

DELIBERAZIONE DEL DIRETTORE GENERALE

n°**1419**... del**19 LUG. 2018**.....

OGGETTO: Autorizzazione Studio retrospettivo osservazionale: Sopravvivenza dei pazienti con tumori avanzati trattati con perfusioni distrettuali del torace, addome, fegato, pelvi, pelvi e arto inferiore con intenti palliativi"

Promotore: UOC Chirurgia e Diagnostica Endoscopica

Sper.: Prof. Stefano Guadagni

Il DIRETTORE GENERALE Dott. Rinaldo Tordera, nominato con atto di Giunta Regionale n. 152 del 10.3.16, su conforme istruttoria e proposta dell'ufficio competente in data 10.7.18, adotta la presente deliberazione.

PREMESSO che:

il promotore Endo@AQ, UOC Chirurgia e Diagnostica Endoscopica, con lettera di intenti datata 2.7.18, ha chiesto l'autorizzazione a condurre lo Studio retrospettivo osservazionale: Sopravvivenza dei pazienti con tumori avanzati trattati con perfusioni distrettuali del torace, addome, fegato, pelvi, pelvi e arto inferiore con intenti palliativi", che sarà condotto dallo Sperimentatore Prof. Stefano Guadagni, c/o il P.O. di L'Aquila;

CONSIDERATO che:

-il Comitato Etico per le Province di L'Aquila e Teramo con verbale n. 10/CE/18 del 5.7.18, allegato al presente atto per estratto, ha approvato il suddetto studio;

-lo studio è di natura no profit;

RITENUTO di dover recepire il parere del Comitato Etico e di autorizzare lo studio secondo quanto previsto nella convenzione allegata;

Per tutto quanto sopra esposto:

DELIBERA

1. le motivazioni esposte in narrativa si intendono integralmente trascritte nel presente dispositivo:



2. di autorizzare lo sperimentatore Dr. Stefano Guadagni a condurre lo "Studio retrospettivo osservazionale: Sopravvivenza dei pazienti con tumori avanzati trattati con perfusioni distrettuali del torace, addome, fegato, pelvi, pelvi e arto inferiore con intenti palliativi", c/o il P.O. di L'Aquila;
4. di dare immediata eseguibilità al presente atto, in relazione all'effettiva urgenza;
5. di trasmettere copia della presente deliberazione alla Direzione Sanitaria Aziendale, alla Segreteria Amministrativa del Comitato Etico, alla Direzione Sanitaria del P.O. di L'Aquila e all'UOC interessata, per gli adempimenti di rispettiva competenza.



Si attesta che il presente provvedimento è stato proposto previa istruttoria della Direzione Sanitaria Aziendale, ai sensi del capo 2) della Legge 07.08.1990 n° 241 e s.m.i.

Avezzano, li 10/7/2018

IL SEGRETARIO DEL COMITATO ETICO

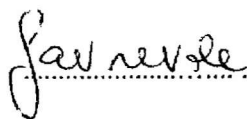
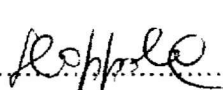
IL DIRETTORE
AZIENDALE

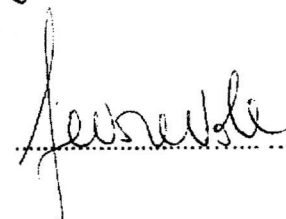
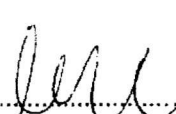
SANITARIO


(DR. SSA MARIVERA DE ROSA)


(DR. SSA MARIA TERESA COLIZZA)

In relazione all'art. 3 comma 7 del Decreto Legislativo 30.12.1992 n° 502, come sostituito dall'art. 4 punto e) del Decreto Legislativo 07.12.1993 n° 517 e come ulteriormente modificato dall'art. 3 del D. L.vo 19.06.1999, n° 229, esprime parere:

 IL DIRETTORE AMMINISTRATIVO 
(Dr. ssa Laura Coppola)

 IL DIRETTORE SANITARIO 
(Dott. ssa Maria Teresa Colizza)

IL DIRETTORE GENERALE
(Dott. Rinaldo Tordera)


.....



REGIONE ABRUZZO
A.S.L. 1 - Avezzano - Sulmona - L'Aquila
sede legale: Via Saragat – 67100 - L'AQUILA
P.I. e C.F. n° 01792410662

COMITATO ETICO
per le Province di L'Aquila e Teramo

e-mail:comitatoetico@asl1abruzzo.it

ESTRATTO VERBALE – n° 10/CE/2018

Studio retrospettivo osservazionale: Sopravvivenza dei pazienti con tumori avanzati trattati con perfusioni distrettuali del torace, addome, fegato, pelvi, pelvi e arto inferiore con intenti palliativi”

Promotore: UOC Chirurgia e Diagnostica Endoscopica

Sper.: Prof. Stefano Guadagni

In data 5/7/2018, alle ore 15,00, presso la sede del Comitato Etico – Via Vetoio L'Aquila, si è riunito il Comitato Etico per le Province di L'Aquila e Teramo, costituito con deliberazione del Direttore Generale della ASL Avezzano/Sulmona/L'Aquila n. 1808 del 10/12/2013.

Componenti presenti:

	Componenti		Presente	Assente
1	Dr. Gianlorenzo Piccioli	Magistrato	P	
2	Prof. Claudio Ferri	Clinico		A
3	Prof. Marco Valenti	Biostatistico	P	
4	Dott. Domenico Parise	Ex-officio – Sostituto permanente Direttore Sanitario Aziendale	P	
5	Dr. Maurizio Paoloni	Clinico		A
6	Prof. Marco Carmignani	Farmacologo	P	
7	Prof.ssa Elvira D'Alessandro	Esperto in genetica	P	
8	Dr. Goffredo Del Rosso	Clinico	P	
9	Dr. Mario Di Pietro	Pediatra		A
10	Prof. Antonio Barile	Esperto diagnostica per immagini	P	
11	Dr. Roberto Berrettoni	Esperto in dispositivi medici		A
12	Dr.ssa Esther Liberatore	Farmacista ex officio	P	
13	Dr.ssa Patrizia Masciovecchio	Medico Legale		A
14	Ing. Fabrizio Andreassi	Ingegnere Clinico	P	
15	Dr. Carmine Orlandi	Esperto Nutrizione		A
16	Dr. Luciano Lipa	M.M.G.	P	
17	Dr. Giovanni Muttilli	Rappresentante Professioni Sanitarie	P	
18)	Rag. Eleonora Corona	Rappresentante volontariato e dell'Associazionismo di tutela dei pazienti	P	
	Dr. Carlo Di Stanislao	Segretario Tecnico-Scientifico	P	

12
12
12

	Dr.ssa Marivera De Rosa	Segretario Amministrativo VERBALIZZANTE	P	
--	-------------------------	--	---	--

Il Comitato Etico è composto da n. 18 membri.

