR neoplas\*[Text Word] OR adenocarcinom\*[Text Word] OR cancer\*[Text Word] OR tumor\*[Text Word] OR tumour\*[Text Word] OR sarcom\*[Text Word])))))) AND (((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (((metasta\*[Text Word] OR stage 4[Text Word] OR stage IV[Text Word] OR advanced[Text Word])))))) AND (((("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "peritoneal neoplasms"[Title/Abstract])) AND ((("Hyperthermia, Induced"[Mesh]) OR ("Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy" OR HIPEC)))

**Records: 746****Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'colorectal tumor'/exp/mj

#2 colorect\* OR colon\* OR rect\* OR anal\* OR anus\* OR intestin\* OR bowel\*:ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'metastasis'/exp/mj OR 'metastasis' OR stage OR advanced:ti,ab

#5 'peritoneum tumor'/exp/mj OR 'peritoneal neoplasm' OR 'peritoneal surface malignancy' OR 'peritoneal surface malignancies' OR 'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses':ti,ab

#6 'cytoreductive surgery'/exp/mj OR 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab

#7 #3 AND (#4 OR #5) AND #6

**Records: 1808**

**Selezionati 1 record**

**Q20: In pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale sincrona, come unica sede metastatica, PCI<6, PS:0/1 e con risposta terapeutica al trattamento di prima linea, potrebbe essere presa in considerazione la chirurgica citoriduttiva (CRS)+/- HIPEC rispetto alla prosecuzione del trattamento sistemico?**

**MEDLINE (Pubmed) (1990 to 28 April 2021)**

((("Stomach Neoplasms"[Mesh]) OR ("Stomach Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasms"[Title/Abstract] OR "Gastric Neoplasm"[Title/Abstract] OR "Stomach Cancers"[Title/Abstract] OR "Gastric Cancer"[Title/Abstract] OR "Stomach Cancer"[Title/Abstract])) AND (((((((("Neoplasm Metastasis"[Mesh]) OR (((metasta\*[Text Word] OR stage 4[Text Word] OR stage IV[Text Word] OR advanced[Text Word]))) )))))))) AND (((("Peritoneal Neoplasms"[Mesh]) OR "peritoneal neoplasms"[Title/Abstract]))) AND (((("Cytoreduction Surgical Procedures"[MeSH Terms] OR ("debulking"[Title/Abstract] OR "cytoreduction"[Title/Abstract] OR "Cytoreduction Surgical Procedure"[Title/Abstract] OR "Debulking Surgical Procedures"[Title/Abstract] OR "Cytoreductive Surgery"[Title/Abstract])))

**Records: 111**

**Embase (1990 to 27 April 2021)**

#1 'stomach tumor'/exp/mj

#2 'stomach neoplasm' OR 'gastric neoplasms' OR 'gastric neoplasm' OR 'stomach cancers' OR 'gastric cancer' OR 'stomach cancer':ti,ab

#3 #1 OR #2

#4 'metastasis'/exp/mj OR 'metastasis' OR stage OR advanced:ti,ab

#5 'peritoneum tumor'/exp/mj OR 'peritoneal neoplasm' OR 'peritoneal surface malignancy' OR 'peritoneal surface malignancies' OR 'peritoneal carcinomatosis' OR 'peritoneal carcinomatoses':ti,ab

#6 'cytoreductive surgery'/exp/mj OR 'cytoreductive surgery' OR debulking OR cytoreduction OR 'cytoreduction surgical procedure' OR 'debulking surgical procedures' OR 'cytoreductive surgery':ti,ab

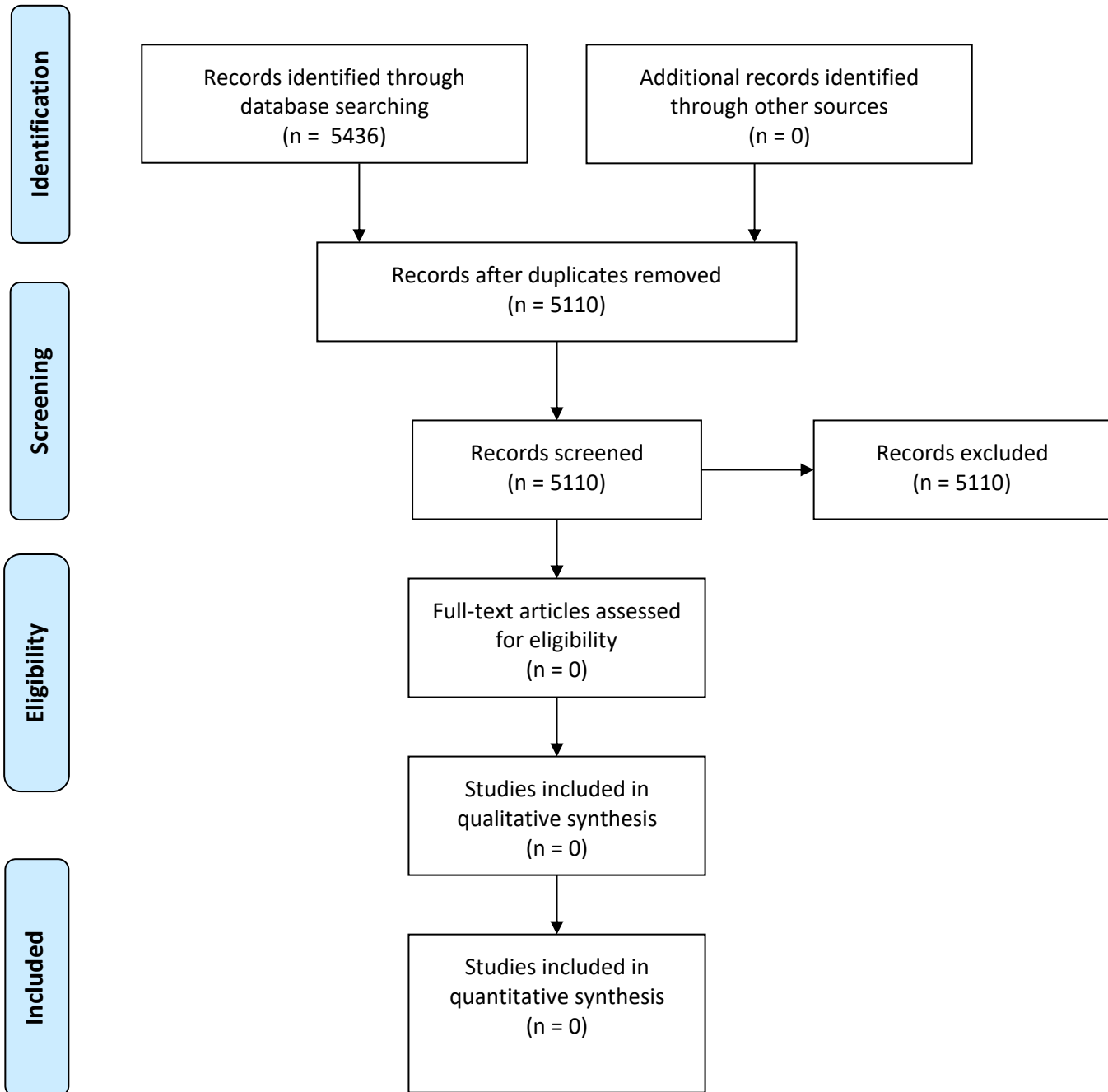
#7 #3 AND (#4 OR #5) AND #6

**Records: 305**

**Selezionati 5 records**



**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q1: Nel paziente con neoplasia peritoneale è indicato un iter diagnostico completo e una diagnosi istologica precedente alla scelta terapeutica?**





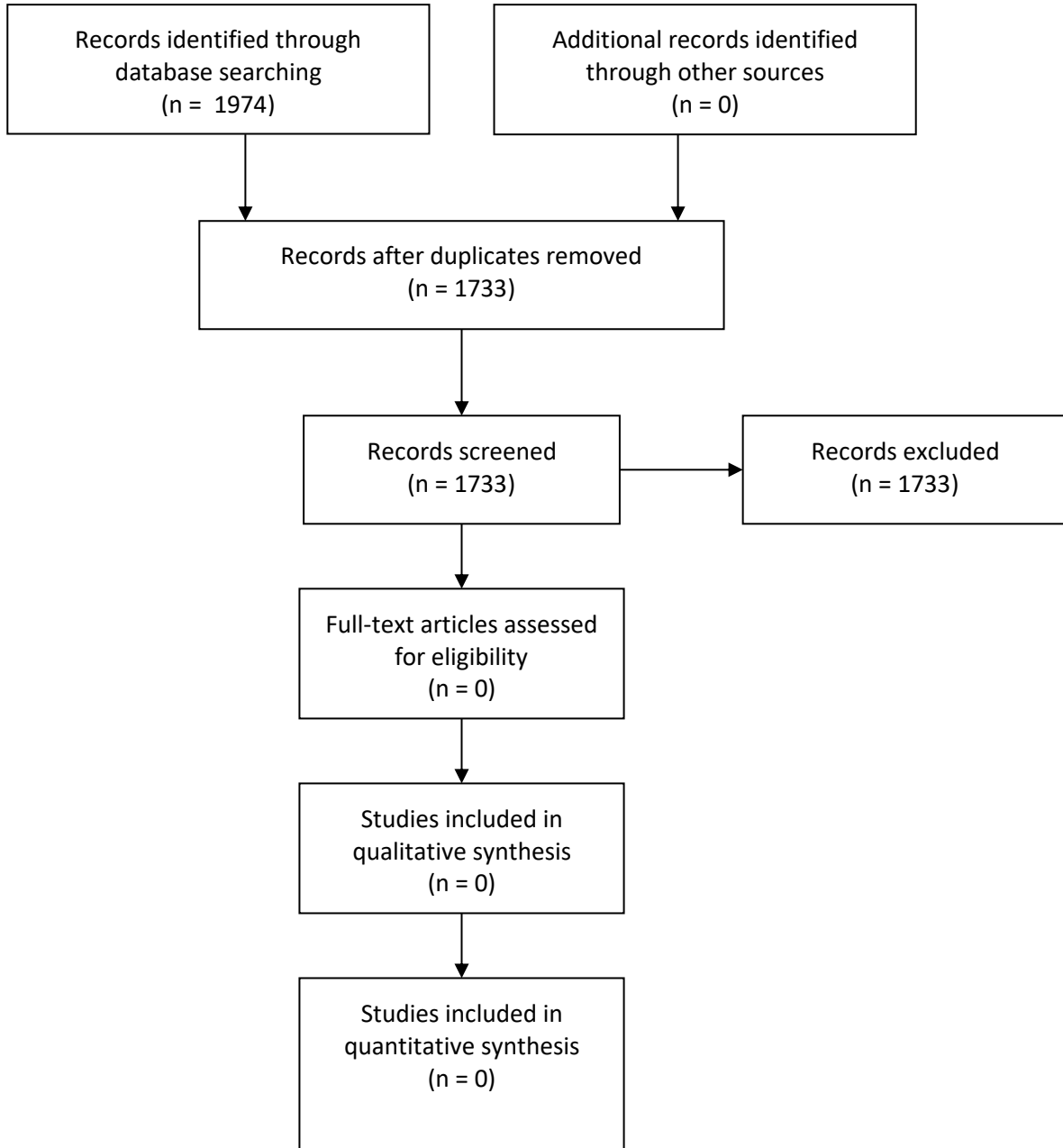
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q2: I pazienti che presentano una neoplasia peritoneale devono essere indirizzati presso un centro di riferimento per le neoplasie peritoneali da chirurghi esperti?**

