

MATERIALI E METODI

Questo studio è stato svolto presso il la U.O: Chirurgia Toracica del Dipartimento Cardio Toracico e Vascolare dell'Università di Pisa nel periodo Marzo 2005 - Novembre 2012. L'obiettivo primario è stato valutare la fattibilità della procedura, la sua sicurezza e l'eventuale tossicità della metodica. Un secondo scopo dello studio è stato determinare i risultati primari per quanto riguarda l'efficacia in termini di sopravvivenza a lungo termine.

I criteri di inclusione ed esclusione dallo studio sono stati:

Criteri di inclusione

- Età compresa tra 18 e 75 anni;
- Pazienti affetti da reimpianti pleurici di timoma;
- Performance status < 3 (ECOG);
- Attesa di vita superiore a 3 mesi;
- Adeguata riserva midollare (GC > 4.000 u/L, PLT > 100.000 u/L, Hb > 10 mg/dl);
- Non controindicazioni cliniche ad un trattamento chirurgico e chemioterapico;
- Accessibilità geografica;
- Consenso informato scritto;

Criteri di esclusione

- Infezioni in atto;
- Cardiopatia o neuropatia;
- Inadeguata funzionalità epatica: bilirubina > 1.5 volte il limite superiore normale, ALT e AST > 3 volte il normale (> 5 volte in pazienti con metastasi epatiche);
- Insufficienza renale (creatinina > 1.5 volte il limite superiore normale e clearance creatinina calcolata < 70 ml/min);
- Gravidanza in atto;
- Malattie sistemiche gravi concomitanti incompatibili con lo studio (a discrezione dell'investigatore).

Valutazione pre-operatoria

Tutti i pazienti sono sottoposti ad esami pre-operatori standard in previsione di un intervento di chirurgia maggiore: anamnesi preoperatoria completa ed esame obiettivo, Rx Torace in due proiezioni, TAC Torace, esami ematochimici completi di valutazione delle funzionalità epatica e renale (compresa la clearance della creatinina), prove di funzionalità respiratoria e valutazione cardiologica.

Vengono inoltre eseguiti esami specifici per la chemioterapia ipertermica intracavitaria: L'ecocardiogramma che è necessario a causa del possibile effetto cardiotossico della doxorubicina, dosaggio del D-dimero e l'esame ecocolordoppler degli arti inferiori per escludere la presenza di trombosi venose profonde pre-esistenti.

Nelle 24 ore precedenti all'intervento i pazienti sono sottoposti a idratazione endovenosa con 1000 ml di ringer lattato e 1000 ml di soluzione fisiologica, oltre all'infusione di steroidi e diuretici inibitori di pompa protonica per ridurre al minimo il rischio di tossicità da chemioterapici.

E' inoltre necessaria, a partire dal giorno precedente all'intervento, una profilassi antitrombotica mediante la somministrazione di eparina a basso peso molecolare.

Tecnica anestesiológica

Tutti i pazienti prima dell'intervento chirurgico sono sottoposti al bendaggio degli arti inferiori per ridurre al minimo il rischio di trombosi venosa profonda. In tutti i casi viene eseguita una profilassi antibiotica con Ceftriaxone in dose singola. Tutti gli interventi chirurgici vengono eseguiti in anestesia generale e in tutti i casi viene posizionato un catetere epidurale per il controllo del dolore per i primi due giorni post-operatori. La temperatura corporea è determinata mediante due sonde termiche posizionate nell'esofago toracico e nel retto. La ventilazione monopolmonare è ottenuta con una intubazione selettiva e i pazienti sono monitorati mediante misurazione cruenta della pressione arteriosa. Durante la HITHOC il polmone omolaterale è mantenuto parzialmente insufflato per garantire un'adeguata ossigenazione e una distribuzione omogenea del perfusato. Al termine del trattamento tutti i pazienti vengono immediatamente estubati direttamente in sala operatoria

Tecnica chirurgica

Previo posizionamento del paziente in decubito laterale, è praticata una toracotomia postero-laterale al V spazio intercostale.