Sono presenti n. 12 Componenti.

Sono assenti n. 6 Componenti.

Constatata la regolarità della convocazione e la presenza del numero legale, il Presidente dichiara aperta la seduta.

...OMISSIS...

Studio retrospettivo osservazionale: Sopravvivenza dei pazienti con tumori avanzati trattati con perfusioni distrettuali del torace, addome, fegato, pelvi, pelvi e arto inferiore con intenti palliativi"

Promotore: UOC Chirurgia e Diagnostica Endoscopica

Sper.: Prof. Stefano Guadagni

Relazione il Prof. ...OMISSIS...

Lo studio è volto a valutare la sopravvivenza, complessiva e stratificata per numerose variabili, di pazienti con cancri avanzati, in progressione con i trattamenti standard di chemioterapia e radioterapia, trattati con finalità di palliazione attraverso un approccio multidisciplinare, comprendente la chemioterapia locoregionale di distretti corporei ed organi.

Il Comitato, sentita la relazione, esaminata la documentazione presentata, all'unanimità approva lo studio.

...OMISSIS...

IL SEGRETARIO DEL COMITATO ETICO
(Dr.ssa Marivera De Rosa)

Protocollo studio osservazionale retrospettivo: Sopravvivenza dei pazienti con tumori avanzati trattati con perfusioni distrettuali del Torace, Addome, Fegato, Pelvi, Pelvi ed Arto inferiore con intenti palliativi.

Razionale e basi concettuali dello Studio.

Il razionale di questo studio si basa sulle seguenti pubblicazioni:

- 1. Basi scientifiche e tecnologiche per la definizione di linee-guida in ambito clinico per le Terapie Loco-regionali in Oncologia (ISBN:88-901710-8-1). Progetto Strategico Oncologia, CNR-MIUR, 2005.**
- 2. Fondazione a partecipazione statale “Alleanza contro il cancro” (ISBN 978-88-903631-5-3). Basi scientifiche e tecnologiche per la definizione di linee guida di Terapie Loco-regionali Integrate (TLRI) nelle patologie oncologiche. 2010.**

I pazienti con tumori solidi maligni, localmente avanzati o recidivi, anche se confinati ad una singola regione, hanno prognosi alquanto negativa, con sopravvivenza mediana attorno agli 8 mesi.

La scelta terapeutica in questi pazienti rimane controversa, considerando che spesso il tumore infiltrava organi vitali, rendendo impossibile una resezione chirurgica con intenti curativi. I trattamenti convenzionali sono rappresentati dalla chemioterapia sistemica endovenosa, dalla radioterapia e da interventi chirurgici palliativi. Tali modalità terapeutiche ottengono spesso risultati clinici insoddisfacenti con scarso miglioramento della qualità della vita. Talora, le scadenti condizioni generali presenti nella maggior parte di questi pazienti rendono improponibile ogni forma di trattamento.

Al fine di migliorare i risultati clinici, da molti anni la ricerca ha valutato modalità terapeutiche alternative, tra queste sono state proposte e studiate alcune tecniche di chemioterapia loco-regionale. In questo capitolo rientrano le perfusioni oncologiche distrettuali realizzate con la tecnica del blocco del flusso ematico (stop flow).

Alcuni cenni storici sono essenziali per un corretto inquadramento dell'argomento. Già nel 1958, negli USA, Creech e coll. (1) pubblicarono una tecnica di perfusione in cui il flusso sanguigno di alcune regioni corporee veniva bloccato, con parziale isolamento del distretto perfuso. In particolare,

l'aorta e la vena cava inferiore venivano occluse estrinsecamente e perfuse con particolari cannule. La circolazione ematica periferica veniva limitata dal posizionamento di fasce pneumatiche alla radice degli arti. Nel 1960, Watkins e coll. (2) descrissero una tecnica di perfusione molto simile in cui però veniva realizzata una occlusione endovascolare aorto-cavale, utilizzando cateteri dotati di palloncini gonfiabili. Nel 1987, Wile e Smolin (3) hanno pubblicato uno studio sul trattamento delle neoplasie pelviche refrattarie mediante perfusione pelvica ipertemica. Nel 1994, Aigner e Kaevel (4) hanno proposto una tecnica, che denominarono "stop-flow", in cui sia l'occlusione dei grossi vasi che la perfusione venivano eseguite utilizzando solamente due cateteri a palloncino introdotti chirurgicamente attraverso i vasi femorali. Una tecnica simile, basata sull'uso di cateteri ad introduzione percutanea, è stata successivamente messa a punto da Thompson e coll. (5).

E' necessario specificare che durante la perfusione addominale, pelvica o delle estremità, si determinano delle variazioni nel microcircolo periferico con conseguente ipossiemia ed acidosi dei tessuti. Al contrario, durante la perfusione del torace le variazioni del microcircolo sono caratterizzate da un incremento della pressione e dell'ossigenazione sanguigna.

Nonostante siano stati riportati risultati incoraggianti sia in termini di fattibilità che di azione terapeutica, la scarsità di trias clinici e l'eterogeneità delle casistiche, non hanno permesso di attribuire un ruolo preciso alla perfusione con tecnica "stop flow" nel trattamento delle neoplasie localmente avanzate. In particolare, va precisato che non esistono studi di fase III.