Identification

Screening

Eligibility

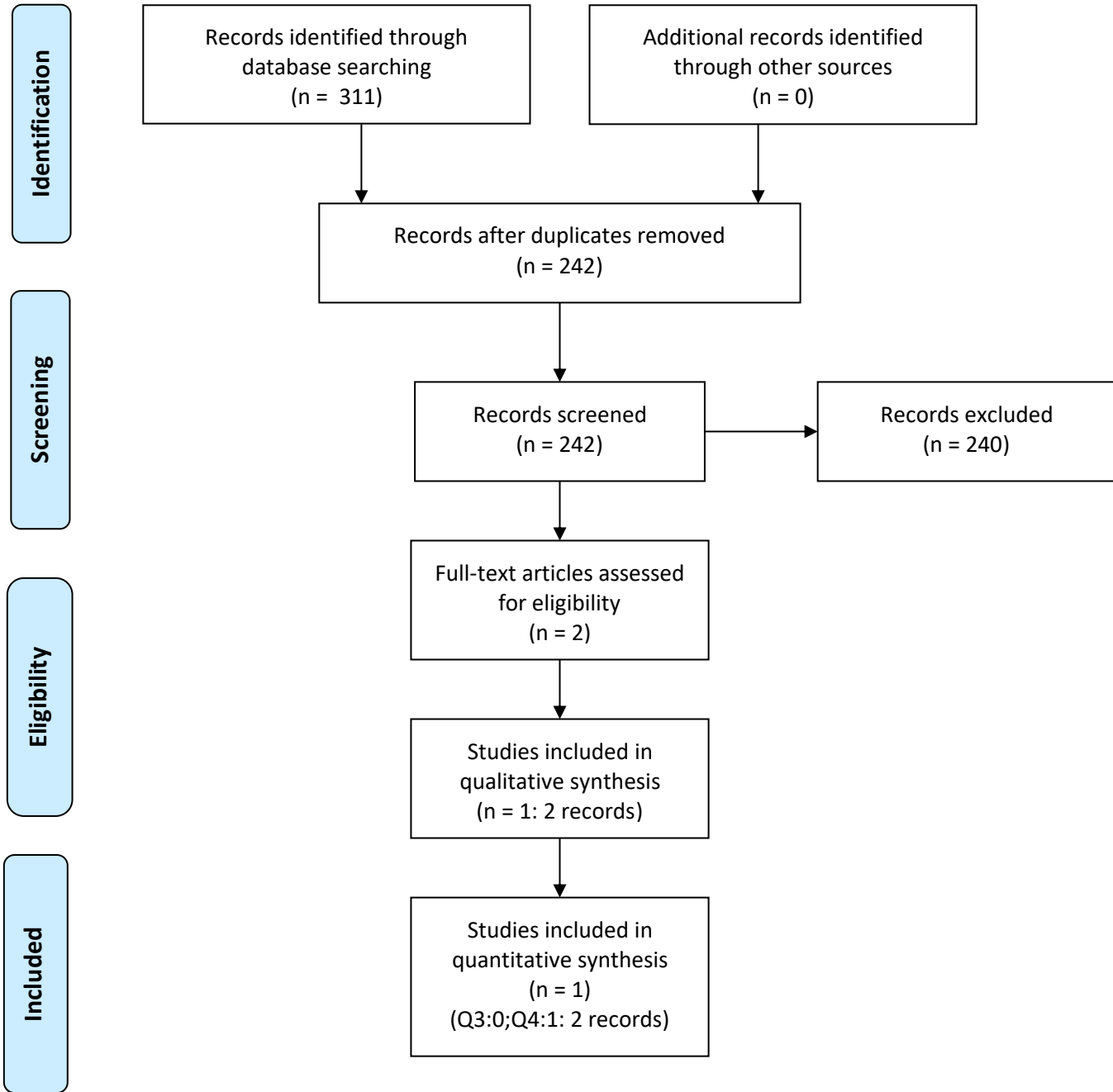
Included





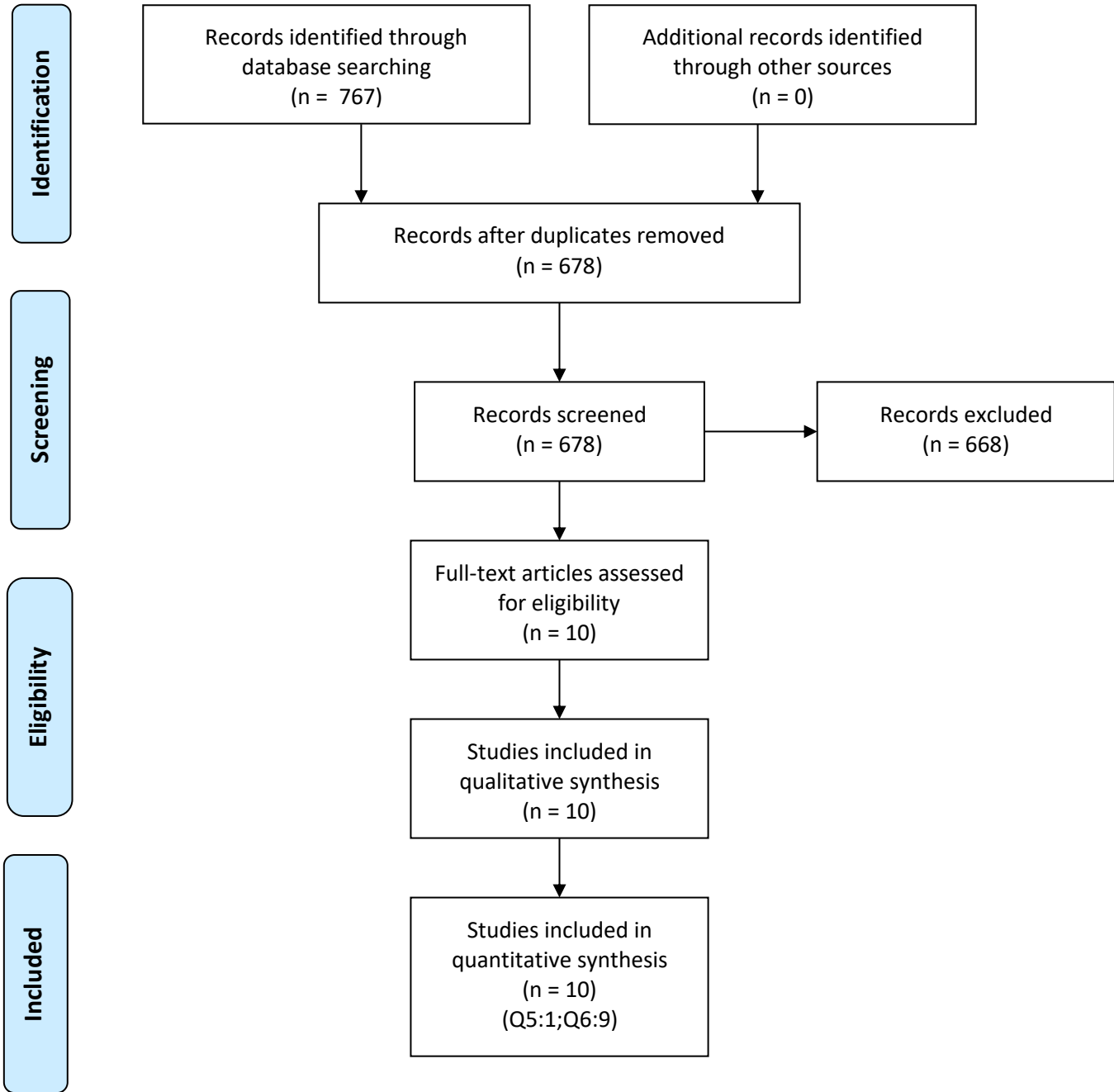


### PRISMA 2009 Flow Diagram: Q3 & Q4



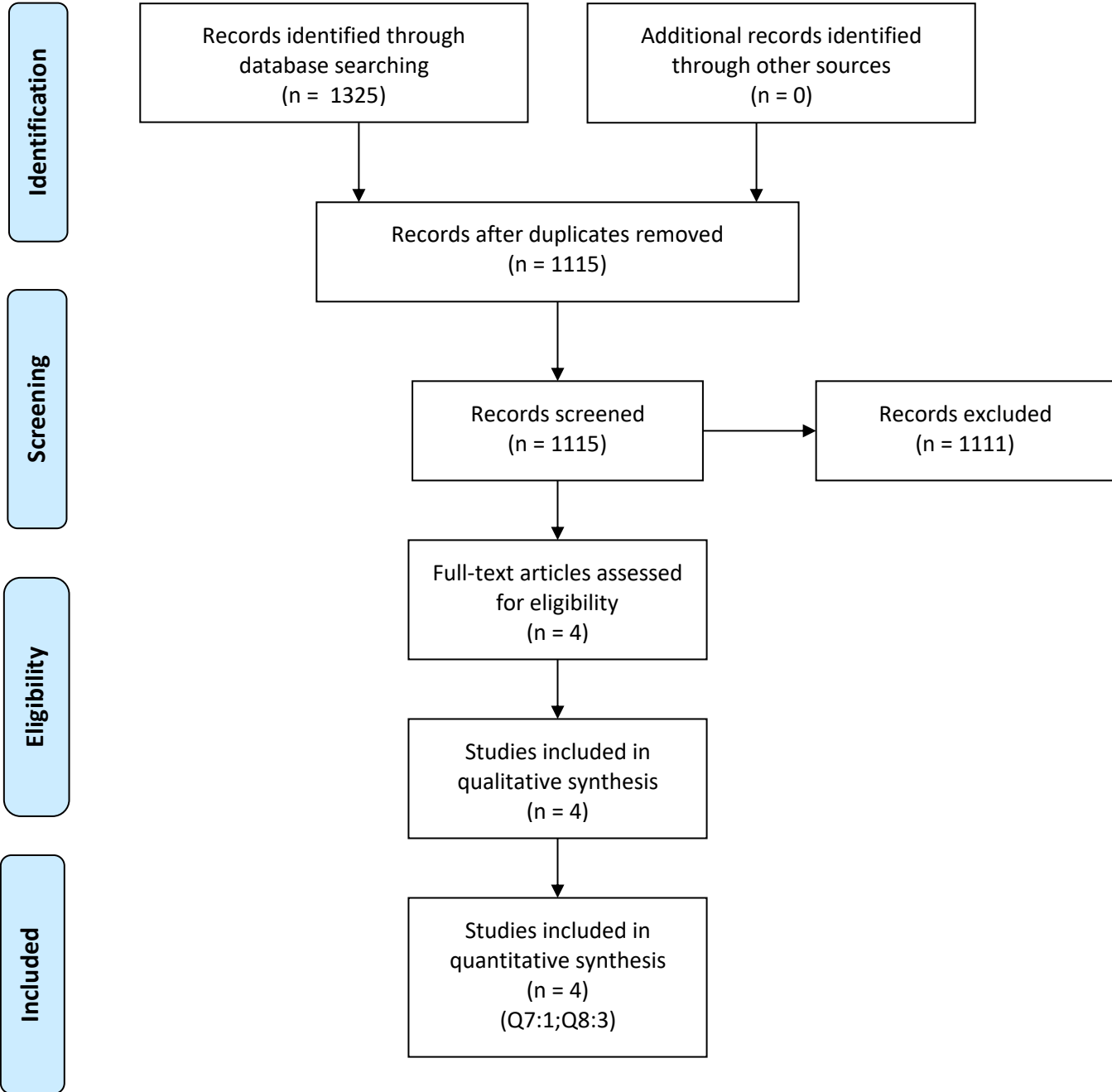


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q5 & Q6**



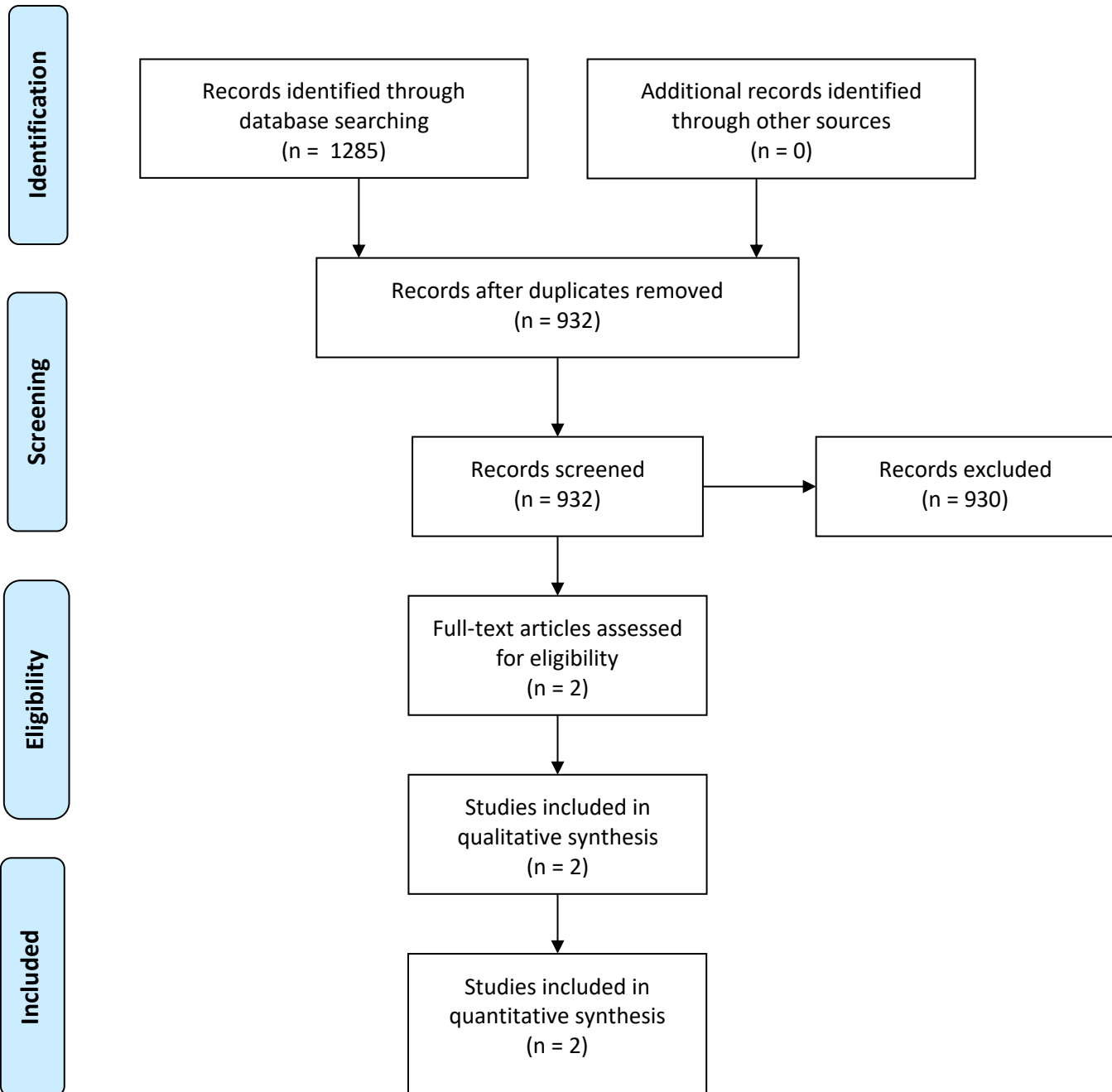


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q7 & Q8**



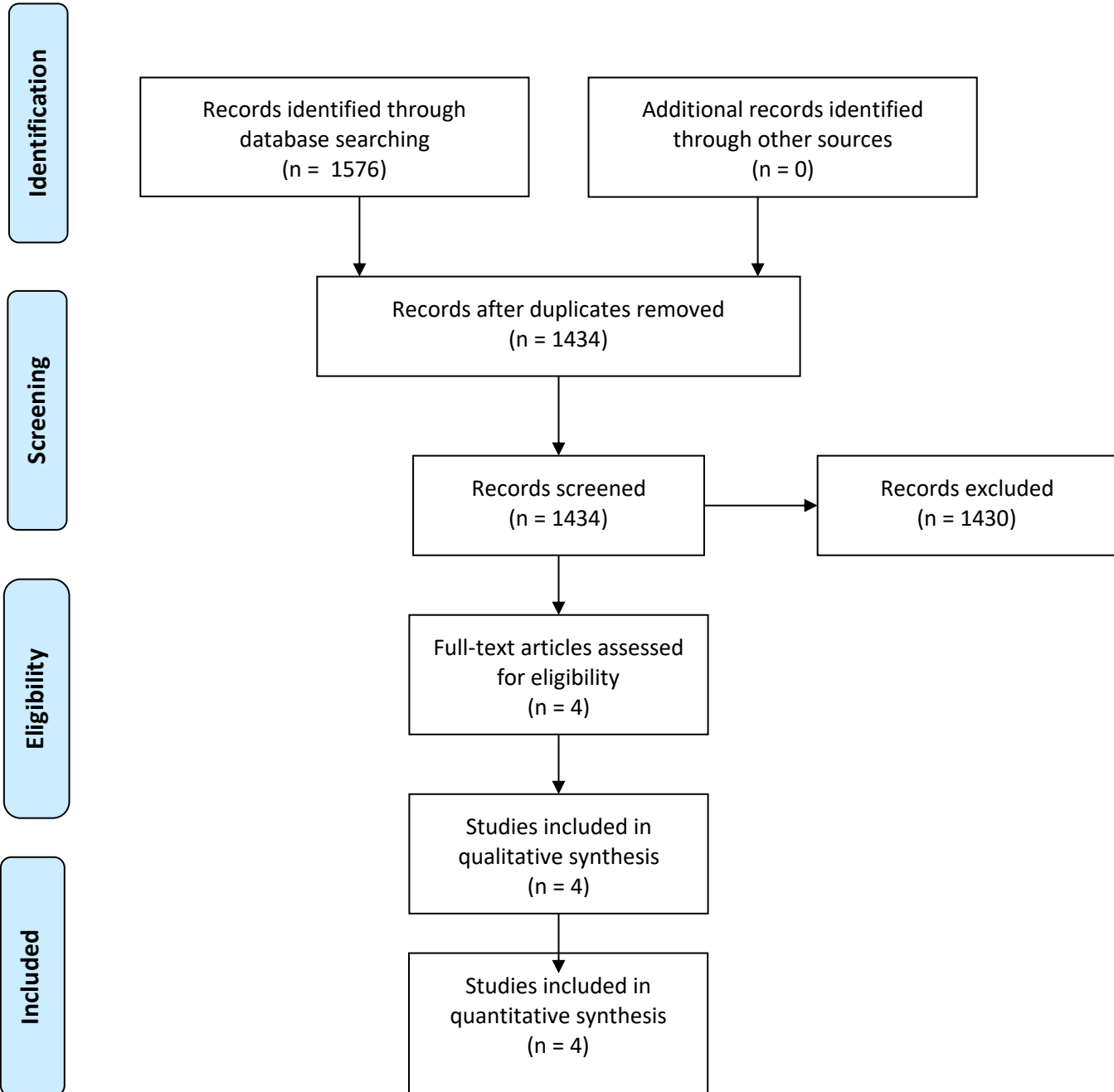


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q9: In pazienti con diagnosi di pseudomyxoma peritonei non candidabili a citoriduzione +/- HIPEC per condizioni generali e/o estensione della malattia, la chemioterapia sistemica può essere indicata?**



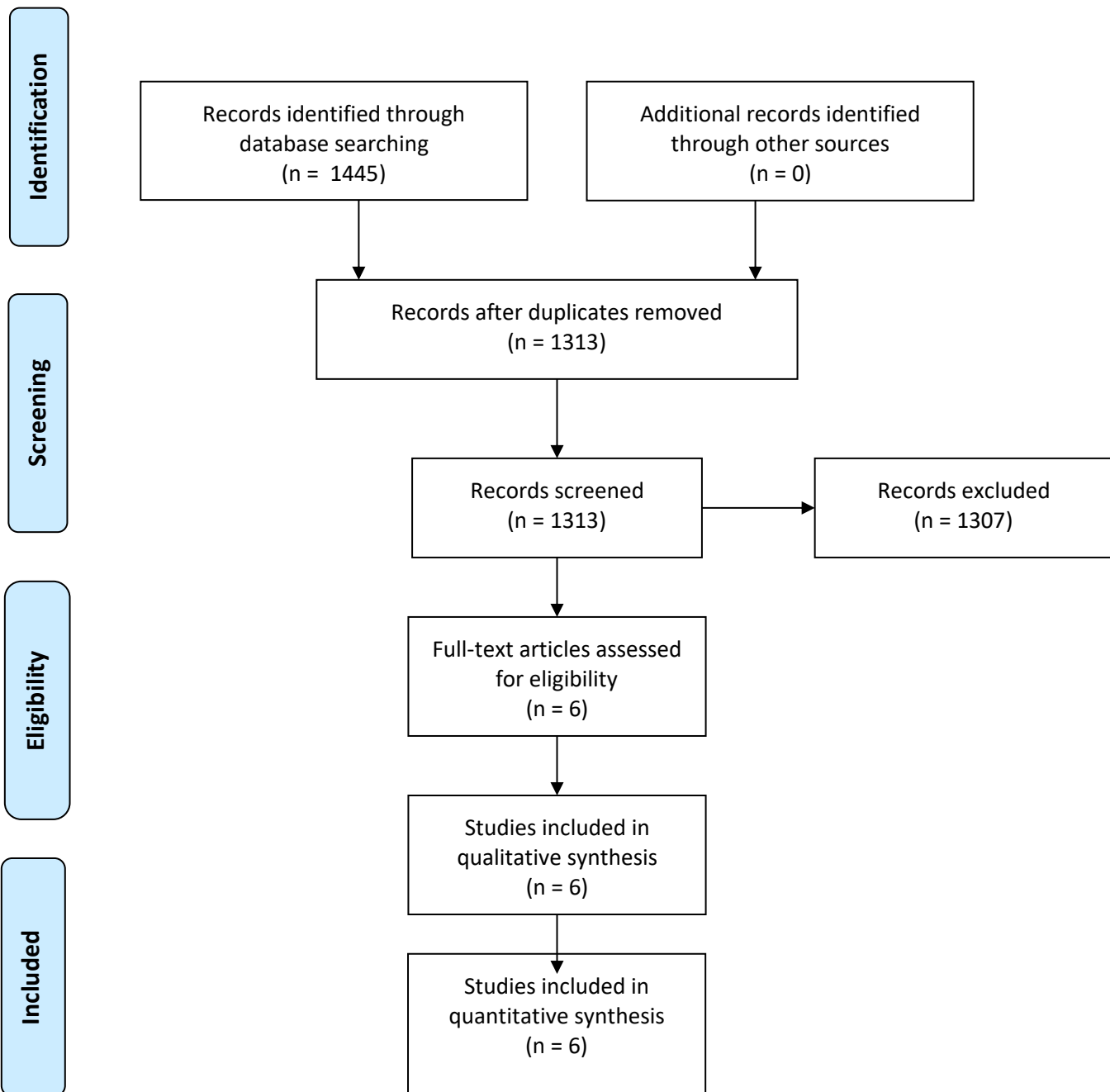


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q10 GRADE: Nei pazienti affetti da mesotelioma peritoneale diffuso maligno epitelioide, qualora siano rispettati i criteri di operabilità e resecabilità, il trattamento citoriduttivo ed HIPEC è indicato rispetto alla chemioterapia sistemica?**



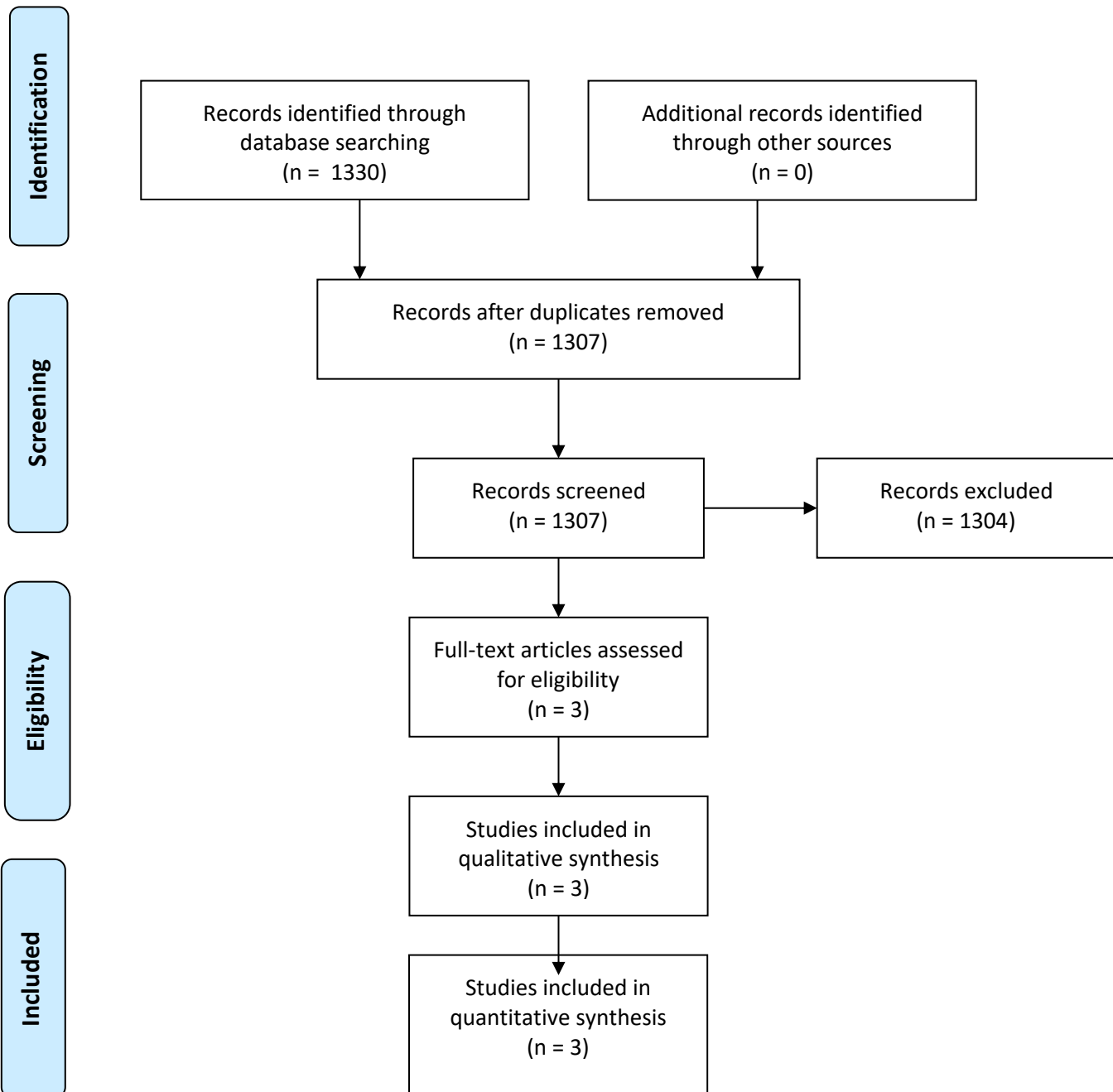


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q11: Nei pazienti (gruppo 1) con DMPM metastatico/ o non resecabile/ o con uno stato generale che non consente un intervento chirurgico addominale maggiore e/o intervento richiesto esteso e pertanto con un rischio maggiore di morbidità postoperatoria, l’associazione pemetrexed e cisplatino può essere presa in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione?**