Dopo l'exeresi dei reimpianti pleurici, sono posizionati nel cavo pleurico, oltre ad una sonda termica, due drenaggi pleurici 28 F, uno a livello apicale ed uno sopradiaframmatico.

A questo punto si procede alla chiusura della toracotomia ed i drenaggi collegati al sistema di perfusione. Il paziente viene mantenuto in decubito laterale per tutta la durata della perfusione [65].

Dispositivi

La procedura di perfusione chemio-ipertermica intracavitaria si avvale oggi di apparecchiature biomedicali dedicate, tra le quali quella utilizzata in questo studio è il RAND-Performer LRT (RAND S.r.l.- Medtronic, Medolla (MO), Italia)

Questo dispositivo dispone di quattro pompe peristaltiche per il controllo della circolazione dei fluidi e di un riscaldatore a piastra, ad alta efficienza, che consente di aumentare rapidamente la temperatura dei fluidi circolanti all'interno di un'apposita sacca monouso, fino al raggiungimento della temperatura impostata (max 45°C), controllata e garantita da quattro sensori indipendenti integrati.

L'apparecchiatura è dotata di uno speciale modulo di monitoraggio con il quale può rilevare la temperatura misurata con 8 sonde medicali e visualizzarne l'andamento in tempo reale. Durante l'intera durata del trattamento è possibile

monitorare ed eventualmente modificare tutti i parametri del circuito, quali temperature, flussi, pressioni e volumi.



Fig. 3 - Performer RAND LRT

La perfusione chemio-ipertermica

Una volta completato il tempo chirurgico, i pazienti vengono sottoposti alla HITHOC. Il circuito per la perfusione, similmente a quello per la tecnica intraperitoneale, è costituito da una linea di entrata ed una di uscita che vengono collegate ai drenaggi pleurici, posizionati al termine del tempo chirurgico, all'apice (deflusso) e alla base del cavo pleurico (afflusso). La temperatura intracavitaria viene monitorata grazie all'utilizzo di un sensore di temperatura inserito nel cavo pleurico. Tramite una pompa roller che ha il compito di direzionare il flusso, viene immessa nel circuito una soluzione salina costituita per i 2/3 da ringer lattato e per 1/3 da emagel, quindi il fluido convoglia in una

seconda pompa peristaltica per confluire infine nella serpentina dello scambiatore, dove viene riscaldato prima di essere immesso nel paziente. Il volume del fluido immesso nel circuito è predefinito e preimpostato sul dispositivo, in relazione alla superficie corporea del paziente (mg/mq)x2 in modo da ottenere sempre la stessa concentrazione di chemioterapici.

Una volta raggiunta la temperatura ottimale (42.5°C), i chemioterapici, la cui dose è anch'essa proporzionale alla superficie corporea del paziente, vengono aggiunti al fluido tramite un apposito ingresso localizzato sul circuito e il cavo pleurico viene perfuso per 60 minuti, mantenendo costante la temperatura della soluzione e il polmone solo parzialmente insufflato.

I parametri vitali del paziente vengono costantemente monitorizzati in quanto la perfusione ipertermica può avere un effetto ipotensivo arterioso sistemico a causa sia della vasodilatazione termica, sia del fenomeno compressivo della massa liquida sul sistema cardiovascolare.

Al termine della perfusione le sonde termiche vengono rimosse e il cavo pleurico viene svuotato e lavato con ringer lattato.

Assistenza post-operatoria

Dopo l'intervento chirurgico i pazienti vengono sottoposti per 5 giorni a terapia antibiotica a largo spettro, a profilassi anti-trombotica mediante somministrazione di eparina a basso peso molecolare, e ad idratazione endovenosa con 2000 ml di RL in associazione ad inibitori di pompa protonica ed a steroidi.

Vengono eseguiti prelievi ematici due volte al giorno per 5 giorni per monitorare l'emocromo, le funzionalità renale ed epatica ed i livelli sierici di D-dimero.

Follow-up

I pazienti sono stati valutati dopo 1 e 3 mesi dalla dimissione. In seguito sono stati sottoposti annualmente ad una TAC Torace con mezzo di contrasto e ad una ecografia dell'addome per un totale di cinque anni.