Descrizione della tecnica

Le perfusioni realizzate con la tecnica del blocco del flusso ematico, denominate "stop flow", possono riguardare molteplici distretti corporei ed organi. Nella presente trattazione vengono affrontate problematiche inerenti le perfusioni del torace (Figura 1), dell'addome (Figura 2), della pelvi (Figura 3), e della pelvi in associazione ad un arto inferiore (Figura 4). Nelle perfusioni del torace e dell'addome il blocco ematico aorto-cavale avviene a livello diaframmatico, nelle perfusioni pelviche e di un arto inferiore, il blocco è sottorenale. Nelle perfusioni del torace la circolazione ematica viene garantita dalla pompa cardiaca, in tutte le altre perfusioni è necessaria una pompa extracorporea. Pur adottando particolari accorgimenti (temperatura attorno ai 26 gradi centigradi in sala operatoria, materassini riscaldati, etc.), il trattamento comporterebbe l'ipotermia del paziente se non fosse prevista l'utilizzazione di attrezzature specifiche per la circolazione extracorporea con riscaldamento ematico. La realizzazione di una occlusione aorto-cavale endovascolare e

l'allestimento di una circolazione ematica extracorporea, finalizzata alla perfusione antiblastica ed eventualmente alla detossificazione, presuppongono l'utilizzazione di particolari cateteri che possono essere introdotti mediante preparazione vascolare chirurgica o con approccio percutaneo. Distingueremo, pertanto, una tecnica chirurgica ed una tecnica percutanea.

- **Tecnica chirurgica:** La procedura viene effettuata in anestesia generale. Successivamente all'incisione cutanea inguinale, vengono isolate e preparate l'arteria femorale comune e la vena safena. L'interruzione dei vasi linfatici deve preferenzialmente avvenire tra legature al fine di limitare il rischio di linforragia post-operatoria. Nei vasi vengono introdotti due particolari cateteri da 12 French, preventivamente eparinizzati, dotati di tre lumi e di palloni gonfiabili posti all'estremità. Una via dei cateteri consente la circolazione ematica, una seconda via permette il gonfiaggio e la deflazione del pallone, la terza il posizionamento di una guida 0.035 "J" (teflonata o idrofila). L'introduzione dei cateteri ed il posizionamento dei palloni al livello prescelto (diaframmatico o sottorenale), devono avvenire sotto controllo radioscopico e preferenzialmente su guida onde ridurre il rischio di complicanze vascolari. Dopo il gonfiaggio dei palloni è consigliabile eseguire un'aortocavografia. L'intervallo di tempo che intercorre tra l'occlusione aortica e quella cavale non dovrebbe superare i dieci secondi al fine di prevenire disturbi emodinamici. La durata complessiva dell'occlusione aorto-cavale non dovrebbe superare i 30-40 minuti al fine di prevenire complicanze ipossiche tissutali (le più precoci sono quelle a carico dello sfintere anale). Il blocco del flusso ematico nelle estremità, realizzato mediante il posizionamento di fasce pneumatiche alla radice degli arti superiori (perfusioni toraciche) o inferiori (tutte le altre), non dovrebbe durare oltre il tempo dell'occlusione aorto-cavale. Nelle perfusioni toraciche il monitoraggio arterioso emodinamico può avvenire esclusivamente mediante rilevazione aortica. La deflazione e l'estrazione dei cateteri devono avvenire sotto controllo radioscopico. Estratti i cateteri si deve procedere alla sutura dei vasi ed alla chiusura della ferita chirurgica.

- **Tecnica percutanea:** La procedura viene effettuata in anestesia generale. Il materiale necessario è rappresentato innanzitutto da due introduttori da 11 French con valvola emostatica e dilatatore. Per le perfusioni del torace e dell'addome, uno dei due introduttori, quello arterioso, deve essere lungo 25-30 cm. Quello venoso può essere lungo 10 cm. Sono inoltre necessari due cateteri da 7 French dotati di palloni gonfiabili in prossimità della punta. La distanza tra pallone gonfiabile e punta del catetere deve essere maggiore nel catetere arterioso che nel venoso per ridurre il rischio di inginocchiamento durante il gonfiaggio.

La tecnica prevede la puntura percutanea dell'arteria e della vena femorale eseguite in lati separati (preferibilmente l'arteria a destra e la vena a sinistra) per evitare rischi di fistole artero-venose. Dopo aver punto l'arteria femorale con un ago di Seldinger 18 Gauge, s'introduce nel vaso una guida teflonata 0.035 "J" o, in caso di particolare tortuosità dell'arteria iliaca, un guida idrofila. Si fa procedere sulla guida un catetere diritto da 5 French sino in aorta e si esegue aortografia per localizzare le arterie renali, l'arteria celiaca e l'arteria mesenterica superiore. Successivamente si inserisce una guida Amplatz Super Stiff (lunghezza 180 cm) nel catetere diagnostico. Si rimuove poi il catetere e si dilata il tessuto sottocutaneo con un dilatatore da 10 French.

E' utile lubrificare la parete interna dell'introduttore e la parete esterna del dilatatore per ridurre la frizione tra il pallone del catetere e la parete dell'introduttore.

Dopo aver posizionato l'estremità distale dell'introduttore nell'aorta addominale al livello opportuno per il tipo di perfusione (addominale-toracica o pelvica), si estrae rapidamente il dilatatore e si inserisce il catetere sulla guida Amplatz. L'uso di tale guida serve a ridurre i rischi di inginocchiamento e di dislocazione del catetere quando il pallone è gonfio. Il pallone del catetere arterioso deve fuoriuscire completamente ed abbondantemente dall'introduttore. Sia per la verifica della posizione che per il gonfiaggio completo è conveniente usare una miscela di soluzione fisiologica (2/3) e di contrasto (1/3).

La circolazione ematica e la perfusione avverranno nello spazio compreso tra la parete dell'introduttore e l'asta del catetere, spazio che corrisponde ad un lungo cilindro cavo centralmente, alla cui sommità il sangue entra o esce dal vaso da una superficie circolare ma ad anello.

Si punge poi la vena femorale controlaterale, ripetendo tutta la procedura allo stesso modo. L'introduttore venoso è più corto.

Terminata la procedura ed estratti cateteri ed introduttori, si deve procedere ad emostasi per compressione che, per le dimensioni dei fori sui vasi, non può durare meno di 30-40 minuti. Le caratteristiche dell'occlusione aorto-cavale e del blocco vascolare nelle estremità sono identiche a quelle descritte nella tecnica chirurgica.

- Note anestesiologiche ed emodinamiche

Queste procedure non comportano particolari stimoli dolorosi per il paziente, richiedono altresì l'immobilità assoluta ed un monitoraggio emodinamico complesso. Studi dedicati hanno precisato che le modificazioni emodinamiche e dell'ossigenazione, più profonde nelle perfusioni toraciche ed addominali rispetto alle pelviche, sono reversibili. Varrassi e coll. (6) hanno recentemente dimostrato che la cateterizzazione dell'arteria polmonare è necessaria solo nei pazienti ad alto rischio cardiaco.