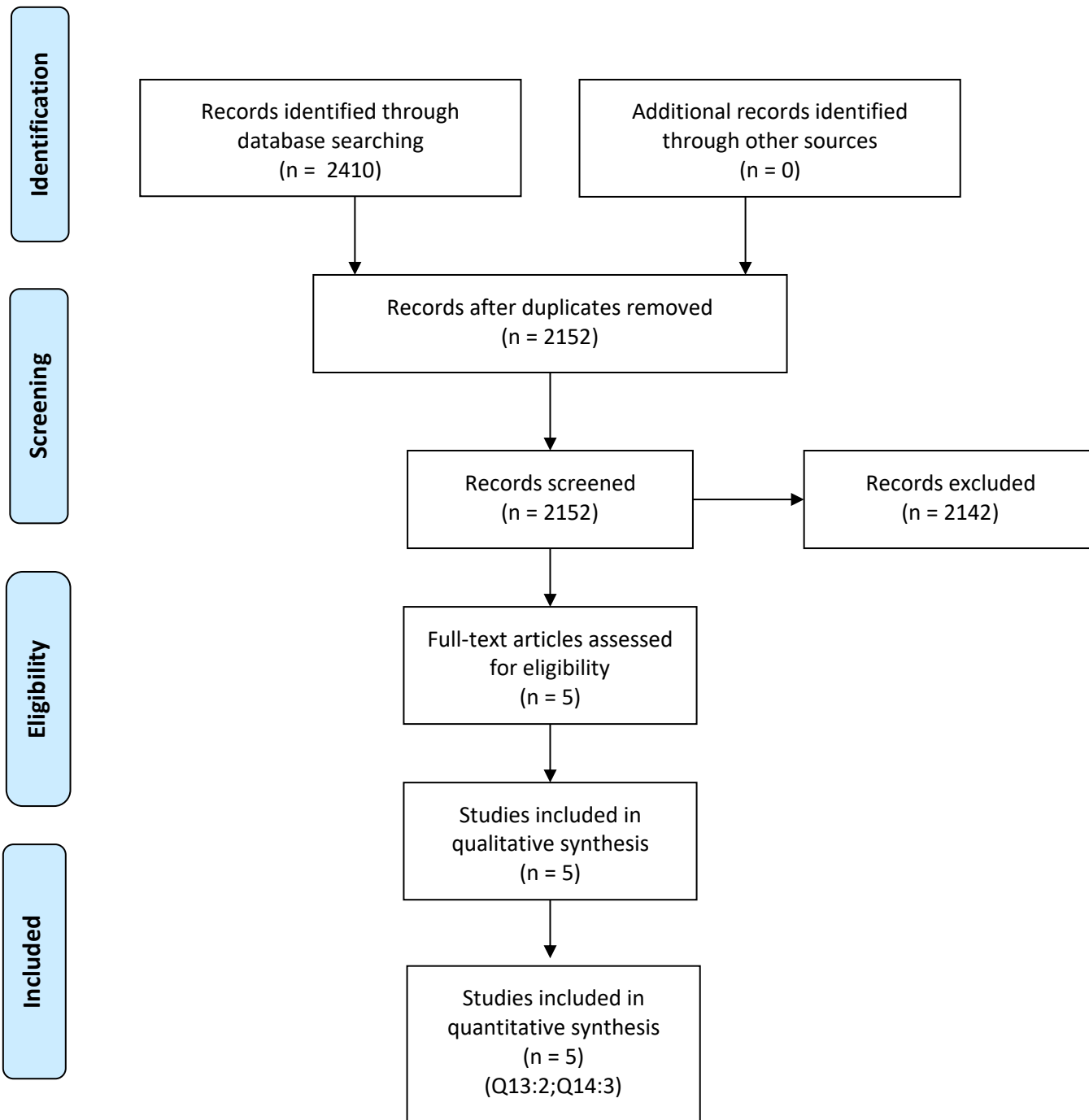


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q12: Nei pazienti con MCPM e WDPM il trattamento CRS-HIPEC può essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione in alternativa a trattamenti di Debulking o solo Follow-up?**





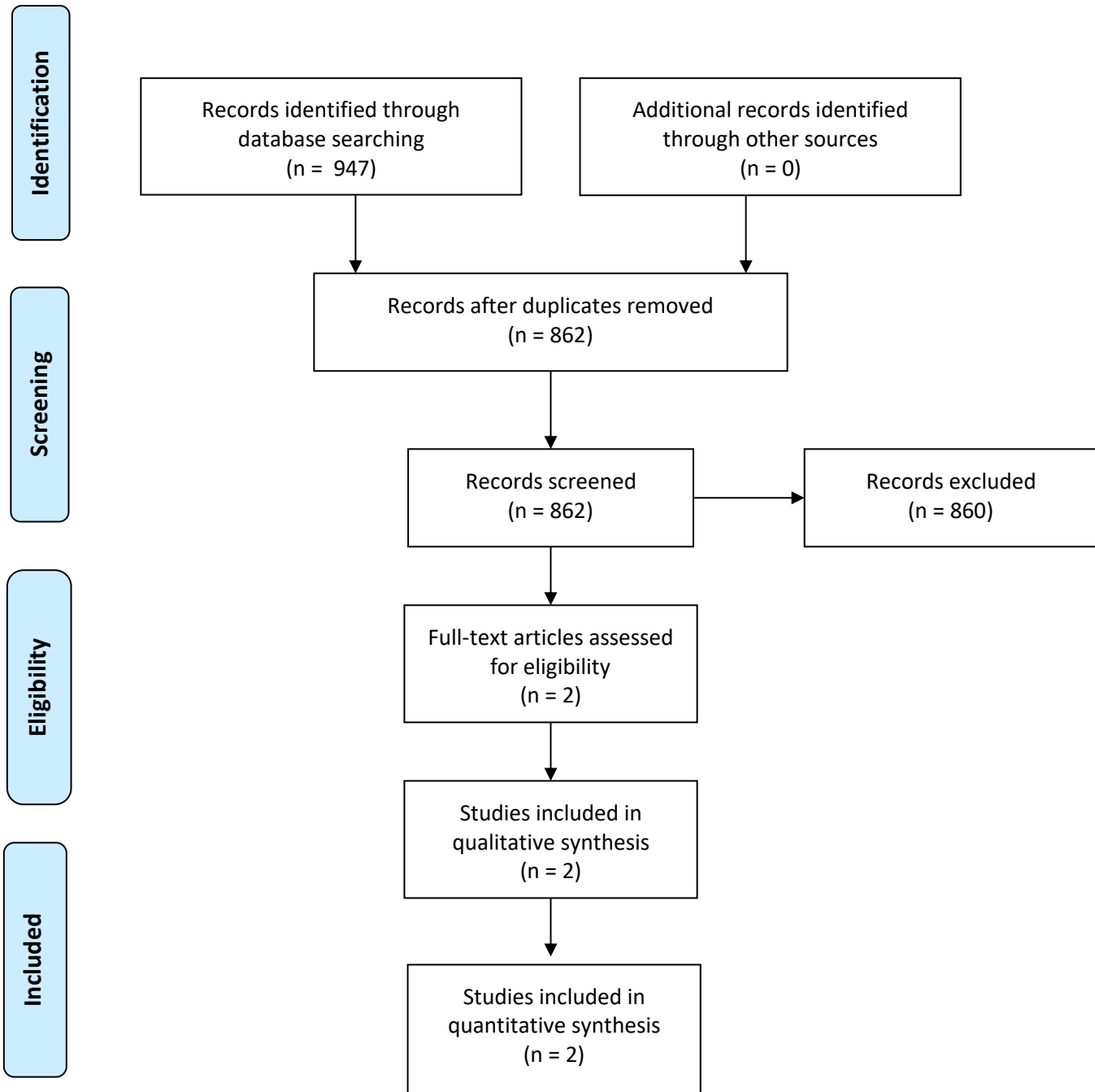
**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q13 & Q14**





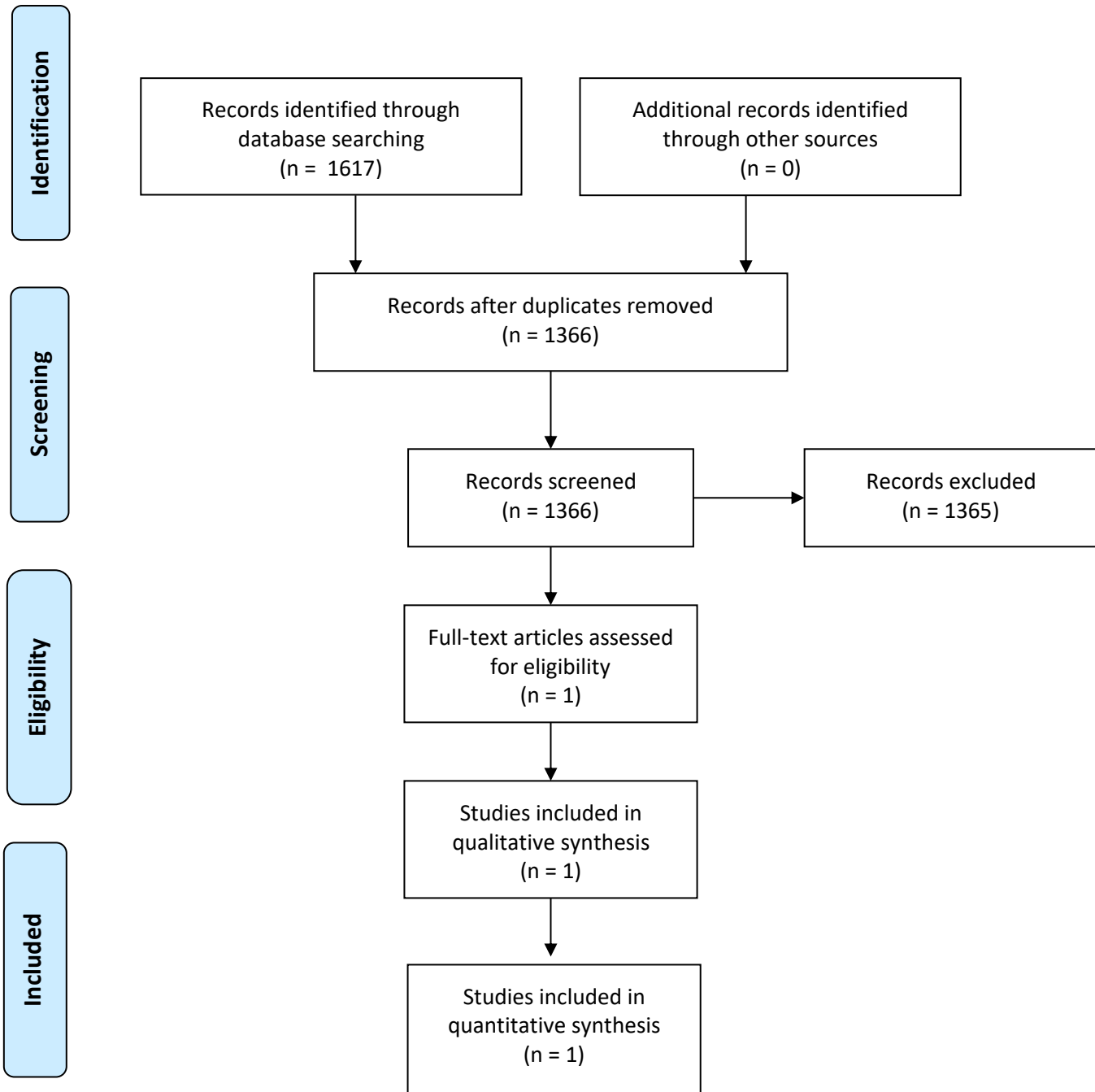


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q15 GRADE: Nelle pazienti con carcinoma ovarico recidivato platino-sensibile è indicata una chirurgia citoriduttiva secondaria seguita da una chemioterapia sistemica a base di platino derivati con o senza bevacizumab mantenimento rispetto alla sola chemioterapia sistemica a base di platino derivati, con o senza mantenimento**



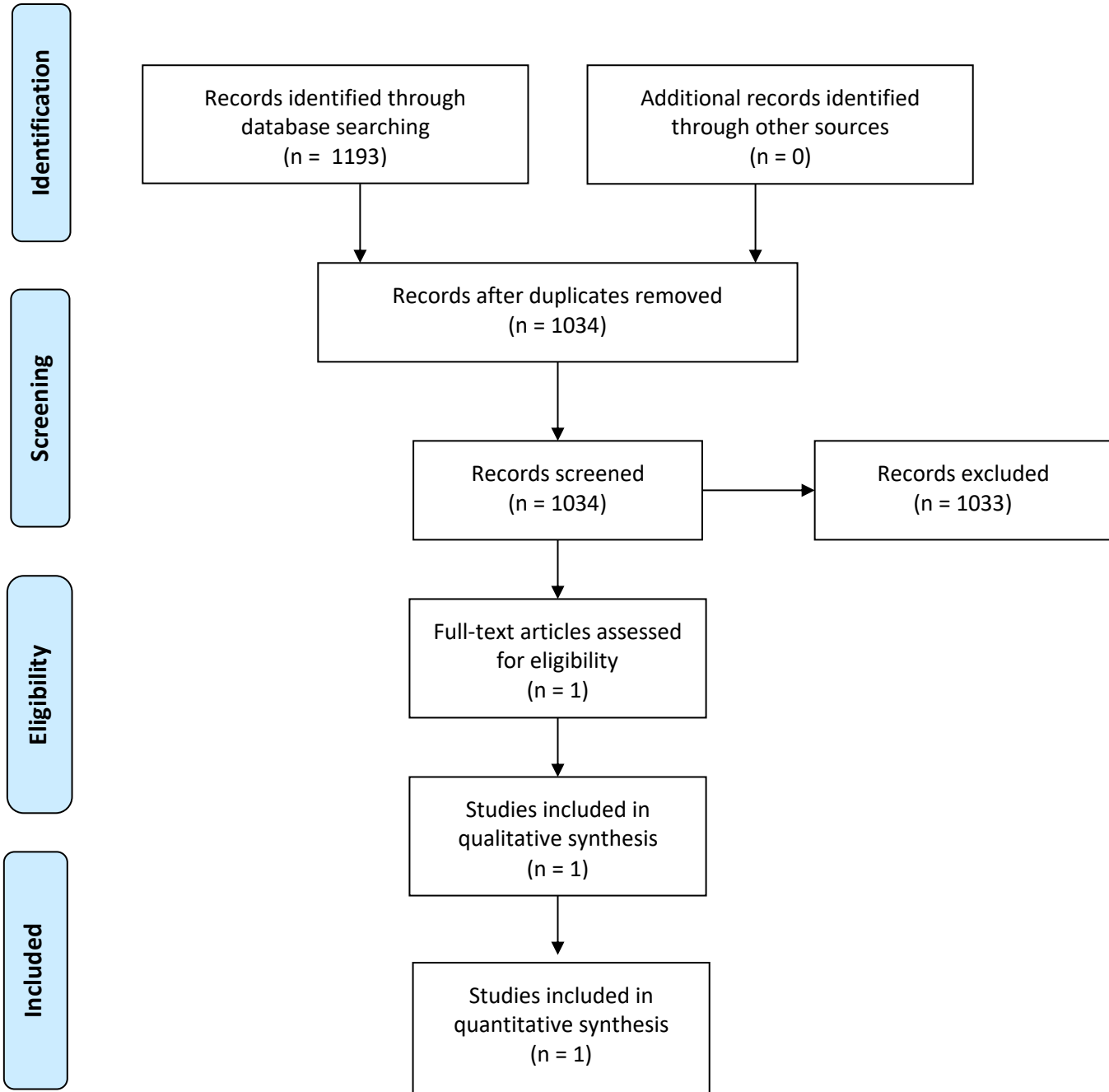


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q16: Nel carcinoma epiteliale dell’ovaio in stadio avanzato la chemioipertermia intraoperatoria (HIPEC) dopo chirurgia citoriduttiva (CRS) è affidabile rispetto alla sola chirurgia in termini di sopravvivenza libera da recidiva, sopravvivenza globale, qualità di vita, e complicanze?**



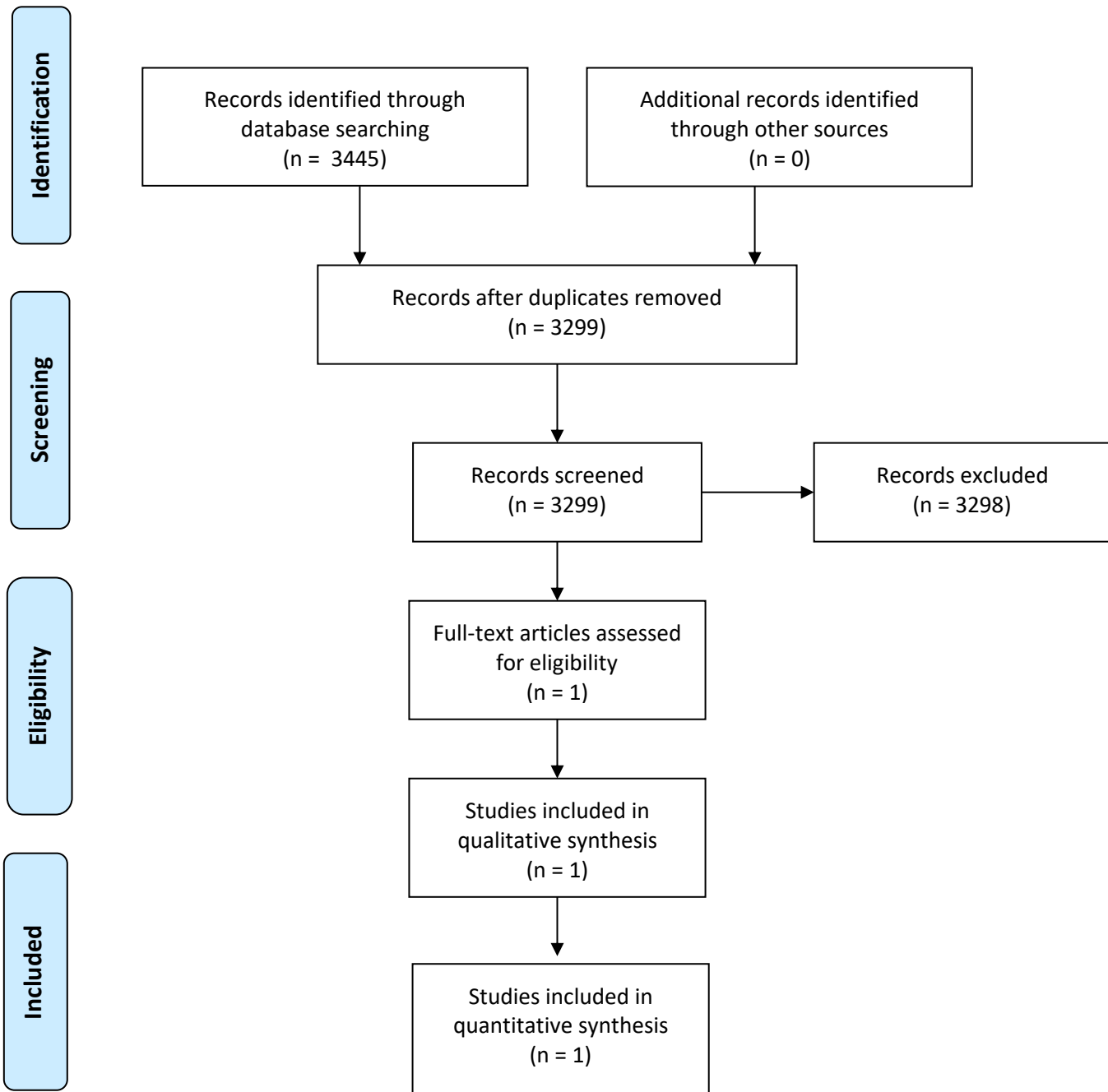


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q17 GRADE: Nelle pazienti con carcinoma sieroso di alto grado dell'ovaio in stadio IIIC che hanno ricevuto chemioterapia neoadiuvante, la CRS + HIPEC e chemioterapia (3 cicli) dovrebbe essere considerata come alternativa alla CRS e chemioterapia sistemica (3 cicli)?**