- Emofiltrazione

Al termine dell'occlusione aorto-cavale, le sostanze antitumorali si distribuiscono in tutto il sangue ed in tempi variabili nei tessuti corporei. Al fine di ridurre la citotossicità sistemica, sono state proposte varie metodiche, alcune meccaniche altre che comportano la detossificazione ematica. Studi dedicati (7) hanno dimostrato l'utilità dell'emofiltrazione realizzabile mediante specifiche attrezzature poste nel circuito extracorporeo. Al termine della perfusione è possibile utilizzare la circolazione ematica extracorporea per effettuare una emofiltrazione che dovrebbe durare almeno 45 minuti. Con tale accorgimento si riducono le complicanze tossiche immediate post-operatorie (ad esempio quelle renali) e si riduce la tossicità tardiva cumulata.

- Patologie target

La perfusione oncologica distrettuale effettuata con la tecnica denominata "stop flow" è stata utilizzata per il trattamento di differenti tipi istologici di neoplasie con origine nel tronco e nelle estremità. Le indicazioni per le quali sono stati pubblicati articoli originali su riviste a larga diffusione internazionale e con significativo "impact factor" sono, tuttavia, limitate. L'indicazione più documentata è indubbiamente rappresentata dal cancro del retto recidivo non-resecabile (8), seguita dal carcinoma del pancreas localmente avanzato (9), dai linfomi toracici refrattari (10), dai tumori polmonari refrattari non a piccole cellule (11), dal melanoma recidivo pelvico e degli arti (12-13) dal mesotelioma pleurico maligno (14).

La scelta del farmaco o dei farmaci utilizzabile/i per le perfusioni è condizionata principalmente dalle caratteristiche istologiche del tumore e secondariamente dalla differente efficacia di alcune molecole (melphalan, doxorubicina e mitomicina C) sulle cellule tumorali ipossiche (8).

Ad esempio, per il trattamento dei pazienti con carcinoma rettale recidivo (8) è stata utilizzata mitomicina C alla dose di 25 mg/m². Per il trattamento del carcinoma pancreatico avanzato (9) è stata somministrata un'associazione di cisplatino (80 mg/m²) e mitomicina (20 mg/m²). Per i linfomi toracici (10) una miscela di cisplatino, melphalan ed epirubicina, per il carcinoma non a piccole cellule refrattario del polmone (11) mitomicina C (10 mg/m²) navelbina (25 mg/m²) e cisplatino (30 mg/m²), per il melanoma recidivo a localizzazione pelvica e delle estremità (12) melphalan (25 mg/m²) cisplatino (50 mg/m²) dacarbazine (300 mg/m²) ed epirubicina (75 mg/m²). Per la terapia del melanoma recidivo delle estremità (13) sono stati adottati due differenti schemi chemioterapici: il

primo a base di solo melphalan alla dose di 50 mg/m^2 ed il secondo associando il melphalan alla mitomicina C (25 mg/m^2). Per il mesotelioma pleurico maligno (14), cisplatino (100 mg/m^2) e mitomicina (20 mg/m^2).

- Stato dell'arte (risultati validati ed interlocutori)

La non-omogeneità delle casistiche e delle metodologie rappresenta l'elemento determinante quando si affronta la problematica dell'efficacia e della riproducibilità di queste procedure; le controversie sui risultati della perfusione addominale nel trattamento del carcinoma pancreatico avanzato costituiscono in tal senso argomento esemplificativo (9). Per tale ragione appare più utile esaminare i risultati ottenuti in studi di fase II. Sinteticamente, pur rimandando alle singole pubblicazioni per i dettagli delle complicanze e della tossicità, è importante sottolineare che non si ebbero morti correlate alla procedura e che la morbidità specifica e la tossicità immediata sono state accettabili. In questa sede, i risultati vengono riportati in termini di sopravvivenza media.

La sopravvivenza media dei pazienti è stata di 12,2 mesi per carcinoma rettale recidivo (8), di 9,6 mesi per il carcinoma pancreatico avanzato (9), di 16,6 mesi per i linfomi toracici refrattari a precedente chemioterapia (10), di 21 mesi per i carcinomi polmonari non a piccole cellule recidivi o refrattari (11), di 32,4 mesi per il melanoma recidivo pelvico (12), di 23,8 mesi per il melanoma recidivo degli arti (13) e di 17 mesi per i mesoteliomi pleurici maligni in progressione dopo chemioterapia sistemica (14).

Considerando che la perfusione con tecnica "stop flow" è un'opzione terapeutica riservata a pazienti selezionati (fallimenti o controindicazioni ai trattamenti convenzionali), questi risultati vanno giudicati come estremamente incoraggianti.

- Prospettive future

Le prospettive future sono principalmente legate allo sviluppo delle biotecnologie. Ad esempio, la realizzazione di moderne attrezzature permette di studiare il ruolo di fattori antitumorali diversi dai farmaci antiblastici, tra questi in primo luogo l'ipertermia. L'ipertermia è in grado, infatti, di migliorare la capacità tossica dei citostatici sulle cellule tumorali attraverso una migliore perfusione tessutale, un potenziamento dell'attività sinergica dei farmaci, un aumento del rilascio delle proteine dello shock termico ed una riduzione del pH tessutale neoplastico. Il problema principale riscontrato

in questa linea di ricerca è rappresentato dalla breve durata della perfusione effettuata con la tecnica dello "stop flow" (circa 30 minuti) che rende difficile un significativo incremento della temperatura nel tessuto tumorale. Sempre all'evoluzione della biotecnologia vanno correlati i progressi della genetica tumorale. Le più approfondite conoscenze delle caratteristiche genetiche delle singole neoplasie sono alla base di una chemioterapia "personalizzata" per il singolo paziente. La possibilità di utilizzare alcuni schemi di chemioterapia "personalizzati" sembra rappresentare un punto fondamentale per il miglioramento dei risultati clinici. Tests di chemiosensibilità pre-operatoria possono essere eseguiti prelevando tessuto tumorale o sul sangue periferico; tali tests si basano sulla espressione e quantizzazione di geni su culture multiple di cellule tumorali. Attualmente è possibile testare più di 50 differenti chemioterapici e valutare l'esistenza e l'espressione di meccanismi di resistenza tumorale. Recenti pubblicazioni avvalorano questi dati (15-26).

Un capitolo a parte è rappresentato dalla perfusione epatica per metastasi e tumori primitivi. In questo caso non si parla di trattamenti palliativi e questa procedura è già inserita nelle moderne linee guida (19,20,22,24,26).

7. Bibliografia

1. Creech O., Krentz E.T., Ryan R.F., Winbald J.N. Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. Ann. Surg. 148: 616-632, 1958.
2. Watkins E., Hering A.C., Luna R., Adams H.D. The use of intravascular balloon catheters for isolation of the pelvic vascular bed during pump-oxygenator perfusion of cancer chemotherapeutic agents. Surg. Gynecol. Obstet. 111: 464-468, 1960.
3. Wile A., Smolin M. Hyperthermic pelvic isolation-perfusion in the treatment of refractory pelvic cancer. Arch. Surg. 122: 1321-1325, 1987.
4. Aigner K.R., Kaevel K. Pelvic stopflow infusion (PSI) and hypoxic pelvic perfusion (HPP) with mitomycin and melphalan for recurrent rectal cancer. Reg. Cancer Treat. 7: 6-11, 1994.
5. Thompson J.F., Liu M., Waugh R.C., et al. A percutaneous aortic "stop-flow" infusion technique for regional cytotoxic therapy of the abdomen and pelvis. Reg Cancer Treat. 7: 202-207, 1994.
6. Varrassi G., Guadagni S., Ciccozzi A., et al. Hemodynamic variations during thoracic and abdominal stop-flow regional chemotherapy. Eur. J. Surg. Oncol. 30: 377-383, 2004.
7. Guadagni S., Aigner K.R., Palumbo G., et al. Pharmacokinetics of mitomycin C in pelvic stopflow infusion and hypoxic pelvic perfusion with and without hemofiltration: a pilot study of patients with recurrent unresectable rectal cancer. J. Clin. Pharmacol. 38: 936-944, 1998.

8. Guadagni S., Fiorentini G., Palumbo G., et al. Hypoxic pelvic perfusion with mitomycin C using a simplified balloon-occlusion technique in the treatment of patients with unresectable locally recurrent rectal cancer. *Arch. Surg.* 136: 105-112, 2001.
9. Guadagni S., Clementi M., Valenti M., et al. Hypoxic abdominal stop-flow perfusion in the treatment of advanced pancreatic cancer: a phase II evaluation/trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 33: 72-78, 2007.
- 10 Ruscitti C., Guadagni S., Russo F., et al. Thoracic stop-flow perfusion for refractory lymphoma: a phase I-II evaluation trial. *In Vivo* 23: 447-457, 2009.
11. Müller H, Guadagni S. Regional chemotherapy for carcinoma of the lung. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* 17: 895-917, 2008.
12. Guadagni S., Russo F., Rossi C.R., et al. Deliberate hypoxic pelvic and limb chemoperfusion in the treatment of recurrent melanoma. *Am. J. Surg.* 183: 28-36, 2002.
13. Guadagni S., Santinami M., Patuzzo R., et al. Hypoxic pelvic and limb perfusion with melphalan and mitomycin C for recurrent limb melanoma: a pilot study. *Melanoma Res.* 13: 51-58, 2003.
14. Guadagni S., Clementi M., Valenti M., et al. Thoracic stop-flow perfusion in the treatment of refractory malignant pleural mesothelioma: a phase I-II evaluation/trial. *In Vivo* 20: 715-718, 2006.
15. Regional chemotherapy for thoracic wall recurrence and metastatized breast cancer. KR Aigner, S Guadagni, G Zavattieri. In: *Induction chemotherapy. Systemic and locoregional.* KR Aigner, FO Stephens eds. Springer-Verlag, Germany, 2016: 173-186.
16. Pelvic perfusion for rectal cancer. S Guadagni, KR Aigner, G Fiorentini, M Cantore, M Clementi, A Chiominto, G Zavattieri. In: *Induction chemotherapy. Systemic and locoregional.* KR Aigner, FO Stephens eds. Springer-Verlag, Germany, 2016: 293-307.
17. Melphalan hypoxic perfusion with hemofiltration for melanoma locoregional metastases in the pelvis. S Guadagni, G Fiorentini, M Clementi, G Palumbo, A Chiominto, S Cappelli, F Masedu, M Valenti. *Journal of Surgical Research* 2017; 215:114-124.
18. MGMT methylation correlates with melphalan pelvic perfusion survival in stage III melanoma patients. A pilot study. S Guadagni, G Fiorentini, M Clementi, G Palumbo, F Masedu, M Deraco, G De Manzoni, A Chiominto, M Valenti, C Pellegrini. *Melanoma Research* 2017; 27:439-447. DOI: 10.1097/CMR.0000000000000367.
19. Chemoembolization adopting polyethylene glycol drug-eluting embolics loaded with doxorubicin for the treatment of hepatocellular carcinoma. C Aliberti, R Carandina, D Sarti, L Mulazzani, E Pizzirani, S Guadagni, G Fiorentini. *American Journal of Roentgenology* 2017; 209: 2017;209: 430-434. DOI:10.2214/AJR.16.17477.

20. Multidisciplinary approach of colorectal cancer liver metastases. G Fiorentini, D Sarti, C Aliberti, R Carandina, A Mambrini, S Guadagni. *World Journal Clinical Oncology* 2017; 8(3): 190-202.
21. Surgical versus percutaneous Isolated Pelvic Perfusion (IPP) for advanced melanoma: comparison in terms of melphalan pharmacokinetic pelvic bio-availability. S Guadagni, G Palumbo, G Fiorentini, M Clementi, L Marsili, AV Giordano, F Masedu, M Valenti. *BMC Research Notes* 2017; 10:411. DOI 10.1186/s13104-017-2738-y.
22. Polyethylene Glicol embolics loaded with irinotecan for chemoembolization of metastatic liver cancer. G Fiorentini, R Carandina, D Sarti, M Nardella, O Zoras, S Guadagni, R Inchingolo, M Nestola, A Felicioli, D Barnes Navarro, F Munos Gomez, C Aliberti. *World Journal of Gastrointestinal Oncology* 2017; 9 (9): 379-384.
23. Mitomycin C hypoxic pelvic perfusion for unresectable recurrent rectal cancer: pharmacokinetic comparison of surgical and percutaneous techniques. S Guadagni, G Fiorentini, M Clementi, P Palumbo, A Mambrini, F Masedu. *Updates in Surgery* 2017; 69:403-410. DOI 10.1007/s13304-017-0480-6.
24. Hepatic intra-arterial and systemic chemotherapy followed by maintenance therapy for the treatment of cholangiocarcinoma. G Fiorentini, A Mambrini, D Sarti, M Cantore, L Mulazzani, G Mattioli, S Guadagni. *Hepatic Oncology* 2017; 4(2): 45-53.
25. Does Locoregional Chemotherapy Still Matter in the Treatment of Advanced Pelvic Melanoma? S Guadagni, G Fiorentini, M Clementi, G Palumbo, P Palumbo, A Chiominto, S Baldoni, F Masedu, M Valenti, A Di Tommaso, B Fabi, C Aliberti, D Sarti, V Guadagni, C Pellegrini. *Int. J. Mol. Sci.* 2017, 18(11), 2382; doi:10.3390/ijms18112382.
26. Transarterial chemoembolization with DC Bead LUMI™ radiopaque beads for primary liver cancer treatment: preliminary experience. C Aliberti, R Carandina, D Sarti, E Pizzirani, G Ramondo, U Cillo, S Guadagni, G Fiorentini. *Future Oncology* 2017; 13 (25): 2243-2252.