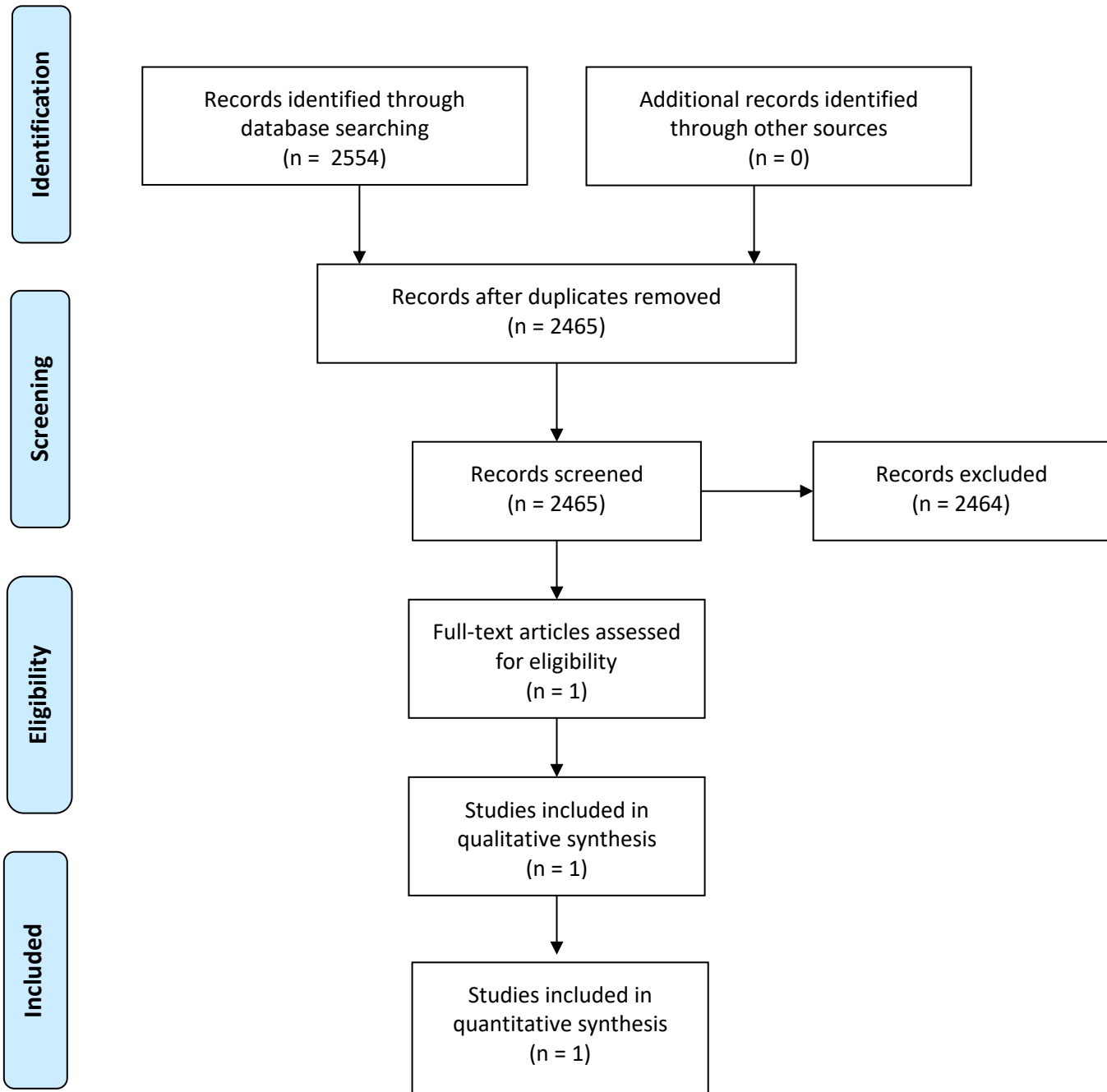


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q18 GRADE: Nei pazienti con carcinoma colonrettale e carcinosi peritoneale come unica sede di metastasi sincrona o metacrona, PCI <16, biologia favorevole e buone condizioni generali la CRS + HIPEC dovrebbe essere considerata come alternativa alla terapia sistemica?**



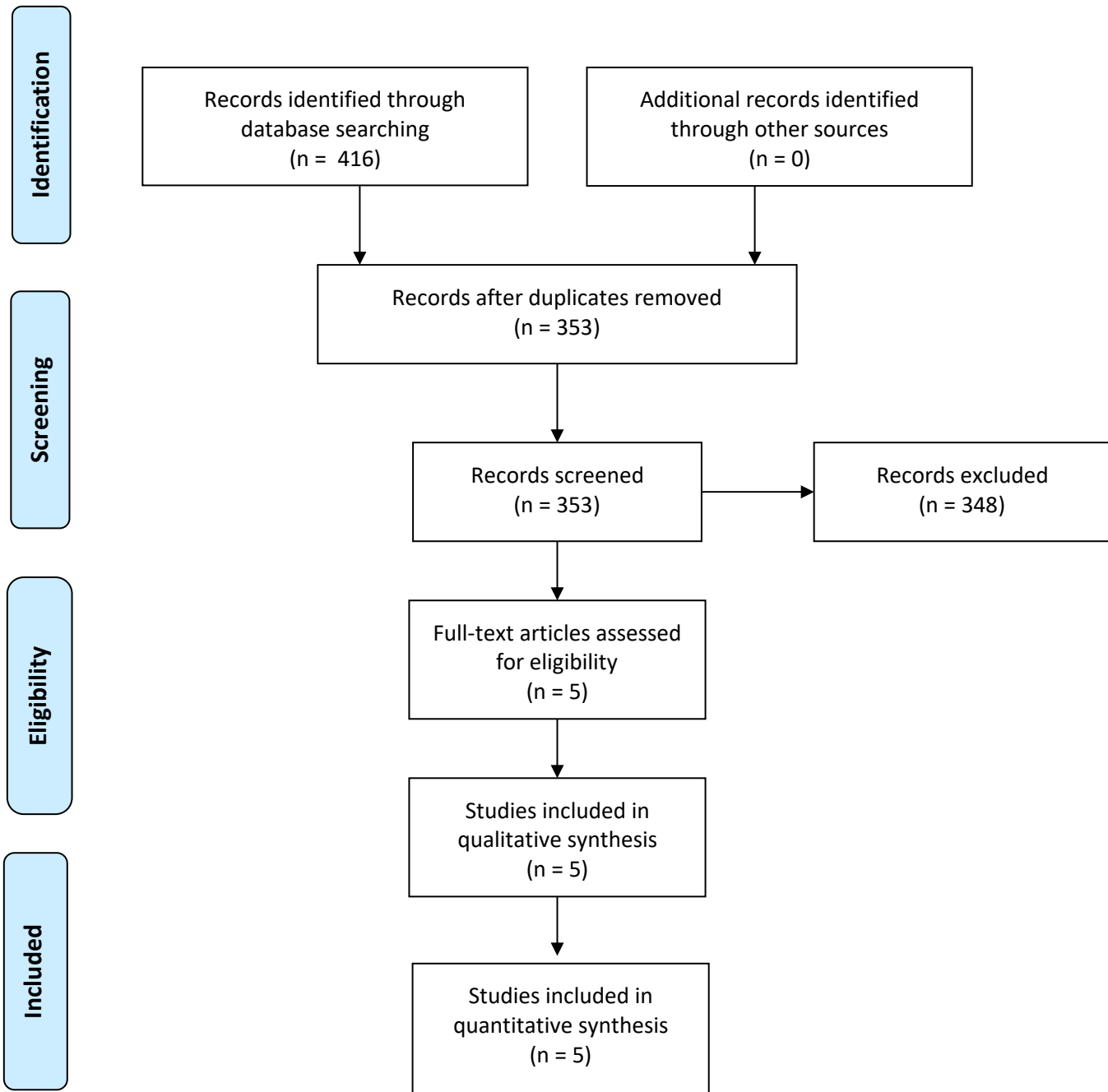


**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q19 GRADE: Dovrebbe Second-look chirurgico in associazione ad HIPEC vs sola Sorveglianza essere utilizzato per pazienti affetti da carcinoma del colon-retto operati e ad alto rischio di sviluppare metastasi peritoneali?**





**PRISMA 2009 Flow Diagram: Q20: In pazienti con carcinoma gastrico e carcinosi peritoneale sincrona, come unica sede metastatica, PCI<6, PS:0/1 e con risposta terapeutica al trattamento di prima linea, potrebbe essere presa in considerazione la chirurgica citoreduttiva (CRS)+/- HIPEC rispetto alla prosecuzione del trattamento sistemico?**





## **Appendice 3: Manuale Metodologico AIOM 2021**





Associazione Italiana Oncologia Medica

**LINEE GUIDA AIOM 2021.  
Finalità e caratteristiche.  
Metodologia applicata alle linee guida AIOM.**

**24 giugno 2021**



## Indice

|  |     |
|--|-----|
| LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE .....  | 265 |
| 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET .....  | 265 |
| 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM.....   | 265 |
| A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA   | 265 |
| B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG  | 265 |
| C. METODOLOGIA   | 266 |
| D. REVISIONE DEI DOCUMENTI   | 270 |
| E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE   | 270 |
| F. AGGIORNAMENTO PERIODICO   | 270 |
| G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM   | 270 |
| H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE   | 270 |
| 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI .....   | 271 |
| 4. BIBLIOGRAFIA.....   | 273 |
| METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM .....  | 274 |
| 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE .....   | 274 |
| 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA.....  | 274 |
| 2.1. Formulazione del Quesito Clinico  | 274 |
| 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche   | 275 |
| 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche                                 | 275 |
| 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso   | 275 |
| 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015 | 276 |
| 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”  | 278 |
| Qualità dell'evidenza (GRADE)  | 278 |
| 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni   | 281 |
| 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)  | 281 |
| 3. Raccomandazioni cliniche .....  | 281 |
| 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche   | 282 |
| 3.2. GRADE-Adolopment  | 284 |
| 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA.....  | 284 |
| 5. CRITICAL APPRAISAL.....   | 284 |
| 6. Voci bibliografiche.....  | 286 |

# LINEE GUIDA AIOM 2021: FINALITÀ E CARATTERISTICHE

*Michela Cinquini, Giovanni Pappagallo, Ivan Moschetti*

La produzione di Linee Guida (LG) rappresenta uno degli elementi principali della medicina basata sull'evidenza; esse rappresentano una delle modalità con cui vengono trasferite nella pratica clinica le conoscenze prodotte dalla ricerca, sintetizzando le migliori prove di efficacia disponibili.

Scopo delle Linee Guida è di produrre raccomandazioni per la pratica clinica attraverso un processo sistematico e trasparente. Le raccomandazioni devono essere coerenti con il rapporto tra benefici e danni connessi all'intervento in esame.

## 1. FINALITÀ E UTENTI TARGET

Le finalità delle Linee Guida AIOM sono:

1. Migliorare e standardizzare "la pratica clinica"
2. Offrire al paziente sull'intero territorio nazionale la possibilità della "migliore cura"
3. Garantire un riferimento basato sull'evidenza per le istituzioni nazionali e regionali, per gli organismi regolatori ed i "payers".

Attualmente le Linee Guida AIOM sono rivolte solo all'utilizzo medico. Sono disponibili da aprile 2015 nel sito di AIOM Fondazione opuscoli informativi per i pazienti, redatti dai singoli Gruppi di Lavoro delle Linee Guida, in attesa di produrre anche Linee Guida formali rivolte ai pazienti.

## 2. CARATTERISTICHE DELLE LINEE GUIDA AIOM

### A. STRUTTURA ORGANIZZATIVA

Il Gruppo Linee Guida AIOM comprende il Presidente AIOM, il Presidente eletto, due membri del direttivo nazionale AIOM a rappresentanza del Direttivo stesso e da altri professionisti, oncologi medici AIOM.

È inoltre costituito da metodologi, da un rappresentante pazienti, e in prospettiva da un rappresentante dei Medici di Medicina Generale.

Il Gruppo di Lavoro Linee Guida AIOM è coordinato dal Presidente Nazionale AIOM, in considerazione del fatto che, a seguito della Legge Biondi-Gelli del marzo 2017 e del Decreto Ministeriale Lorenzin del 2 agosto 2017, la produzione di Linee Guida è diventato uno dei due obiettivi strategici della Associazione Italiana di Oncologia Medica.

Questa organizzazione rende più rapida e efficace la parte organizzativa e operativa nella produzione di LG nelle fasi di produzione e aggiornamento annuali. Il Gruppo Metodologico svolge un ruolo fondamentale. Costituito da 4 metodologi, il gruppo infatti indica la metodologia da utilizzare per la stesura delle LG, supporta l'applicazione della metodologia valutando la qualità delle evidenze e producendo i documenti riassuntivi ed inoltre svolge attività di formazione per il gruppo di lavoro di ogni LG.

### B. COMPOSIZIONE DEI GRUPPI DI LAVORO DELLE SINGOLE LG

Attualmente i Gruppi di Lavoro sono 40 e la maggior parte è composta da soli medici (oncologi e altri specialisti coinvolti nella gestione multidisciplinare del paziente).

Dal 2016, come raccomandato dalla WHO (Schunemann HJ et al, 2006), è in corso l'estensione alla partecipazione di medici di medicina generale e pazienti, fornendo anche a tali figure le competenze atte alla valutazione e alla decisione. In alcune Linee Guida ha preso parte a tutto il processo decisionale anche il paziente o una Associazione di pazienti.

Figure più tipicamente "tecniche" (farmacisti, metodologi, economisti sanitari) possono partecipare ai gruppi di lavoro con la funzione di supporto formativo e conoscitivo, senza diritto di voto.

## C. METODOLOGIA

Dal 2016 le raccomandazioni formulate nelle Linee Guida AIOM vengono prodotte adattando la metodologia GRADE (Manuale Metodologico 2015-2019, [www.aiom.it](http://www.aiom.it)) al contesto italiano.

Con il metodo GRADE, complesso e oneroso in termini di tempo e di impegno per i metodologi e per i componenti dei Gruppi di Lavoro di ogni LG, vengono affrontati per il momento soltanto quesiti diagnostici/terapeutici clinici riguardanti:

- ✓ test diagnostici il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti di recente commercializzazione il cui bilancio tra benefici e danni risulti non essere chiarito in modo definitivo;
- ✓ farmaci/trattamenti storici qualora siano emersi nuovi dati di efficacia e/o sicurezza.

**Approccio comune a tutte le LG rimane quello di formulare il quesito clinico verso il quale sarà prodotta la raccomandazione seguendo l'acronimo P.I.C.O. (P=popolazione; I=intervento; C=confronto; O=Outcome), evitando quesiti generici (ad es.: qual è il ruolo dell'intervento XXX nel trattamento del .....).**

**Quindi, il quesito dovrebbe essere posto in tal modo:**

**P: Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di paziente, malattia, stadio, ecc.*)

**I: il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)

**C: è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)

Gli esiti vengono elencati e descritti nel testo a supporto delle raccomandazioni:

**O: con riferimento agli outcome di beneficio e di danno** (*elenare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali/importanti per la proposta terapeutica*)

- **Il Gruppo di Lavoro** (gruppo multidisciplinare) sceglie gli outcome di beneficio e di danno a mezzo di una votazione sulla criticità degli stessi nel processo di formulazione della proposta clinica;
- Il processo di ricerca sistematica della letteratura avviene senza restrizione di lingua o limite temporale su più database (PubMed, EMBASE, CENTRAL, database area-specifici) e letteratura grigia (registri dei trial, WHO, ecc.) ed è effettuata da parte di una bibliometrista esperta.
- **Il panel** identifica, **indipendentemente dal Gruppo Metodologico**, gli studi potenzialmente eleggibili e ne valuta l'inclusione. A seconda del quesito clinico, i tipi di disegni di studio più appropriati per rispondere alla domanda saranno tenuti in considerazione. Non saranno invece inclusi editoriali, position paper, commenti, lettere, revisioni narrative, o case report. Qualora ci fosse la necessità di portare a supporto una Linea Guida già prodotta e pubblicata, questa dovrà avere almeno un punteggio pari a 75% della scala di valutazione AGREE II (maggiore attenzione sarà data al dominio 3: rigore metodologico).
- **Il gruppo metodologico è competente nel valutare la qualità delle evidenze per singolo outcome**, che si basata su 5 dimensioni (*risk of bias, imprecision, inconsistency, indirectness, publication bias*), ed è sintetizzata in 4 livelli (alta, moderata, bassa, molto bassa), produce le tavole sinottiche delle evidenze e applica l'Evidence to Decision Framework (EtD) strumento che tiene presente anche i valori e le preferenze dei pazienti più una serie di altre dimensioni come fattibilità, equità, etc.
- Il panel procede poi alla valutazione del rapporto benefici/danni correlati all'intervento in oggetto (votazione) e, tramite EtD e discussione, partecipa alla votazione della forza della raccomandazione relativa al quesito clinico posto. Votazione che viene espressa secondo maggioranza. In casi in cui la maggioranza non venga ottenuta in prima battuta, la votazione sarà ripetuta dopo nuova discussione/confronto con o senza nuove evidenze fino a un livello soddisfacente. In caso l'esito della votazione mostri costantemente un panel chiaramente diviso su posizioni differenti si suggerisce di riportare l'esito a seguire la raccomandazione spiegandone ove possibile la/le ragioni.
- Nel caso in cui mancassero evidenze di qualsiasi rango, sarà possibile esitare il quesito in un "good practice statement" solo nel caso siano state soddisfatte le seguenti condizioni:
  - le valutazioni fornite sono realmente necessarie in rispetto all'attuale situazione dell'assistenza sanitaria;
  - la ricerca e la sintesi dell'evidenza non costituiscono, in questo momento, un uso appropriato delle risorse;

- dopo aver considerato tutti gli esiti rilevanti e le potenziali conseguenze delle raccomandazioni fornite, l'implementazione di tali "good practice statement" avrà un impatto netto positivo sulla gestione della problematica;
- esiste evidenza indiretta che supporta tali raccomandazioni (di seguito viene riportata la bibliografia essenziale per statement critici, oggetto di discussione e di ri-valutazioni condivise, riportati nelle raccomandazioni attuali)
- Inoltre, alla fine di ogni raccomandazione verrà riportato il numero o la dicitura per esteso delle referenze che la supportano.
- La raccomandazione per la pratica clinica esprime l'importanza clinica di un intervento/procedura e la forza della raccomandazione clinica viene graduata su 4 livelli (Tabella 1).