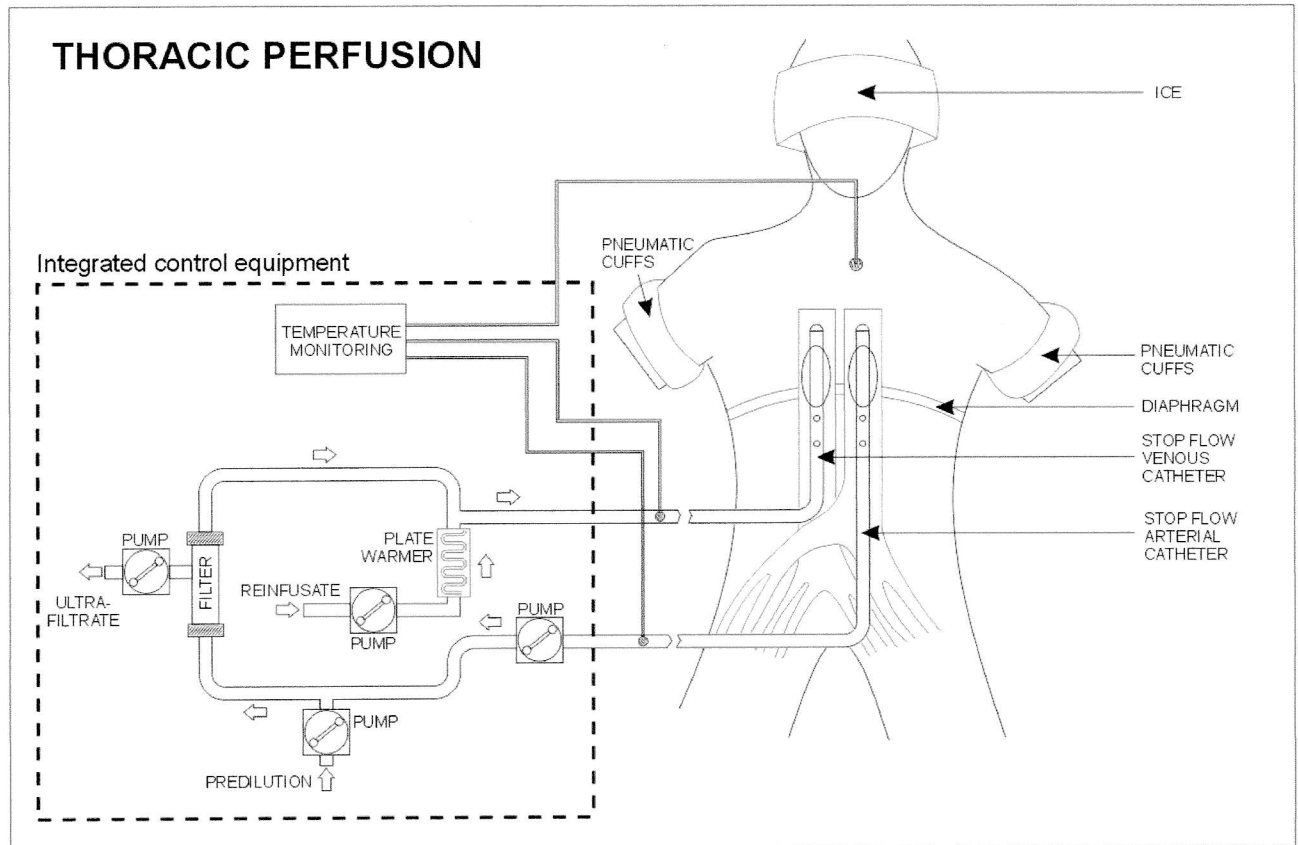


Figura 1. Schema della Perfusione Toracica con tecnica stop flow e del circuito extracorporeo che incorpora le attrezzature per l'emofiltrazione ed il riscaldamento ematico.

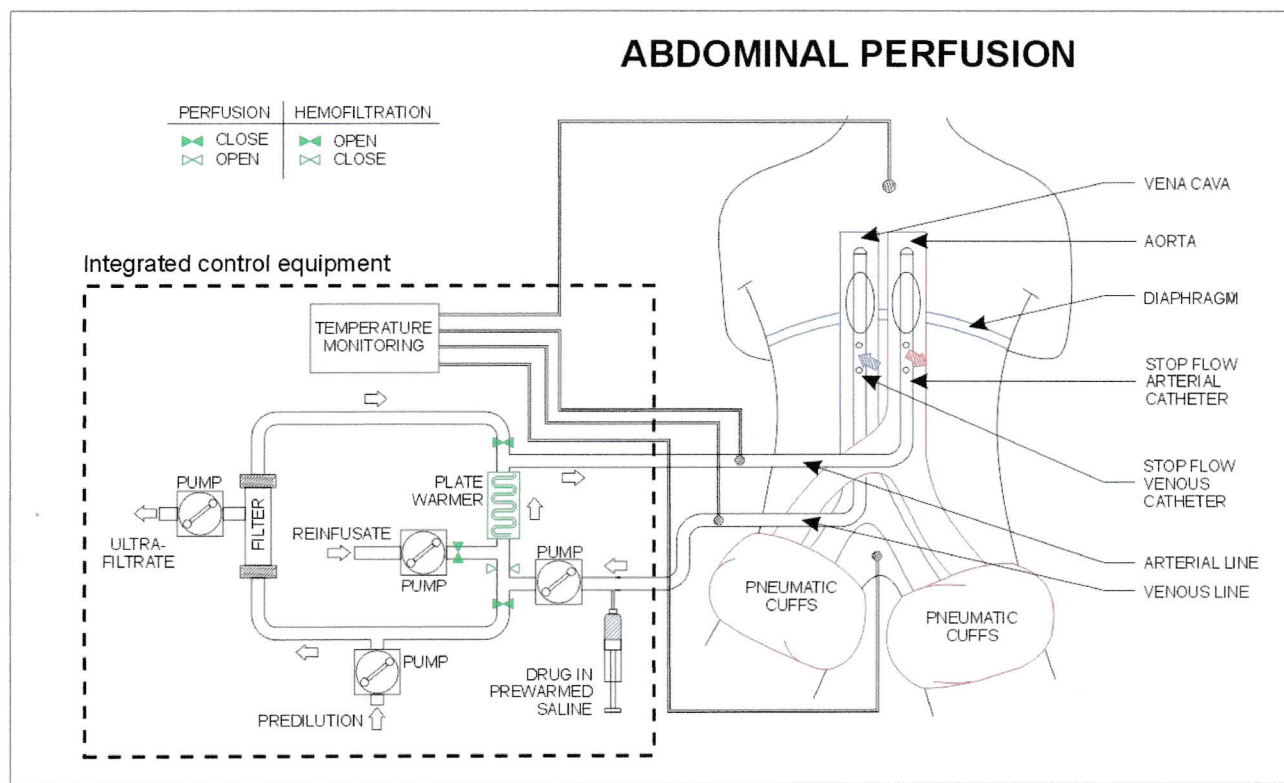


Figura 2. Schema della Perfusione Addominale con tecnica stop flow e del circuito extracorporeo che incorpora le attrezzature per l'emofiltrazione ed il riscaldamento ematico.

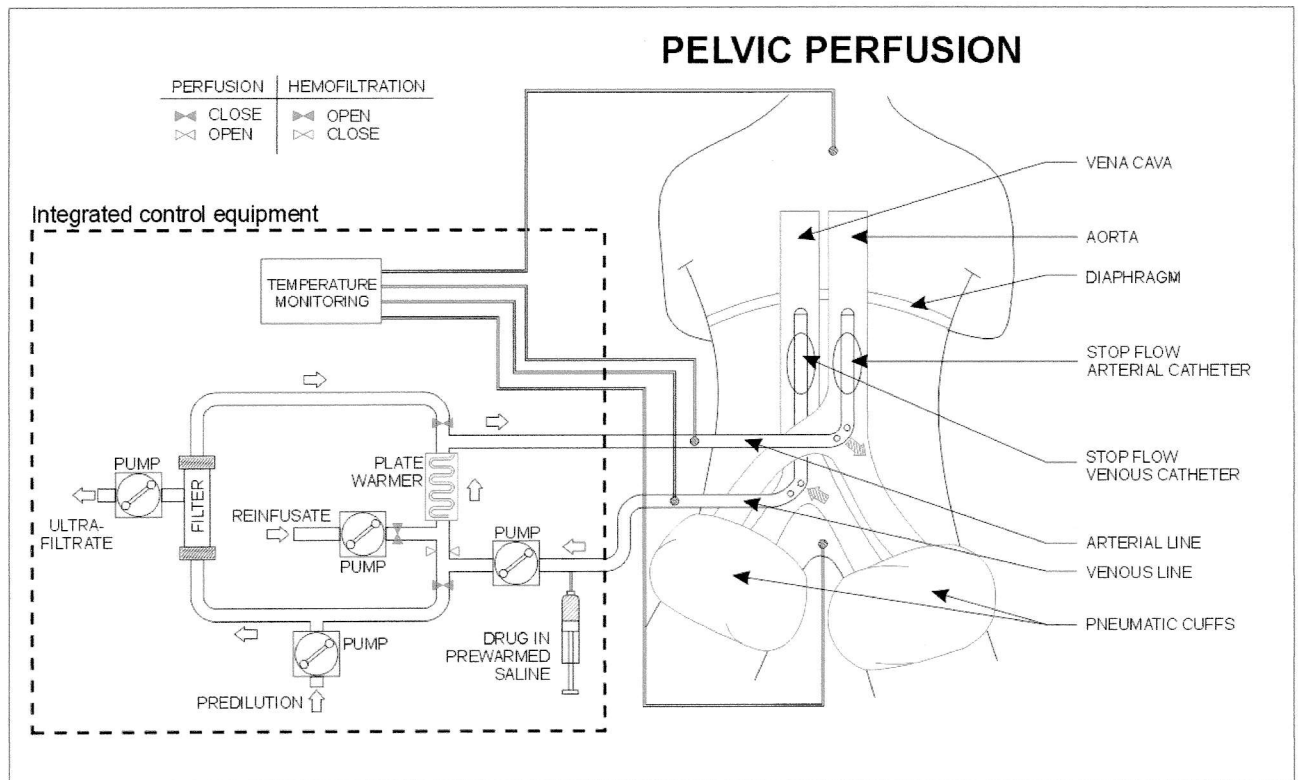


Figura 3. Schema della Perfusione Pelvica con tecnica stop flow e del circuito extracorporeo che incorpora le attrezzature per l'emofiltrazione ed il riscaldamento ematico.