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

Tabella 1. Terminologia e significato delle raccomandazioni cliniche.

- In ossequio a quanto raccomandato dalla evidence-based practice (Haynes RB, BMJ 2002) per "prendere in considerazione" non si intende un invito a somministrare un trattamento, ma a verificarne la maggiore o minore opportunità in base alla malattia presente (caratteristiche biopatologiche, stadio, rischio di ripresa o di progressione, ecc.), alle condizioni del paziente (PS, età, comorbidità, ecc.) e alle sue preferenze/attese/valori. L'opportunità di formulare la raccomandazione clinica in tale modo "non categorico" è inoltre condivisa da NICE (v. NICE Guideline Manual, 2012)
- Riguardo alla possibilità di considerare l'uso delle risorse per soglia di sostenibilità (analisi dei costi per beneficio) come outcome (di beneficio o di danno), il metodo GRADE consente di tralasciare tale opzione quando non vi siano le evidenze a supporto di una corretta analisi costo/efficacia (confronto dei costi e degli esiti di diverse alternative di trattamento) (Guyatt GH, 2008; Brunetti M et al, 2013)  
Non verranno quindi presi in considerazione aspetti di tipo farmaco-economico (applicando l'EtD non verrà quindi valutata la dimensione costo-efficacia a meno che evidenze del genere siano trovate in fase di selezione degli studi).

- Non saranno considerati nelle raccomandazioni e neppure nelle flow chart diagnostico-terapeutiche farmaci non ancora autorizzati da AIFA. Nel caso di farmaci in CNN (fascia C non negoziata), ne sarà data informazione esplicita nel testo.
- Per alcune raccomandazioni, formulate dal 2012 al 2015, la valutazione della qualità delle evidenze è stata eseguita applicando le vecchie regole SIGN Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) (vedi “Come leggere le raccomandazioni”).  
Il passaggio della valutazione delle evidenze secondo SIGN a metodologia GRADE sarà graduale nel corso degli anni, e riguarderà solo quei quesiti “ancora aperti”. Ovvero dove la produzione scientifica sia ancora attiva e dove non si sia raggiunto un punto fermo da parte della comunità scientifica.

Come suggerito da GRADE, esistono 5 situazioni pragmatiche in cui è possibile formulare una raccomandazione “forte” a fronte di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa” e sono di seguito riportate in Tabella 3.

Tabella . Situazioni in cui possono essere formulate raccomandazioni “forti” in presenza di una certezza delle prove “bassa” o “molto bassa”

| Situazione   | Certezza nelle prove                 |                                      | Benefici vs danni   | Giudizi su valori e preferenze   | Considerazioni sulle risorse   | Tipo di raccomandazione  |
|--|--------------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|--|
|  | Benefici                             | Danni                                |   |  |  |  |
| Pericolo di vita   | Bassa o Molto bassa                  | Irrelevante (da Molto bassa ad Alta) | L'intervento potrebbe salvare delle vite in situazioni di pericolo. Eventi avversi non proibitivi   | Grande importanza data ad un beneficio incerto ma potenzialmente salva-vita                          | Piccolo incremento in costi o uso di risorse legato ai benefici che giustifica l'intervento  | Raccomandazione forte a favore dell'intervento   |
| Beneficio incerto, danno certo   | Bassa o Molto bassa                  | Alta o Moderata                      | Beneficio incerto ma possibile. Sostanziali danni riconosciuti  | Maggiore importanza data agli eventi dannosi, che sono certi, rispetto ai benefici, che sono incerti | Possibile grande incremento in costi o uso di risorse di un beneficio incerto potrebbero indicare la necessità di una raccomandazione contro l'intervento                    | Raccomandazione forte contro l'intervento (o in favore di un confronto meno dannoso/costoso) |
| Opzioni potenzialmente equivalenti, una chiaramente meno dannosa o costosa dell'altra                | Bassa o Molto bassa                  | Alta o Moderata                      | Elevato incremento nei costi (o uso di risorse) relativo ai beneficio che potrebbe giustificare una raccomandazione a favore del controllo, se meno dannoso | Importanza nell'evitare danni  | Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) relativi ai benefici che potrebbero giustificare la necessità di una raccomandazione a favore del confronto, se meno dannoso   | Raccomandazione forte a favore di un confronto meno dannoso/costoso                          |
| Alta certezza su benefici simili tra opzioni, ma una potenzialmente più dannosa o costosa dell'altra | Alta o Moderata                      | Bassa o Molto bassa                  | Strategie alternative di management hanno definito benefici simili, ma una di queste potrebbe essere più dannosa dell'altra (certezza: bassa)               | Importanza nell'evitare danni  | Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) di un intervento che potrebbe giustificare la necessità di raccomandare in favore del confronto, se meno dannoso               | Raccomandazione forte contro un confronto potenzialmente più dannoso/costoso                 |
| Danni potenzialmente catastrofici  | Irrelevante (da Molto bassa ad Alta) | Bassa o Molto bassa                  | Intervento potenzialmente poco dannoso, mentre il beneficio varia nella sua magnitudo   | Importanza nell'evitare danni maggiori   | Grandi incrementi in costi (o uso di risorse) legati all'intervento potenzialmente più dannoso che possa giustificare la necessità di raccomandare il confronto meno dannoso | Raccomandazione forte contro l'intervento (o a favore di un confronto meno dannoso/costoso)  |

## D. REVISIONE DEI DOCUMENTI

I revisori esterni sono chiamati a rivedere la Linea Guida, per migliorarne la qualità, agendo direttamente sull'intero testo, suggerendo eventuali riconsiderazioni/modifiche/aggiunte/eliminazioni.

Le modifiche suggerite dagli esperti verranno revisionate dal Panel e, se ritenuto opportuno, incluse nel documento finale. Tutti gli esperti con compito di revisori avranno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Il metodo utilizzato per la revisione esterna consiste nell'utilizzo di un questionario. Per ciascuna raccomandazione oggetto della consultazione, il questionario prevede 4 dimensioni.

1. La raccomandazione è formulata in modo comprensibile rispetto all'intervento che si raccomanda di utilizzare, all'intervento alternativo e alla popolazione target.
2. La raccomandazione è formulata in modo che l'adesione alla raccomandazione sia facile da documentare e da misurare.
3. La valutazione della qualità delle prove è coerente con le mie conoscenze e con la mia valutazione delle prove..
4. La forza della raccomandazione espressa dal Panel è coerente con le mie conoscenze e la mia valutazione delle prove

Ogni stakeholder viene chiamato ad esprimere il suo grado di accordo/disaccordo con ciascuna affermazione, utilizzando una scala da 1 a 3 in cui ciascuna risposta indica rispettivamente: (1) in disaccordo", (2) "incerto", (3) "d'accordo".

Inoltre, il questionario prevede anche una domanda aperta, facoltativa, in cui tutti gli stakeholder possano aggiungere i propri commenti alla raccomandazione.

## E. INDIPENDENZA E CONFLITTO DI INTERESSE

Le LG AIOM non ricevono alcun supporto diretto ed esplicito, in particolare da soggetti aventi interessi economici nella materia oggetto alle raccomandazioni.

Inoltre, al momento dell'accettazione dell'incarico, tutti i partecipanti ai Gruppi di Lavoro delle varie Linee Guida AIOM sono tenuti, dal 2013, ad esplicitare possibili conflitti di interesse.

I MPE si astengono dalla votazione della forza della raccomandazione nei seguenti casi:

- ✓ quando fanno parte dell'*authorship* di uno o più lavori considerati per la raccomandazione
- ✓ quando hanno ricevuto finanziamenti diretti o indiretti da Aziende farmaceutiche titolari dell'intervento che si sta prendendo in esame

Per ogni raccomandazione è previsto uno statement circa i possibili conflitti di interesse di ciascun Membro del panel di Esperti. Laddove non sussistano conflitti di interesse lo Statement sarà "Nessun conflitto dichiarato". Vedi "Come leggere le raccomandazioni" all'inizio di ogni singola LG.

## F. AGGIORNAMENTO PERIODICO

Le LG AIOM vengono aggiornate annualmente, con divulgazione in concomitanza al congresso nazionale AIOM, in autunno.

L'abolizione dei documenti cartacei e la pubblicazione sul sito AIOM rende possibile l'aggiornamento in tempo reale nel caso di variazioni importanti per la pratica clinica.

## G. PUBBLICAZIONE NEL SITO AIOM

Le LG AIOM vengono pubblicate sul sito AIOM ([www.aiom.it](http://www.aiom.it)) e sono scaricabili sia dai soci AIOM che dai non soci.

È inoltre disponibile una APP per i più diffusi sistemi operativi in mobilità.

## H. VALUTAZIONE DELLA IMPLEMENTAZIONE

AIOM ha attivato nel corso degli anni una serie di progetti di valutazione dell'implementazione delle LG nella pratica clinica (Progetti RIGHT), basati sulla verifica dei record clinici nel periodo susseguente la pubblicazione delle LG.

È prevista per il futuro l'istituzione di audit in selezionate strutture di cura, con valutazione dei record clinici prima e dopo la pubblicazione delle LG di un dato anno e riscontro di eventuali modifiche nella pratica clinica quotidiana.



Milano, 15 gennaio 2018

Figura 2. Progetti RIGHT

### 3. CONFRONTO CON LE LINEE GUIDA INTERNAZIONALI

Le raccomandazioni prodotte da AIOM utilizzando elementi del metodo GRADE rappresentano un punto qualificante nel panorama internazionale delle LG fornite da organizzazioni scientifiche, prodotte in larga misura attraverso l'utilizzo di revisioni non sistematiche e tramite il consenso tra esperti.

Le LG AIOM non pongono il giudizio di qualità sul solo disegno di studio (vedi Linee Guida NCCN – versione *standard*) bensì sul rischio di bias, sulla eterogeneità (vedi Linee Guida ESMO) e sulla trasferibilità dei dati (estrapolazione delle evidenze) per ogni outcome critico o importante per la proposta clinica.

In questi 5 anni AIOM ha avviato un profondo processo di revisione - tuttora in corso - del modo di proporre le LG, che ha permesso di ottenere dei risultati importanti ma ancora perfezionabili.

Lo sforzo di questi anni ha infatti consentito di ottenere raccomandazioni basate su revisioni esaustive della letteratura (soprattutto, ma non solo, per i quesiti clinici affrontati con il metodo GRADE) e con valutazioni strutturate ed esplicite della qualità dei dati così da rendere trasparente il percorso metodologico che conduce alla forza della raccomandazione a partire dalla qualità delle evidenze. Inoltre, la modalità di lavoro dei Gruppi è stata resa il più omogenea possibile così che il lettore abbia la possibilità di muoversi facilmente tra le raccomandazioni intra o inter-linee guida.

Nella tabella seguente si può dedurre come, rispetto agli standard metodologici che fanno capo ai criteri AGREE II (link alla versione italiana: [http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE\\_IT.pdf](http://www.gimbe.org/publicazioni/traduzioni/AGREE_IT.pdf)), la validità delle LG AIOM è dimostrabile.

Tabella 2. Standard metodologico per lo sviluppo di linee guida (LG) – AGREE II

|   |  | LG AIOM |         | Commenti   |
|---|--|---------|---------|--|
|   |  | "SIGN"  | "GRADE" |  |
| 1 | Obiettivo generale della LG chiaramente espresso   |         | ✓       | Espresso nel manuale metodologico                                |
| 2 | Quesiti clinici chiaramente definiti   |         | ✓       |  |
| 3 | Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa |         |         | Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse) |
| 4 | Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti  |         | ✓       | Figure diverse dall'oncologo non in tutte le LG                  |
| 5 | La visione o le preferenze della popolazione   |         | ✓       | Non in tutte le LG   |



|    |   |   |   |   |
|----|---|---|---|---|
|    | target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa   |   |   |   |
| 6  | Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati   |   | √ | Popolazione target: oncologo (raramente esistono figure diverse)  |
| 7  | Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili   |   | √ | Esplicita ricerca bibliografica   |
| 8  | Criteri espliciti per selezionare le evidenze   |   | √ |   |
| 9  | Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze) | √ | √ |   |
| 10 | Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione  |   | √ | Definizione del quesito (PICO); strategia di ricerca sui motori adeguati; valutazione delle voci bibliografiche selezionate; valutazione qualità metodologica; sintesi delle evidenze (tabelle delle evidenze) solo per quesiti GRADE |
| 11 | Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione   |   | √ |   |
| 12 | Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto   |   | √ |   |
| 13 | LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione   |   | √ |   |
| 14 | Procedure di aggiornamento continuo   |   | √ |   |
| 15 | Raccomandazioni specifiche e non ambigue  |   | √ |   |
| 16 | Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione   |   | √ | Nel testo vengono elencate tutte le opzioni terapeutiche senza giustamente esprimere un ranking di preferenza   |
| 17 | Raccomandazioni chiave facilmente identificabili  |   | √ |   |
| 18 | Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG   |   |   |   |
| 19 | Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica   |   | √ | Presenti per alcuni quesiti (oltre ai quesiti GRADE)  |
| 20 | Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG  |   |   |   |
| 21 | Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG  |   | √ | Attraverso il progetto RIGHT  |
| 22 | Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG   |   | √ |   |
| 23 | Conflitto di interesse registrato e disponibile   |   | √ | Disponibile   |

Il confronto delle LG di associazioni scientifiche europee e internazionali mostra inoltre il buon grado di aderenza agli standard delle LG AIOM, seconda solo alle attuali LG ASCO, radicalmente cambiate negli ultimi 2 anni.

Tabella 3. Confronto tra le Linee Guida AIOM ed altre Linee Guida internazionali

|    | AIOM  | ECCO | ESMO | ASCO | NCCN |
|----|---|------|------|------|------|
| 1  | Obiettivo generale della LG chiaramente espresso  | √    | √    | √    | NA   |
| 2  | Quesiti clinici chiaramente definiti  | √    | √    | √    | NA   |
| 3  | Popolazione (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) a cui si riferisce la LG chiaramente espressa                                      | √    | NR   | NR   | √    |
| 4  | Panel costituiti da tutte le figure professionali rilevanti   | √&   | NR   | √    | √    |
| 5  | La visione o le preferenze della popolazione target (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) inclusa                                    | √&   | NR   | NR   | √    |
| 6  | Utilizzatori finali (pazienti, medici, altri stakeholders, etc.) della LG chiaramente esplicitati   | √    | NR   | NR   | √    |
| 7  | Metodi sistematici per l'identificazione delle evidenze disponibili   | √    | NR   | NR   | √    |
| 8  | Criteri espliciti per selezionare le evidenze   | √    | NR   | NR   | √    |
| 9  | Descrizione dei punti di forza e delle limitazioni del corpo delle evidenze valutati secondo standard metodologici (qualità delle evidenze) | √    | NR   | NO   | √    |
| 10 | Chiara descrizione del metodo per formulare la raccomandazione  | √    | √    | √    | √    |
| 11 | Benefici e danni considerati nella formulazione della raccomandazione   | √    | NR   | √    | √    |
| 12 | Link espliciti tra raccomandazioni ed evidenza a supporto   | √    | NR   | √    | √    |
| 13 | LG riviste da esperti esterni prima della pubblicazione   | √    | NR   | NR   | √    |
| 14 | Procedure di aggiornamento continuo   | √    | √    | √    | √    |
| 15 | Raccomandazioni specifiche e non ambigue  | √    | √    | √    | √    |
| 16 | Opzioni differenti per il trattamento della condizione in oggetto prese in considerazione   | √    | √    | √    | √    |
| 17 | Raccomandazioni chiave facilmente identificabili  | √    | √    | √    | √    |
| 18 | Descrizione della facilità/difficoltà di implementazione della LG   | NR   | NR   | NR   | √    |

|    |   |    |    |    |    |    |
|----|---|----|----|----|----|----|
| 19 | Esplicitazione di suggerimenti o strumenti per portare le LG dalla ricerca alla pratica | NR | NR | √  | √  | NR |
| 20 | Considerazione dei potenziali costi di applicazione delle LG                            | NR | NR | NR | √  | NR |
| 21 | Criteri di audit e monitoraggio della diffusione e utilizzo della LG                    | √  | NR | √  | √  | NR |
| 22 | Opinione dei finanziatori non influenza il contenuto delle LG                           | √  | NR | NR | NR | NR |
| 23 | Conflitto di interesse registrato e disponibile   | √  | √  | √  | √  | √  |

<sup>8</sup>solo per alcune LG (manca il paziente)

NR: non riportato; NA: non accessibile

## 4. BIBLIOGRAFIA

- 1- Schünemann HJ, Fretheim A, Oxman AD; WHO Advisory Committee on Health Research. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. Health Res Policy Syst. 2006 Nov 21;4:13.
- 2- Haynes BR: Physicians' and patients' choices in evidence based practice. BMJ 2002; 324:1350.
- 3- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, Vist GE, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. BMJ. 2008 May 24;336(7654):1170-3. doi: 10.1136/bmj.39504.506319.80. Review.
- 4- Brunetti M, Shemilt I, Pregno S, Vale L, Oxman AD, Lord J, Sisk J, Ruiz F, Hill S, Guyatt GH, Jaeschke R, Helfand M, Harbour R, Davoli M, Amato L, Liberati A, Schünemann HJ. GRADE guidelines: 10. Considering resource use and rating the quality of economic evidence. J Clin Epidemiol. 2013 Feb;66(2):140-50. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.04.012. Epub 2012 Aug 3.

# METODOLOGIA APPLICATA ALLE LINEE GUIDA AIOM

*Michela Cinquini, Ivan Moschetti, Giovanni Pappagallo*

## 1. SCOPO E CAMPO DI APPLICAZIONE

Il manuale operativo ha la finalità di supportare i Gruppi di Lavoro (WG) nella stesura delle Linee Guida (LG) al fine di allinearne i contenuti, la valutazione delle evidenze scientifiche, la formulazione delle raccomandazioni e degli altri contenuti ritenuti essenziali, compreso l'editing.

Recentemente SIGN (Scottish Intercollegiate Guideline Network) ha adottato gli elementi del GRADE (Grading Recommendations Assessment Development and Evaluation) Working Group per la valutazione delle evidenze. Una indicazione di questo tipo non può far altro che rinforzare il nostro approccio alla produzione di raccomandazioni per la pratica clinica, poiché l'integrazione tra i due sistemi è sempre stata la proposta di questo gruppo metodologico.

Proprio per questo motivo, dal 2016 AIOM ha deciso di abbandonare la valutazione delle evidenze secondo SIGN per concentrarsi su GRADE e affrontare poco alla volta tutti i quesiti clinici rilevanti con quest'ultimo sostituendolo gradualmente a SIGN.

Il documento è suddiviso in due parti: la prima relativa alla metodologia scientifica e la seconda relativa alle istruzioni per l'editing.

## 2. METODOLOGIA SCIENTIFICA

### 2.1. Formulazione del Quesito Clinico

Per la definizione precisa del campo di applicazione è fondamentale una corretta formulazione del quesito che, tendenzialmente, non dovrebbe essere generica ("qual è il ruolo di X nel trattamento della patologia Y"), bensì aderente al PIC(O) ovvero Pazienti, Intervento, Confronto, e (Outcome). Outcome è messo tra parentesi poiché non è sempre spendibile direttamente nel quesito, spesso infatti gli outcome di interesse sono multipli e non risulterebbe intellegibile inserirne una lista al termine del quesito.