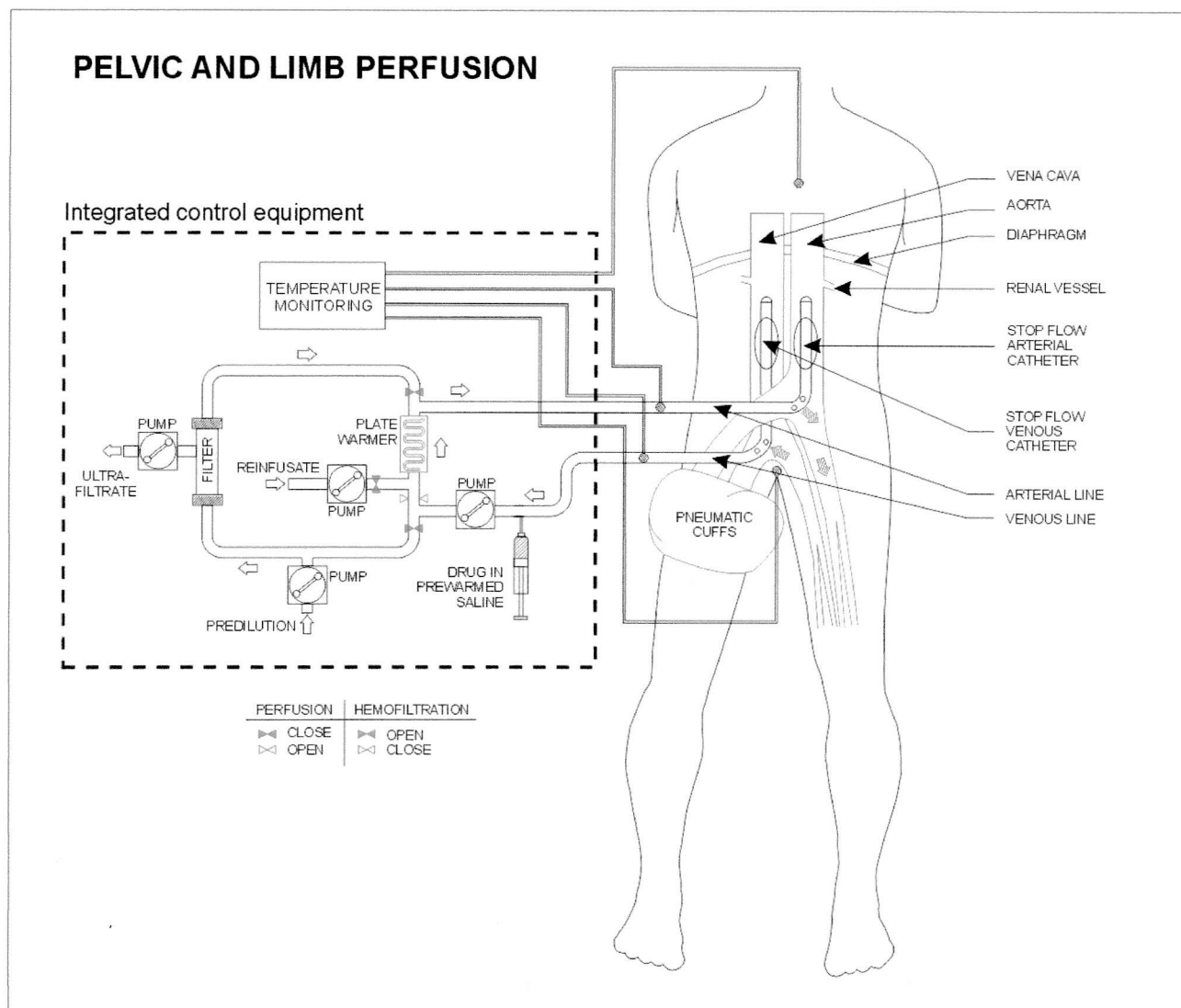


Figura 4. Schema della Perfusione della pelvi e di un arto inferiore con tecnica stop flow. Il circuito extracorporeo incorpora le attrezzature per l'emofiltrazione ed il riscaldamento ematico.

OBIETTIVI dello studio retrospettivo osservazionale

Gli obiettivi di questo studio retrospettivo osservazionale sono rappresentati dalla valutazione dell'efficacia (in termini di sopravvivenza e risposte cliniche), della fattibilità (con determinazione delle complicanze), e della tollerabilità (con determinazione degli effetti tossici locali ed a distanza) delle perfusioni distrettuali. La possibilità di esaminare l'esperienza di un unico centro con lunghissima esperienza può consentire di ridurre al massimo la disomogeneità dei dati relativi all'operatore.

METODI dello studio retrospettivo osservazionale

Il "Principal Investigator" (Prof. Stefano Guadagni) riesaminerà le cartelle cliniche presenti in archivio dell'ospedale San Salvatore relative ai pazienti da lui sottoposti ad interventi chirurgici per procedure di chemioterapia locoregionale dal 1993 al 2018.

Criteri di inclusione

1. Perfusioni Toraciche per mesotelioma pleurico avanzato, per metastasi polmonari da carcinoma della mammella, per NSCLC avanzato, per Linfomi.
2. Perfusioni addominali per neoplasia pancreatiche avanzate, per neoplasie ovariche avanzate, per neoplasie uterine avanzate.
3. Perfusioni pelviche per neoplasie colo-rettali avanzate, per neoplasie ovariche avanzate, per neoplasie uterine avanzate, per melanoma avanzato.
4. Perfusioni pelviche e di arto inferiore per melanoma avanzato.
5. Perfusioni epatiche per metastasi.
6. Inclusi solo pazienti che fornirono consenso informato.

Misurazione degli obiettivi di studio

1. Fattori preoperatori di rischio (età, sesso, pregresse terapie)

2. Parametri procedurali (schemi di chemioterapia locoregionale e dosaggi, chemiofiltrazione, numero di perfusioni).
3. Tassi di morbidità e mortalità.
4. Durata degenza post-operatoria.
5. Terapia di precisione (oncoterapia personalizzata) post-perfusionale.
6. Tassi di risposta e sopravvivenza.
7. Follow-up.

Analisi statistica

L'Analisi statistica verrà effettuata dai Professori Marco Valenti e Francesco Masedu.

I valori quantitativi verranno espressi come medie e deviazioni standard ed anche come mediane ed interquartili; le variabili categoriche come percentuali. Le durate dei ricoveri verranno comparate con il test di Student a due vie o con il test di Mann-Whitney. Le sopravvivenze verranno calcolate secondo Kaplan-Meier. Verranno eseguite analisi univariate e multivariate per determinare e quantificare i fattori di rischio [Cox Hazard ratios]. I tassi di rischio riporteranno un intervallo di confidenza del 95%. Il livello di significatività di ogni test sarà $p < 0.05$. Le analisi statistiche verranno effettuate con il software STATA.

Appendice

Principal Investigator: Stefano Guadagni - UOC Chirurgia Generale - Ospedale San Salvatore; e-mail: stefano.guadagni@univaq.it; cellulare: 3339436171.

Statistical Advisor & Data Manager: Marco Valenti – DISCAB – Università dell'Aquila; e-mail: marco.valenti@univaq.it; cellulare: 3288352370.