Esempio di quesito PIC(O):

- **Nei pazienti con** (*menzionare le specifiche caratteristiche di malattia, stadio, o ecc.*)
- **il trattamento con** (*descrivere l'intervento terapeutico oggetto del quesito*)
- **è suscettibile di impiego in alternativa a** (*descrivere il trattamento altrimenti considerato in alternativa all'intervento in esame*)?
- **(con riferimento agli outcome di beneficio e di danno)** (*elencare i parametri clinico-laboratoristici – misure di effetto, outcome – ritenuti essenziali per la proposta terapeutica*)

Come sopra descritto gli outcome possono essere declinati di seguito al quesito.

La fase di individuazione degli outcome pertinenti al quesito clinico dovrebbe idealmente coinvolgere l'intero gruppo di esperti e non (membri del panel di esperti - MPE) che sono chiamati a formulare la raccomandazione. In questa fase devono essere individuati sia outcome positivi ("benefici") che negativi ("danni").

Nel metodo GRADE, una volta scelti, gli outcome verranno classificati in termini di rilevanza:

- *importanti ed essenziali (indicati come "critici per poter prendere una decisione clinica")*
- *importanti ma non essenziali*
- *non importanti*

Tale metodo suggerisce di effettuare la valutazione della rilevanza degli outcome mediante votazione individuale dei MPE, utilizzando una scala a 9 punti e assegnando l'outcome a una delle tre categorie sopra descritte sulla base del punteggio mediano ottenuto. In base alla categoria nella quale sono stati classificati, gli outcome saranno o meno considerati nella tabella sinottica delle evidenze e successivamente nella formulazione della raccomandazione, secondo i criteri riportati in **Tab.1**.

| <b>Rating<br/>(mediana del voto)</b> | <b>Importanza</b>                           | <b>Incluso in</b>  |
|--------------------------------------|---|--|
| 7 8 9                                | <i>outcome</i> importanti ed essenziali     | tabelle sulla qualità delle prove: SÌ<br>raccomandazione: SÌ |
| 4 5 6                                | <i>outcome</i> importanti ma non essenziali | tabelle sulla qualità delle prove: SÌ<br>raccomandazione: NO |
| 1 2 3                                | <i>outcome</i> non importanti               | tabelle sulla qualità delle prove: NO<br>raccomandazione: NO |

Tab.1: Classificazione degli outcome

## 2.2. Selezione della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### La strategia di ricerca

I MPE che sono chiamati a formulare la raccomandazione dovrebbero avere a disposizione le migliori informazioni disponibili nella letteratura scientifica.

A tal fine, si rende necessario effettuare ricerche sistematiche mirate con lo scopo di individuare tutti gli studi disponibili che hanno affrontato il quesito.

Lo sviluppo di una strategia di ricerca sensibile, riproducibile e che dia risultati gestibili necessita di figure formate *ad hoc*, i bibliometristi.

Una volta ottenuti gli articoli individuati dalla strategia di ricerca il panel deve selezionare le evidenze migliori. Se non ci sono revisioni sistematiche di studi clinici randomizzati (RCTs) pertinenti il quesito si passerà agli studi singoli o alle revisioni sistematiche (RS) di studi osservazionali etc., seguendo in sintesi la nota piramide delle evidenze.

In media, è relativamente più semplice individuare risultati solidi per outcome di efficacia (overall survival, progression-free survival, etc), mentre è meno comune trovare studi adeguatamente dimensionati e con follow-up sufficiente per gli outcome di danno, soprattutto nel lungo periodo. Un suggerimento può essere quello di cercare gli esiti negativi in studi osservazionali o serie di casi o case report, etc. che possono essere disponibili anche per malattie diverse da quella considerata ma legati al trattamento.

La strategia di ricerca viene esplicitata, disponibile (in appendice) a quanti interessati a visionarla e al limite a rilanciarla in futuro nell'ottica di eventuali aggiornamenti. La presenza (e la tracciabilità) di una strategia di ricerca sviluppata specificamente per un quesito o pluri-quesito è un elemento di qualità di una raccomandazione ed è requisito previsto dagli strumenti internazionali (checklist) che misurano la validità di una LG..

Durante il processo di produzione di raccomandazioni, viene quindi effettuata una ricerca bibliografica (esaustiva, sensibile e riproducibile) delle fonti su diversi database medico-scientifici (PubMed, Embase, CENTRAL e database area-specifici).

L'interrogazione di ogni database segue regole specifiche per ciascuno di essi.

In PubMed, ad esempio, le parole chiave vengono cercate prima attraverso il dizionario MESH e poi in "ricerca libera" (utilizzando l'operatore booleano OR per aumentare la sensibilità), avvalendosi dei diversi strumenti messi a disposizione dal database tra cui i filtri per limitare la ricerca (fasce di età, tipo di disegno di studio, tipologia di soggetti inclusi, etc.) (vedi Manuale Strategie di ricerca).

## 2.3. Valutazione critica della letteratura a supporto delle raccomandazioni cliniche

### 2.3.1. La descrizione degli studi per esteso

È auspicabile che ogni studio considerato, essenziale per il supporto a una raccomandazione, venga descritto nel testo in maniera sintetica ma esaustiva.

È consigliato iniziare riportando i risultati principali (effetto netto in misura sia relativa sia assoluta, relativamente ai benefici e ai danni osservati)<sup>1</sup>. Si suggerisce di proseguire descrivendo la metodologia e soprattutto le problematiche relative alla conduzione dello studio valutando in sequenza i possibili bias. Occorre tener presente che ogni errore sistematico (bias) individuato andrebbe in qualche modo relazionato alla sua ripercussione sul risultato, in quanto non tutti i bias contribuiscono in egual misura a rendere i risultati più o meno credibili/affidabili.

Al termine della descrizione dello studio, nel testo e solo per i quesiti vecchi ( con valutazione SIGN), rimarrà il livello di evidenza (1,2,3,4) corredato dal rischio di bias (++,+,-) e indicato se il PICO dello studio è sufficientemente vicino/sovrapponibile o distante rispetto al PICO del quesito di interesse.

Una raccomandazione può essere integrata da commenti e può essere suddivisa in sotto-raccomandazioni dove è possibile specificare meglio altre caratteristiche salienti del paziente, setting, modalità di somministrazione, dose, tempi, monitoraggio effetti collaterali specifici, etc. Ovvero tutto quello che può aiutare il clinico a proporre l'intervento (farmacologico, chirurgico, etc.).

Uno degli obiettivi più importanti delle LG /raccomandazioni è il trasferimento "locale", ossia a livello nazionale o regionale delle evidenze prodotte "around the world".

Da ricordare quando si legge una raccomandazione la cui evidenza è stata valutata con SIGN:

- se le evidenze non provengono da RCT o meta-analisi con basso rischio di bias (1++), oppure da studi epidemiologici osservazionali con basso rischio di bias (2++) nella descrizione dello studio dovrebbero essere riportate le considerazioni metodologiche principali che hanno portato all'abbassamento della qualità delle evidenze ovvero a 1+ o 2+.
- i livelli di evidenza si riferiscono a uno studio specifico, non a gruppi di studi. Di conseguenza, ogni studio descritto e ritenuto rilevante per la raccomandazione ha il livello di evidenza specificato nel testo.
- le stesse referenze essenziali sono riportate nel box dove viene riportata la raccomandazione corredata dalla sua forza.

**Importante:** indipendentemente dal disegno di studio (indicato da: 1 o 2), se il livello di qualità risulta negativo (⊖) **non sarà prodotta alcuna raccomandazione, anche nel caso questa fosse negativa** (es: *l'intervento non deve/non dovrebbe essere somministrato*), poiché con il segno (⊖) si intendono "risultati non affidabili". In altre parole, lo studio è ad alto rischio di bias, quindi i risultati non sono attendibili sia in senso positivo sia negativo, l'incertezza è totale, studi successivi sullo stesso argomento potrebbero confermare o ribaltare completamente risultato e dimensione.

### 2.3.2. Qualità dell'evidenza (SIGN) – da considerare solo per la lettura delle raccomandazioni prodotte fino al 2015

Nell'approccio SIGN, la qualità delle evidenze (singoli studi /revisioni sistematiche / meta-analisi, etc.) a sostegno della raccomandazione veniva valutata tenendo conto sia del disegno dello studio (**Fig.1**) sia di come esso è stato condotto: la minore o maggiore entità del rischio di *bias* associabile a uno studio è indicata rispettivamente con le notazioni (++) (*rischio molto basso*), (+) (*rischio basso*), (⊖), (*rischio elevato*). Il **Livello di Evidenza SIGN (Tab.2)** viene riportato nel testo al termine della descrizione di ciascuno studio ritenuto rilevante e essenziale a sostegno o contro l'esecuzione di uno specifico intervento.

I livelli di evidenza dovranno essere precisati solo per le evidenze (studi) descritti e che sono essenziali per la raccomandazione clinica e che quindi contribuiscono a formare il giudizio della Qualità Globale delle Evidenze SIGN.

La **Qualità Globale delle Evidenze SIGN (Tab.3)** viene quindi riportata con lettere (A, B, C, D) e corrisponde a un giudizio sintetico dei singoli studi, unitamente all'indicazione sulla diretta applicabilità delle evidenze sulla popolazione target della raccomandazione.

Ogni lettera indica in sintesi la "**fiducia**" nell'intero corpo delle evidenze valutate che sostengono la raccomandazione; **NON** riflettono sempre l'importanza clinica della raccomandazione e **NON** sono sinonimo della forza della raccomandazione clinica.

---

<sup>1</sup> descrizione sintetica dei risultati in termini relativi (HR, RR, OR) o assoluti (RD, NNT o mesi guadagnati, ecc.). Se disponibile, riportare la lunghezza del follow-up.

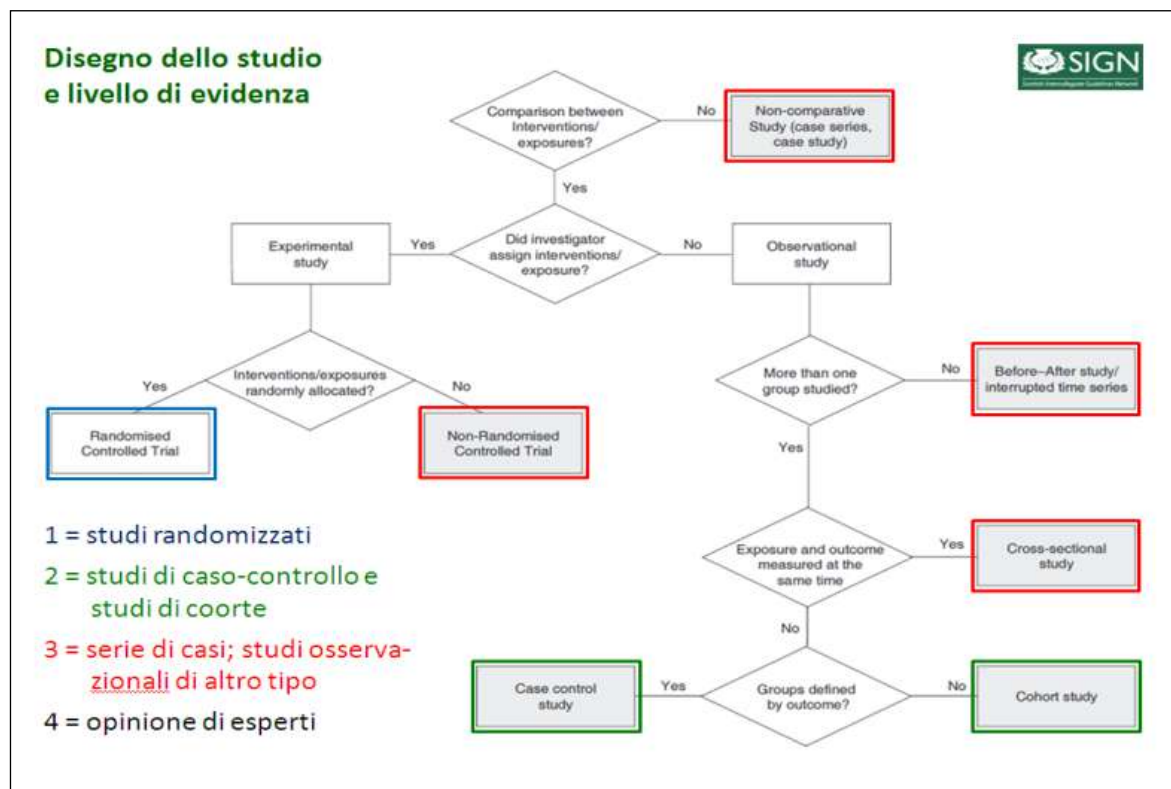


Fig.1

Tab.2: Livelli di Evidenza SIGN

|      |   |
|------|---|
| 1    | Revisioni sistematiche e meta-analisi di RCT o singoli RCT  |
| 1 ++ | Rischio di bias molto basso.  |
| 1 +  | Rischio di bias basso.  |
| 1 -  | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili.  |
| 2    | Revisioni sistematiche e meta-analisi di studi epidemiologici di caso/controllo o di coorte o singoli studi di caso/controllo o di coorte.              |
| 2 ++ | Rischio di bias molto basso, probabilità molto bassa di fattori confondenti, elevata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.         |
| 2 +  | Rischio di bias basso, bassa probabilità presenza fattori di confondimento, moderata probabilità di relazione causale tra intervento e effetto.         |
| 2 -  | Rischio di Bias elevato -> i risultati dello studio non sono affidabili, esiste un elevato rischio che la relazione intervento/effetto non sia causale. |
| 3    | Disegni di studio non analitici come report di casi e serie di casi.  |
| 4    | Expert opinion.   |

Tab.3: Qualità Globale delle Evidenze SIGN -fiducia espressa verso il corpo delle evidenze-

|   |  |
|---|--|
| A | Almeno una meta-analisi o revisione sistematica o RCT valutato 1++ e direttamente applicabile alla popolazione target oppure   |
|   | Il corpo delle evidenze disponibili consiste principalmente in studi valutati 1+ direttamente applicabili alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto |

|          |   |
|----------|---|
| <b>B</b> | Il corpo delle evidenze include studi valutati 2++ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto. |
|          | Evidenze estrapolate da studi valutati 1++ o 1+   |
| <b>C</b> | Il corpo delle evidenze include studi valutati 2+ con risultati applicabili direttamente alla popolazione target e con risultati coerenti per direzione e dimensione dell'effetto.  |
|          | Evidenze estrapolate da studi valutati 2++  |
| <b>D</b> | Evidenze di livello 3 o 4   |
|          | Evidenze estrapolate da studi valutati 2+   |

### 2.3.2.1. Considerazioni sulla “estrapolazione delle evidenze”

Si fa qui riferimento alla trasferibilità dei risultati dallo studio alla popolazione a cui è destinata la raccomandazione. Non sono quindi direttamente trasferibili evidenze con le caratteristiche riportate di seguito

- studi eseguiti su pazienti in prima linea -> raccomandazioni prodotte per la II linea,
- studi eseguiti in setting diversi da quelli dove sarà applicata la raccomandazione,
- popolazione selezionata in base alla positività all'istochimica anziché su esami di analisi molecolare sul tessuto, etc.
- differenze nei dosaggi tra lo studio e la pratica clinica
- differenze di etnia
- etc

Anche nel caso di un'evidenza 1 (studio randomizzato) senza evidenza di bias rilevanti (\*\*), nel caso la popolazione oggetto dello studio non sia sovrapponibile a quella oggetto del quesito clinico, la qualità globale dell'evidenza passerà da **A<sup>2</sup>** a **B<sup>3</sup>**.

## Qualità dell'evidenza (GRADE)

Il GRADE prevede una valutazione della qualità delle evidenze per ogni outcome scelto dal panel come critico o importante. Il sistema inoltre nasce per dare una visione di insieme delle evidenze disponibili (body of evidence), privilegiando le sintesi esaustive e sistematiche della letteratura per rispondere a una singola domanda come le revisioni sistematiche. Le dimensioni che influenzano la qualità del singolo outcome sono riportate di seguito:

- ✓ **Study design** - *errori nella pianificazione e conduzione dello studio*: sono fattori legati strettamente al modo con il quale lo studio è stato condotto e la probabilità che eventuali errori fatti in corso di studio abbiano potuto determinare *bias* nelle stime di efficacia o di occorrenza di effetti avversi; per gli studi randomizzati i principali limiti di questo tipo sono:
  - truffe, errori o insufficiente attenzione alla assegnazione in cieco al braccio di trattamento o di controllo (*allocation concealment*). La lista di distribuzione dei pazienti (allocazione) ai diversi trattamenti deve essere nascosta (*concealed*) bene e il metodo con cui è stata generata la lista casuale di allocazione deve essere adeguato (*selection bias*).
  - mancanza o problemi nella effettiva realizzazione della cecità, specie per outcome soggettivi (*detection bias*, in casi rari *performance bias*)
  - perdita al follow-up di una quota importante di pazienti originariamente inclusi negli studi o perdite al follow-up asimmetriche nei due gruppi (*attrition bias*)
    - esclusione dall'analisi dei soggetti/pazienti persi al follow-up in diversi momenti dello studio (violazione del principio della *intention to treat*)

<sup>2</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, i cui risultati sono direttamente applicabili alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

<sup>3</sup> RCT senza evidenza di rischi di bias, ma con incertezza rispetto alla trasferibilità dei risultati alla popolazione per cui è prodotta la raccomandazione

- interruzioni precoci degli studi a seguito di un eccesso di efficacia o tossicità secondo modalità non previste dal protocollo
    - altri bias outcome specifici: *crossover*.
  - *selective outcome reporting bias*. Probabilità che un outcome sia pubblicato rispetto a un altro dovuta al fatto che il risultato sia positivo (statisticamente significativo). Avere a disposizione il protocollo dello studio può servire da verifica.
- ✓ **Precision** – valuta la *precisione delle stime*:
- i risultati sono imprecisi quando gli studi includono pochi pazienti e/o si verificano pochi eventi producendo così limiti di confidenza della stima della misura di effetto ampi che possono essere compatibili con conclusioni cliniche di segno opposto;
  - nel caso in cui la frequenza dell’evento sia molto bassa, con ampi intervalli di confidenza della stima relativa di effetto e stretti intervalli di confidenza della stima assoluta di effetto, è possibile non abbassare il livello di qualità della prova.
- ✓ **Directness** – valuta la *diretta applicabilità delle evidenze (P.I.C.O.)*
- popolazione, intervento, controllo o outcome indiretti: il quesito per il quale si intende porre la raccomandazione si riferisce a una popolazione, intervento, controllo o outcome diversi da quelli per i quali sono disponibili prove di efficacia in letteratura
  - confronto indiretto: quando non sono disponibili studi che confrontano direttamente l’intervento A con l’intervento B ma solo studi che confrontano A con C e B con C; questi studi permettono un confronto solo indiretto di A con B e quindi la qualità della prova sarà giudicata inferiore
    - **NB** la definizione compiuta del quesito clinico con le dimensioni PICO è molto utile per valutare la trasferibilità più o meno diretta delle prove disponibili; infatti, la *indirectness* dei risultati dipende in larga misura dalla distanza tra gli studi disponibili e il quesito al quale si vuole rispondere
    - Se infatti si affrontano, all’interno della stessa raccomandazione, quesiti che riguardano sottogruppi, il giudizio sulla *indirectness* potrebbe cambiare in funzione di una maggiore o minore focalizzazione del PICO.
- ✓ **Consistency** – valuta la *coerenza dei risultati tra studi differenti eseguiti con il medesimo obiettivo*: questo criterio si applica solamente all’insieme della letteratura disponibile e non al singolo studio; si manifesta come una eterogeneità delle stime di effetto tra gli studi che non trova spiegazione logica (diversità nel tipo di intervento o nella composizione delle popolazioni studiate) e che quindi aumenta l’incertezza sulla reale entità dell’effetto dell’intervento (si applica solo nella valutazione di una revisione sistematica).
- ✓ **Publication bias** – valuta la presenza di **pubblicazione selettiva dei dati**: tendenza secondo cui gli studi pubblicati differiscono sistematicamente dagli studi non pubblicati, i quali è più probabile che riportino risultati statisticamente non significativi o negativi.
- Si suggerisce di considerare e discutere esplicitamente questa possibilità e di esaminare, caso per caso, se in presenza di forte sospetto di tale bias sia opportuno procedere o meno a un *downgrading* della qualità.

Con il metodo GRADE la qualità delle prove viene considerata separatamente per ciascun outcome classificato almeno come “importante”, costruendo tabelle sintetiche dette “*evidence profile o evidence table o ToEs*) che riportano per singolo outcome la qualità delle prove e la sintesi quantitativa degli effetti.

A seconda del disegno di studio considerato la qualità dell’evidenza parte da un certo livello (alta per RCT, molto bassa per studi osservazionali).

In **Tab.4** sono presentati i criteri per l’aumento (*upgrading*) o la diminuzione (*downgrading*) del giudizio di qualità (alta, moderata, bassa, molto bassa) delle prove, il cui significato, comprensivo delle conseguenze interpretative, è sintetizzato in **Tab.5**.



Tab.4: criteri per l'aumento o la diminuzione del giudizio sulla qualità delle prove

| <b>Tipo di prove</b>   | <b>Studio controllato e randomizzato = alta</b>   |
|--|---|
|  | <b>Studio osservazionale = bassa</b>  |
|  | <b>Qualsiasi altro tipo di informazione = molto basso</b>   |
| <b>A. Diminuzione della categoria di attribuzione (es. da "alta" a "moderata")</b> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Limiti gravi (-1 livello) o molto gravi (-2 livelli) nella qualità di conduzione dello studio</li> <li>2. Incoerenza nei risultati tra studi diversi sullo stesso quesito (-1 o -2 livelli)</li> <li>3. Alcune (-1 livello) o importanti (-2 livelli) incertezze circa la diretta trasferibilità dei risultati (<i>directness</i>)</li> <li>4. Imprecisione o dati insufficienti (<i>sparse data</i>) (-1 o -2 livelli)</li> <li>5. Possibilità di pubblicazione selettiva dei dati (<i>publication e reporting bias</i>) (-1 o -2 livelli)</li> </ol>  |
| <b>B. Aumento della categoria di attribuzione (es. da "bassa" a "moderata")</b>    | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Associazione intervento-<i>outcome</i> forte, ovvero con rischio relativo &gt;2 (&lt;0,5), sulla base di prove concordanti provenienti da due o più studi osservazionali, senza alcun fattore di confondimento plausibile (+1 livello)</li> <li>2. Associazione intervento-<i>outcome</i> molto forte, ovvero con rischio relativo &gt;5 (&lt;0,2) (+2 livelli)</li> <li>3. Presenza di un gradiente dose-risposta (+1 livello)</li> <li>4. Tutti i possibili fattori di confondimento che avrebbero potuto alterare le stime di effetto avrebbero ridotto l'effetto che si osserva (+1 livello)</li> </ol> |

Tab.5: Significato e conseguenze dei diversi livelli di qualità delle prove

| <b>Livello certezza</b> | <b>Significato</b>                            | <b>Conseguenza</b>  |
|-------------------------|---|---|
| Alta                    | Alto grado di confidenza nei risultati        | È molto probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato  |
| Moderata                | Discreto grado di confidenza nei risultati    | È probabile che l'effetto vero del trattamento sia simile a quello stimato ma vi è la possibilità che l'effetto sia differente        |
| Bassa                   | I risultati sono poco credibili               | La fiducia nella stima dell'effetto è limitata: l'effetto vero potrebbe essere sostanzialmente differente da quello stimato           |
| Molto bassa             | I dati esaminati sono totalmente inaffidabili | La fiducia nella stima dell'effetto è molto limitata: è probabile che l'effetto vero sia sostanzialmente differente da quello stimato |

A seguire la graduazione della qualità per i singoli outcome importanti si deve formulare il giudizio complessivo di qualità.

Il metodo GRADE suggerisce di procedere considerando soltanto gli outcome essenziali (critici) per la formulazione della raccomandazione relativa al quesito clinico.

Se la qualità è diversa fra i singoli outcome essenziali, il metodo suggerisce la seguente linea di comportamento:

- ✓ se i risultati vanno in direzioni opposte (es. il trattamento oggetto della raccomandazione è di qualità migliore in termini di efficacia ma peggiore per quanto riguarda gli effetti indesiderati), la qualità globale viene attribuita basandosi sulla valutazione peggiore ossia assumendo come più rappresentativo l'outcome critico (essenziale per la proposta clinica) che ha ottenuto la più bassa valutazione di qualità;
- ✓ se i risultati vanno nella stessa direzione per tutti gli outcome (beneficio o danno), viene assunta come qualità globale delle prove la qualità dell'outcome essenziale che da solo basterebbe per formulare compiutamente la raccomandazione. [G. Guyatt et al. / Journal of Clinical Epidemiology 66 (2013) 151e157]

### 2.3.3. Bilancio tra benefici e danni

La direzione della raccomandazione a favore o contro l'uso di un determinato intervento/farmaco/trattamento/comportamento, etc. si dovrebbe basare sul bilancio tra gli effetti positivi (esiti benefici) e negativi (effetti dannosi) di tale intervento.

La decisione sul bilancio tra effetti positivi e effetti negativi deve tenere conto del numero e del peso dei singoli fattori.

Il peso di ciascun effetto positivo o negativo è inoltre influenzato dai seguenti elementi:

- ✓ importanza degli outcome: sebbene solo gli outcome essenziali siano considerati nel processo che porta a formulare la raccomandazione, non è detto che tutti abbiano lo stesso peso. In altre parole, anche all'interno della categoria di outcome essenziali, potrebbe essere utile definire una gerarchia tale da influenzare la proposta terapeutica;
- ✓ rischio di base degli eventi che l'intervento oggetto della raccomandazione dovrebbe essere in grado di ridurre; in generale maggiore è il rischio di base, maggiore è la probabilità che l'intervento considerato dalla raccomandazione abbia un impatto rilevante;
- ✓ entità dell'effetto relativa e assoluta (rilevanza clinico-epidemiologica): in presenza di studi di buona qualità che documentano effetti positivi ampi e rilevanti sul piano clinico o un chiaro prevalere di effetti negativi su quelli positivi, si arriverà più facilmente alla formulazione di raccomandazioni "forti" (a favore o contro l'uso dell'intervento, rispettivamente).

La definizione del rapporto beneficio/danno viene effettuata dal panel mediante votazione formale sulle seguenti alternative:

- ✓ favorevole
- ✓ incerto (a favore o a sfavore dell'intervento)
- ✓ sfavorevole

### 2.3.4. Evidence to Decision Framework (EtD)

Attraverso lo sviluppo dell' EtD framework verranno sintetizzate e riportate le prove rispetto alla priorità del problema, entità degli effetti desiderabili ed indesiderabili, certezza nelle prove, valori e preferenze dei pazienti, bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse economiche, accettabilità, equità e fattibilità degli interventi a confronto.

Scopo principale dell'EtD è quello di informare in modo strutturato e trasparente i panel a prendere delle decisioni e a formulare le raccomandazioni finali.

## 3. Raccomandazioni cliniche<sup>4</sup>

Esprimono l'importanza clinica di un intervento, e dovrebbero quindi essere formulate sulla base del P.I.C.O. del quesito (popolazione, intervento, confronto, outcome). La forza della raccomandazione viene graduata, in base all'importanza clinica, su 4 livelli (**Tab.6**):

Tab.6: Tipi di raccomandazione clinica

| Forza della raccomandazione clinica | Terminologia  | Significato  |
|-------------------------------------|---|--|
| <b>Forte a Favore</b>               | "Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica di prima intenzione" | l'intervento in esame dovrebbe essere considerato tra le opzioni di prima scelta terapeutica (evidenza che i benefici sono prevalenti sui danni) |

<sup>4</sup> A inizio capitolo sarebbe auspicabile che ogni LG inserisca un paragrafo contenente le raccomandazioni chiave

|                               |  |  |
|-------------------------------|--|--|
| <b>Condizionata a Favore</b>  | “Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>può</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica          | l'intervento in esame può essere considerato come opzione di prima intenzione, consapevoli dell'esistenza di alternative ugualmente proponibili (incertezza riguardo alla prevalenza dei benefici sui danni), molto utile una discussione approfondita con il pz allo scopo di chiarire al meglio i valori espressi o meno dalla persona oggetto del trattamento |
| <b>Condizionata a Sfavore</b> | “Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non dovrebbe</b> essere preso in considerazione come opzione terapeutica | l'intervento in esame non dovrebbe essere considerato come opzione di prima intenzione; esso potrebbe comunque essere suscettibile di impiego in casi altamente selezionati e previa completa condivisione con il paziente (incertezza riguardo alla prevalenza dei danni sui benefici)  |
| <b>Forte a Sfavore</b>        | “Nei pazienti con ( <i>criteri di selezione</i> ) l'intervento xxx <b>non deve</b> essere preso in considerazione                              | l'intervento in esame non deve essere in alcun caso preso in considerazione (evidenza affidabile che i danni sono prevalenti sui benefici)   |

La forza della raccomandazione riflette la misura in cui si ritiene che, nella popolazione specifica del quesito clinico, gli effetti benefici derivanti dal seguire la raccomandazione superino gli effetti indesiderati (o viceversa per le raccomandazioni negative).

- ✓ Quando si decide per una raccomandazione “forte” si deve essere certi dei fattori che influenzano la forza della raccomandazione.
  - una raccomandazione “forte” dovrebbe essere riservata a situazioni nelle quali si è molto convinti che la maggioranza dei soggetti che ricevono l'intervento oggetto della raccomandazione ottengono un beneficio.
- ✓ Quando esiste incertezza sul rapporto beneficio/danno, o quando le informazioni rilevanti che influenzano la forza della raccomandazione non sono disponibili o non sono chiare, si dovrebbe optare per una raccomandazione “condizionata”.
  - le raccomandazioni “condizionate” sono quelle per cui gli effetti benefici probabilmente prevalgono sugli effetti dannosi (o viceversa per le raccomandazioni a sfavore) ma c'è ancora una non trascurabile incertezza.
  - una raccomandazione “condizionata” può implicare che si debba valutare attentamente in quali condizioni o a quali pazienti proporre il trattamento, essendo ancora almeno in parte incerto il bilancio beneficio/danno. In presenza di una raccomandazione condizionata, si devono cioè considerare attentamente le condizioni specifiche del paziente e del contesto assistenziale, così come le preferenze e i valori individuali espressi dal malato.

### 3.1. Tabelle sinottiche raccomandazioni cliniche

Le raccomandazioni vengono presentate in tabelle. Nel caso le evidenze a supporto rimangano valutate secondo criteri SIGN, lo sfondo della riga d'intestazione della tabella è verde (**Tab.7**).

Nel caso di evidenze a supporto di raccomandazioni nuove o precedentemente valutate con il metodo SIGN, ma che richiedono degli aggiornamenti, dal 2016 le evidenze a supporto vengono valutate secondo le dimensioni suggerite dal GRADE, senza effettuare tutto il processo formale GRADE (strategia di ricerca, votazioni sull'importanza degli outcome, bilancio beneficio/danno e forza della raccomandazione) e lo sfondo della riga d'intestazione della tabella diverrà arancione (**Tab.8**).

Tab.7: Tabella sinottica di una raccomandazione SIGN

| Qualità dell'evidenza SIGN | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione clinica |
|----------------------------|--|-------------------------------------|
| <b>B</b>                   | Nel paziente oncologico in fase avanzata di malattia, con dolore di diversa etiologia, la somministrazione di FANS e paracetamolo può essere presa in considerazione, per periodi limitati e con attenzione ai possibili effetti collaterali. (3) <sup>5</sup> | <b>Condizionata a favore</b>        |

Tab.8: Tabella sinottica di una raccomandazione dal 2016

| Qualità globale delle evidenze | Raccomandazione clinica  | Forza della raccomandazione clinica |
|--------------------------------|--|-------------------------------------|
| ALTA                           | Nei pazienti affetti da melanoma inoperabile o metastatico (stadio IIIc o IV) in presenza di mutazione BRAF V600, il trattamento con BRAF inibitore + MEK inibitore dovrebbe essere preso in considerazione. | Forte a favore                      |

Tab.9: Tabella sinottica di raccomandazione GRADE

| QUESITO xx: .....   |
|---|
| <b>RACCOMANDAZIONE:</b>   |
| Forza della raccomandazione:  |
| <b>Motivazioni/Commenti al bilancio Beneficio/Danno:</b>  |
| <i>Sono state rilevate le seguenti limitazioni:<br/>Conclusioni per motivare il bilancio beneficio/danno:</i> |
| <b>Implicazioni per le ricerche future:</b>   |
| <b>Certeza delle Prove</b>  |
| La certezza delle prove è stata giudicata ..... per i seguenti motivi:  |
| <b>Certeza globale delle prove: .....</b>   |
| <b>COI:</b>   |

<sup>5</sup> A fianco di ogni raccomandazione è utile inserire la o le referenze che sottendono a tale raccomandazione

## 3.2. GRADE-Adolopment

Qualora esistano già in letteratura Linee Guida di alta qualità rispondenti ai quesiti PICO di interesse per il Panel e sulla base di requisiti di credibilità, stato di aggiornamento, accettabilità e applicabilità al contesto culturale e organizzativo, ogni Panel può decidere se accettare o modificare intere LG o soltanto specifiche raccomandazioni. Come citato nel Manuale Metodologico dell'Istituto Superiore di Sanità (al quale si rimanda <https://snlg.iss.it/?p=176>) e dall'estensione del metodo GRADE (GRADE-ADOLPMENT <http://www.gradeworkinggroup.org>) "Dopo aver valutato la corrispondenza tra quesiti e raccomandazioni disponibili o evidenze emerse da RS si procede con il completamento o la rivalutazione dei giudizi derivati dall'applicazione del GRADE Evidence-to-Decision (EtD) framework. Se la raccomandazione è simile a quella di riferimento la si adotta, altrimenti la si adatta al contesto. L'adozione o l'adattamento di una raccomandazione richiedono spesso aggiornamenti di Revisioni Sistematiche esistenti. Se non sono disponibili evidenze o raccomandazioni, viene sviluppata una nuova raccomandazione, sempre applicando il GRADE EtD framework."

## 4. SISTEMA NAZIONALE LINEE GUIDA

Il 7 maggio 2018 l'Istituto Superiore di sanità ha presentato il nuovo Sistema Nazionale Linee Guida (SNLG), che diventa l'unico punto di accesso per cittadini e operatori sanitari a linee guida di pratica clinica validate dall'Istituto, come previsto dalla Legge 24/2017 sulla responsabilità professionale.

Come riportato nella pagina ufficiale del nuovo SNLG (<https://snlg.iss.it/>) potranno essere inserite Linee Guida che rispettano gli standard metodologici e di stesura.

Il **Centro Nazionale per l'Eccellenza clinica, la Qualità e la Sicurezza delle Cure (CNEC)** sarà il "garante metodologico e indipendente per la valutazione di LG prodotte da terzi e per la produzione di LG di buona qualità, informate dalle migliori evidenze disponibili e rispondenti ai bisogni di salute del Paese sulla base di criteri di rilevanza e impatto clinico, economico e sociale."

Gli standard metodologici a cui si fa riferimento sono:

- ✓ Per il reporting: AGREE reporting scaricabile in italiano al seguente link: <https://www.evidence.it/articoli/pdf/e1000146.pdf>
- ✓ Per la qualità metodologica: AGREE II scaricabile in italiano al seguente link: [https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE\\_II\\_Italian.pdf](https://www.agreetrust.org/wp-content/uploads/2013/06/AGREE_II_Italian.pdf)

L'Istituto Superiore di Sanità ha inoltre prodotto un suo manuale metodologico dove vengono riportate gli elementi di metodologia ritenuti fondamentali per far sì che la Linea Guida venga accettata e rientri nel nuovo SNLG.

In particolare, il CNEC, dopo aver valutato in un primo step il reporting della Linea Guida, passerà alla valutazione metodologica della stessa. Solo le Linee Guida che otterranno globalmente un punteggio  $\geq 70\%$  dello strumento AGREE II e un punteggio  $\geq 0\%$  nelle dimensioni 3 (rigore metodologico) e 6 (indipendenza editoriale) potranno essere accettate.

## 5. CRITICAL APPRAISAL

Di seguito vengono riportati in **Tab.10** e **Tab.11** gli elementi principali che potenzialmente possono influenzare la qualità dei disegni degli studi RCT e osservazionali, rispettivamente. Nella seconda colonna sono riportate le sezioni specifiche dei lavori scientifici dove cercare le informazioni.

*Tab.10: Critical appraisal RCT/Revisioni sistematiche (meta-analisi)*

|   |  |
|---|--|
| <b>RECLUTAMENTO:</b> rappresentatività dei pazienti   |  |
| I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi |
| <b>ALLOCAZIONE:</b> allocazione dei pazienti ai gruppi di trattamento   |  |

|   |   |
|---|---|
| È presente la descrizione di come è stata generata la sequenza di randomizzazione?<br>Viene dichiarato come la sequenza di randomizzazione è stata nascosta?<br>La randomizzazione ha prodotto 2 gruppi bilanciati?   | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi (prime due)<br><br>Cercare nella tabella delle caratteristiche al baseline tra i gruppi o nei risultati.   |
| <b>CONDUZIONE DELLO STUDIO:</b> durante lo svolgimento dello studio i co-interventi sono stati uguali nei 2 o più gruppi?   |   |
| Descrivere se sono emerse differenze nei protocolli seguiti dai 2 gruppi escluso ovviamente l'intervento in oggetto: sbilanciamento di trattamenti addizionali, test o altre misurazioni.   | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi.   |
| <b>FOLLOW-UP:</b> lunghezza accettabile o troppo breve.   |   |
| Pazienti persi al follow-up > 20%, oppure sbilanciamento nei due gruppi. I pz sono stati analizzati nel gruppo in cui erano stati randomizzati -> analisi per intention to treat.<br>Analisi ad interim, chiusura precoce dello studio.   | Cercare le informazioni nei risultati, oppure nella flow-chart proposta dal CONSORT.  |
| <b>MISURAZIONE DEGLI OUTCOME:</b> I pz e valutatori erano in cieco rispetto al trattamento? Le misurazioni (outcome) erano oggettive o soggettive?  |   |
| Le misure soggettive sono più a rischio di essere influenzate dall'assenza di cecità dei valutatori o dei pz.   | Cercare le informazioni nei metodi.<br>NB: In oncologia spesso non viene applicato il double/triple blind perché difficilmente fattibile (effetti collaterali specifici, chirurgia, etc.). Tuttavia, queste problematiche non devono essere una scusante per non mettere in atto tutti gli sforzi possibili per introdurre la cecità per interventi e outcome dove è possibile farlo. |
| <b>Elementi relativi alla valutazione delle revisioni sistematiche con o senza meta-analisi</b>   |   |
| <b>QUALITA' STUDI INCLUSI:</b> la loro validità è stata valutata correttamente?   |   |
| Gli studi inclusi dovrebbero essere stati valutati indipendentemente da due revisori, dovrebbe essere specificato il metodo con cui è stata effettuata un'analisi dei rischi di bias e nella discussione i risultati dovrebbero essere letti alla luce anche della qualità metodologica degli studi inclusi | Cercare le informazioni nella sezione dei metodi per capire gli strumenti di valutazione, nella sezione dei risultati per ottenere un quadro generale (o in tabelle) della valutazione di qualità e nella sezione della discussione.  |
| <b>SINTESI DEI RISULTATI:</b> Sono stati utilizzati metodi appropriati per la sintesi dei risultati (tabelle, forest plot..)?   |   |
| Se la revisione sistematica si conclude con una meta-analisi, i risultati dovrebbero essere presentati come un "forest plot" (figura tipica delle meta-analisi)   | Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure  |
| <b>ETERogeneità DEI RISULTATI:</b> I risultati degli studi sono simili tra loro?  |   |
| Idealmente, i risultati dei differenti studi inclusi dovrebbero essere simili od omogenei. Se esiste eterogeneità gli autori dovrebbero specificare i metodi con cui è stata analizzata ed esplorata  | Cercare le informazioni nella sezione dei risultati, in particolare nelle figure (Q-test, I <sup>2</sup> ), o nel testo (analisi per sottogruppi, analisi di sensibilità, meta-regressioni)   |

Tab.11: Critical appraisal studi osservazionali (coorte, caso-controllo)

| STUDI DI COORTE   | STUDI CASO-CONTROLLO |
|---|----------------------|
| I soggetti inclusi sono rappresentativi della popolazione target (popolazione a cui si riferisce la raccomandazione)? |                      |

|   |   |
|---|---|
| Cercare le informazioni nella sezione dei metodi  |   |
| <b>RECLUTAMENTO</b>   |   |
| Confrontabilità delle popolazioni (unica differenza = fattore di rischio oggetto di studio)   | I Casi e i Controlli sono ricavati da popolazioni confrontabili<br>Medesimi criteri di esclusione per i Casi e per i Controlli  |
| <b>MANTENIMENTO</b>   |   |
| Adeguatezza percentuale di soggetti accettanti / soggetti invitati  | Non differenza tra la percentuale di Casi e di Controlli rispetto ai soggetti eleggibili  |
| <b>MISURAZIONE</b>  |   |
| Affidabilità della rilevazione del fattore di rischio<br>Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione dell'outcome di interesse clinico (in cieco rispetto al fattore di rischio)                     | Standardizzazione e affidabilità nella rilevazione del fattore di esposizione<br>(in cieco rispetto al fattore di esposizione)  |
| <b>FOLLOW-UP</b>  |   |
| Contenimento dei drop-out   |   |
| <b>CONFONDIMENTO</b>  |   |
| Identificazione dei possibili fattori di confondimento<br><br>Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato | Identificazione dei possibili fattori di confondimento<br><br>Fare le opportune considerazioni rispetto a come il fattore di confondimento può influire sulla dimensione e direzione dell'effetto osservato |
| <b>ASSOCIAZIONE</b>   |   |
| Probabile nesso di causalità  | Probabile nesso di causalità  |

Per approfondimenti in merito suggeriamo di fare riferimento alle seguenti scale o checklist formali:

**AMSTAR:** a measurement tool to assess the methodological quality of **systematic reviews**, 2007 Shea et al. Si tratta di uno strumento di 11 items validati per misurare la qualità metodologica di una revisione sistematica.

**PRISMA:** Preferred Reporting Items for **Systematic Reviews and Meta-Analyses**: 2009 Moher et al. Si tratta di una checklist con 27 items nata per supportare gli autori nel reporting di una revisione sistematica ma può essere anche utilizzata come guida per fare un critical appraisal di una meta-analisi.

**CONSORT 2010:** Explanation and Elaboration: updated guidelines for reporting parallel group **randomised trials**, 2010 David Moher, et al. Si tratta di uno strumento utile a valutare la qualità del reporting di RCT, sono disponibili varianti di questo strumento per interventi non farmacologici e studi di non-inferiorità.

**RISK OF BIAS: per la valutazione del rischio di bias in studi randomizzati e controllati.** Disponibile sul sito della Cochrane Collaboration al seguente link: <http://handbook.cochrane.org>.

**NEWCASTLE-OTTAWA SCALE:** per la valutazione delle evidenze derivanti da studi osservazionali (di coorte, caso-controllo, cross-sectional). Disponibile al link: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp).

**STROBE:** linee guida per il reporting di studi osservazionali

**STARD:** linee guida per il reporting di studi di accuratezza diagnostica

**QUADAS-2:** per la valutazione delle revisioni sistematiche di accuratezza diagnostica

**EQUATOR network:** Per quanto riguarda la valutazione metodologica di disegni di studio diversi da RCT/ revisioni sistematiche di RCT suggeriamo di fare riferimento al sito <http://www.equator-network.org>. Il progetto raccoglie diversi strumenti per valutare la qualità del reporting dei diversi disegni di studio.

## 6. Voci bibliografiche

Le voci bibliografiche andranno inserite alla fine del capitolo (dopo gli algoritmi). Resta a discrezione del gruppo scegliere se numerarle in maniera progressiva (esempio: da 1 a N.) o se numerarle suddividendole per paragrafi ripartendo da 1 nella numerazione (esempio: Capitolo 1: dal n.1 al n.22; Capitolo 2 dal n. 1 al n. 13, ecc.)

È preferibile utilizzare il metodo “Vancouver” (quello utilizzato da Pubmed) vedi esempio riportato di seguito.

Link: <https://subjects.library.manchester.ac.uk/referencing/referencing-vancouver>

***Esempio***

Bracarda S, Porta C, Boni C, Santoro A, Mucciarini C, Pazzola A, Cortesi E, Gasparro D, Labianca R, Di Costanzo F, Falcone A, Cinquini M, Caserta C, Paglino C, De Angelis V. Could interferon still play a role in metastatic renal cell carcinoma? A randomized study of two schedules of sorafenib plus interferon-alpha 2a (RAPSODY). Eur Urol. 2013 Feb;63(2):254-61. doi: 10.1016/j.eururo.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23. PubMed PMID: 22964169.





## **Appendice 4: Commenti revisori esterni**



| <b>NOME REVISORE</b> | <b>REVISIONE PROPOSTA</b>   | <b>OPINIONE DEL PANEL<br/>DEGLI ESTENSORI</b>  |
|----------------------|---|--|
| Antonio Macrì        | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Modifiche stilistiche ed editoriali</li> <li>b) Implementazione dati dello studio SOC-1</li> <li>c) Implementazione dati dello studio GASTRIPEC</li> <li>d) Modifica formulazione Q16</li> <li>e) Aggiungere nel capitolo delle cure palliative ruolo di HIPEC e PIPAC su ascite</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Revisione accettata</li> <li>b) Revisione accettata ed apportate modifiche</li> <li>c) Revisione accettata ed apportate modifiche</li> <li>d) Revisione accettata</li> <li>e) Revisione non accettata poichè vi sarà un capitolo specifico nella prossima versione delle LG</li> </ul> |



## **Appendice 5: Conflitti di interesse**





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome CARMINE

Cognome PINTO

Qualifica Direttore UOC di Oncologia Medica

Ente di appartenenza AUSL-IRCCS di Reggio Emilia

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

*nessuna*

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

*nessuna*

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

*nessuna*

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: *nessuna*

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

*nessuna*

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

*Contributo per progetti di ricerca da BMS, Bayer, Lilly, Daiichi Sankyo*

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede



Dott. Carmine Pinto

Data 03/12/2020



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... ANGELO  
Cognome..... DAMATO  
Qualifica..... MEDICO CHIRURGO  
Ente di appartenenza..... AUSL - IRCCS DI REGGIO EMILIA

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);  
.....  
.....  
.....
- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.  
.....  
.....  
.....
- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....  
*Deegeh*  
*Grant* 4. 1. 2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **FAUSTO**  
Cognome..... **PETRELLI**  
Qualifica..... **ONCOLOGO**  
Ente di appartenenza..... **ASST RENOVARO OVEST**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria  
.....  
.....

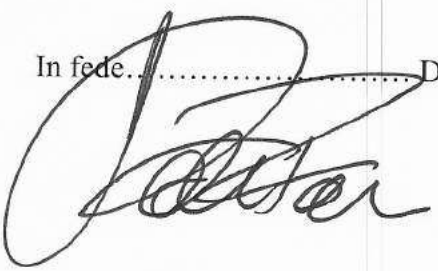
- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data..... 30/5/22  




## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Luca

Cognome Ansaloni

Qualifica Dirigente Medico Responsabile di Unità Operativa Complessa

Ente di appartenenza Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo Pavia

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

Nessuna.....  
.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

Nessuna.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Nessuno.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

Nessuna.....

.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

Nessuna.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno.....

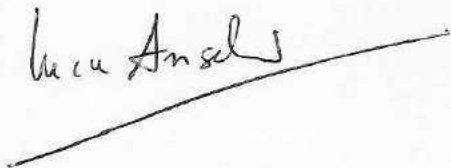
.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 4.1.2021





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Marcello.....

Cognome...Deraco.....

Qualifica...Responsabile SS Tumori Peritoneali.....

Ente di appartenenza...Fondazione IRCCS Istituto Nazionale dei Tumori Milano.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 

.....Data.....08.02.2021.....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome Michele

Cognome.....De Simone.....

Qualifica.....Responsabile progetto HIPEC.....

Ente di appartenenza.....Istituto di Candiolo – FPO - IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....NO.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....NO.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....NO.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....

.....

.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....

.....NO.....

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....NO.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....NO.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....

Data.....04-02-2021.....

Michele De Simone



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....MARIA .....

Cognome... DI BARTOLOMEO

Qualifica.....DIRIGENTE MEDICO RESPONSABILE DI STRUTTURA SEMPLICE

Ente di appartenenza...FONDAZIONE IRCCS ISTITUTO NAZIONALE TUMORI MILANO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

...NO.....

.....

.....

...

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO.....

.....

.....

...

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Lilly spa, BMS, MSD, Servier, Mylan Italy

.....



Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome

dell'industria:.....NO.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....

.....

.....

....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

LILLY spa Grant

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....

.....

.....

.....

....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....

.....

....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Mauro Bellini Data 8/01/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANNA.....

Cognome FAGOTTI.....

Qualifica Professore Associato, Direttore UOC Carcinoma Ovarico.....

Ente di appartenenza Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

✓ Johnson & Johnson SpA

✓ Astrazeneca

✓ PharmaMar S.A.

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

- Studio cofinanziato NUVOLA 2020 - 2021

.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....

.....

.....

.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....

.....

.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data 01/04/2021.....





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...Andrea.....

Cognome...LAGHI.....

Qualifica...Professore Ordinario Radiologia.....

Ente di appartenenza...Sapienza – Università di Roma, Facoltà di Medicina e Psicologia, Dip.to di Scienze Medico Chirurgiche e Medicina Traslazionale

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

Bracco, GE Healthcare, Guerbet,

Bayer.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica,

.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...25.10.2021..





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome...ANTONIO

Cognome...SOMMARIVA

Qualifica...Dirigente Medico.

Ente di appartenenza...Istituto Oncologico Veneto IOV-IRCCS Padova

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**Nessuna**

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**Nessuna**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**Nessuno**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

**Nessuno**

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

**Nessuno**

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

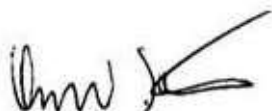
**Nessuno**

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

Nessuno

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

A handwritten signature in black ink, appearing to be 'L. M. J.', written in a cursive style.

In fede

Data 27 Settembre 2'21



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... GIAN FRANCO  
Cognome..... ZANNONI  
Qualifica..... PROFESSORE ASSOCIATO DIRIGENTE II LIVELLO  
Ente di appartenenza..... UNIVERSITA' CATTOLICA DEL SACRO CUORE

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

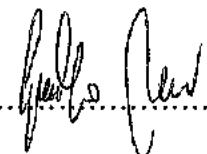
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data.....  
 1/3/2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome... MASSIMO  
Cognome... AGLIETTA  
Qualifica... PROF. ORDINARIO UNIV. TORINO - DIRETT. ONCOLOGIA MEDICA  
Ente di appartenenza... UNIV. DI TORINO c/o FPO-IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:..... Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

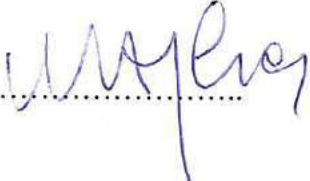
.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 07/10/2021 ... Data... 



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... **CARLO ANTONIO**  
Cognome..... **BARONE**  
Qualifica..... **PROFESSORE ORDINARIO (fuori ruolo) DI ONCOLOGIA MEDICA**  
Ente di appartenenza..... **POLICLINICO UNIVERSITARIO A. GEMELLI**

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

**No**

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

**No**

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

**No**

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

*NO*  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

*PARTECIPAZIONE A CONGRESSI: Merck-Italia, Daiichi Sankyo-Italia*  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede *Luca A. Baroni* Data *8 gennaio 2021*



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome..... CARLO AUBERTO  
Cognome..... TONDINI  
Qualifica..... DIRETTORE ONCOLOGIA MEDICA  
Ente di appartenenza..... ASST. PAPA GIOVANNI XXIII BERGAMO

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

..... nessuno  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

..... no  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

..... AMGEN  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: Men Jho

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

no

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

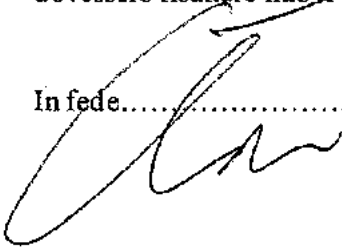
no

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

men Jho

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.



In fede ..... Data .....

5-11-2021



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Antonio.....

Cognome.....Macrì.....

Qualifica...Professore Ordinario di Chirurgia Generale.....

Ente di appartenenza.....Università degli Studi di Messina.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....

.....

.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....

.....

.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....NO.....

.....

.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:







## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....DAVIDE.....  
Cognome.....BELLINI.....  
Qualifica.....MEDICO RADIOLOGO.....  
Ente di appartenenza.....SAPIENZA UNIVERSITA DI ROMA, ICOT LATINA.....

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....NO.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....NO.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.  
...Consulente Alfa Sigma, Luglio 2019.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....NO.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....NO.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede... 

Data.....26/05/21.....



**Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi**

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Michela.....

Cognome.....Cinquini.....

Qualifica.....Biostatistico.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
 .....  
 .....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
 .....  
 .....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
 .....  
 .....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....  
.....

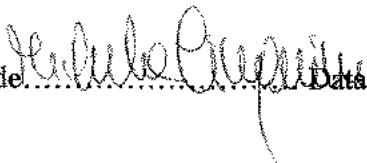
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.....Data...07/01/2020..





### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Ivan.....

Cognome.....Moschetti.....

Qualifica.....Medico di Medicina Generale.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale , in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

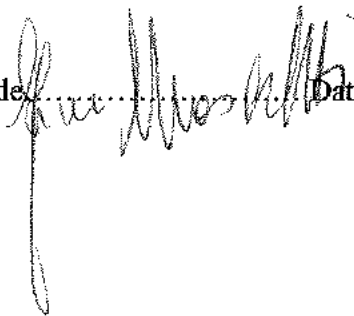
Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede..... Data...07/01/2020..





## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome.....Veronica Andrea.....

Cognome.....Fittipaldo.....

Qualifica.....Information Specialist.....

Ente di appartenenza Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri IRCCS

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

.....  
.....  
.....

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

.....  
.....  
.....

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

.....  
.....  
.....

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:



Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede.  Data...07/01/2020..



### Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome ANTONINO GARMELO

Cognome TRALONZO

Qualifica MEDICO SPECIALIZZANDO ONCOLOGIA MEDICA/METODOLOGO

Ente di appartenenza UNIVERSITA' DI PAVIA / ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica:

Nome dell'industria: .....

Tipo di azione: ..... Numero di azioni: .....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

... NO .....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

... NO .....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

... NESSUNO .....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre *che* si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede. *Antoine C. Trif* Data. 6/9/21 .....



## Dichiarazione Pubblica sul conflitto di interessi

allegato al Regolamento per dichiarazione e regolamentazione degli eventuali conflitti di interessi (app. CD 26/10/17)

Nome MARTA  
Cognome MONTEFORTE  
Qualifica RICERCATRICE / STATISTICA  
Ente di appartenenza ISTITUTO MARIO NEGRI

Impiego dell'industria farmaceutica nel corso degli ultimi cinque anni: tutte le attività svolte (direttamente o indirettamente) per ditte farmaceutiche (o per loro conto; in questo caso, specificare il proprio ruolo e le attività svolte e indicare, il nome del prodotto e la natura del lavoro svolto), sia che tali attività abbiano comportato o meno remunerazione regolare o occasionale, in denaro oppure in natura, fra le quali:

- partecipazione al processo decisionale interno di una ditta farmaceutica (p. es. partecipazione al consiglio di amministrazione, direzione esecutiva o non esecutiva);

NO

- appartenenza permanente o temporanea al personale di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica. Altre attività svolte all'interno di una ditta farmaceutica (p. es. tirocinio) sono egualmente soggette a dichiarazione.

NO

- lavoro di consulenza o di altro genere, appaltato da ditte farmaceutiche.

NO

Interessi finanziari nel capitale di un'industria farmaceutica: NO

Nome dell'industria:.....

Tipo di azione:.....Numero di azioni:.....

.....  
.....  
.....

Altri rapporti con l'industria farmaceutica: ogni tipo di assistenza e sostegno ricevuto dall'industria durante i precedenti 2 anni, comprendente o meno i benefici pecuniari o materiali, diretti o indiretti, del tipo:

- borse di studio o di ricerca istituite dall'industria

NO.....  
.....  
.....

- fellowship o sponsorizzazioni sovvenzionate dall'industria farmaceutica.

NO.....  
.....  
.....  
.....

Altri interessi o fatti si stimino debbano essere portati a conoscenza, ivi compresi elementi relativi ai componenti del nucleo familiare sono: il coniuge, il(la) compagno(a) e i figli a carico che vivono sotto lo stesso tetto dell'interessato. Non è necessario menzionare il nome di tali persone:

NO.....  
.....  
.....

Il sottoscritto dichiara di non detenere, a sua conoscenza, altri interessi diretti o indiretti nell'industria farmaceutica oltre a quelli summenzionati.

Dichiara inoltre che si impegna a presentare una nuova dichiarazione pubblica di interessi qualora dovessero risultare nuovi o ulteriori interessi, tali da dover essere portati a conoscenza.

In fede Paolo Lauroforte Data 07/09/2021



Io sottoscritto, dott. Giordano Beretta, Presidente e Legale Rappresentante di AIOM Associazione Italiana di Oncologia Medica

**dichiaro**

che tutte le raccomandazioni cliniche della Linea Guida sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Inoltre

**dichiaro**

- di non presentare né pubblicare la LG in tutto o in parte, con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete);
- di fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

In fede

Dott. Giordano Beretta  
Presidente AIOM