

Citologia estemporanea intra-operatoria su liquido di lavaggio peritoneale. Studio di attendibilità della metodica



Ann. Ital. Chir., LXXI, 1, 2000

A. D'Amato, F. Nardi*, A.M. Pronio,
C. Montesani, G. Ribotta

Università degli Studi di Roma "La Sapienza"
Cattedra di Clinica Chirurgica VI
*Cattedra di Anatomia Patologica
Policlinico Umberto I,

Introduzione

Uno dei fattori cruciali per eseguire una corretta stadiazione di una neoplasia addominale, è scoprire la presenza o meno di metastasi peritoneali. La loro presenza è indice di diffusione oramai sistemica del tumore con impossibilità di eseguire qualsiasi intervento chirurgico ad intendimento oncologicamente radicale. La loro presenza determina, assieme ad altri elementi, l'assegnazione, nella scala TNM, di uno Stadio IV alla neoplasia, con conseguente assegnazione di una valutazione prognostica negativa, in base alla quale si deciderà sull'atteggiamento terapeutico complessivo da tenere nei riguardi della malattia neoplastica in oggetto.

Al fine di individuare l'esistenza di metastasi peritoneali microscopiche e quindi occulte per il chirurgo, è stata proposta da tempo anche in chirurgia oncologica addominale, da parte di alcuni Autori, la tecnica del lavaggio peritoneale intraoperatorio con esame citologico estemporaneo (3, 7), tecnica già utilizzata in precedenza in chirurgia oncologica ginecologica (14, 5).

Scopo del nostro lavoro è stato verificare il valore e l'attendibilità del lavaggio peritoneale quale metodica atta a ridurre la percentuale di sottostadiazione di molte neoplasie addominali che non trarrebbero pertanto alcun vantaggio dall'essere trattate con interventi chirurgici ad intendimento oncologicamente radicale. Abbiamo infine correlato il dato citologico con il pTNM e con la sopravvivenza a distanza dei pazienti.

Abstract

INTRA-OPERATIVE CYTOLOGY ON PERITONEAL WASHING. A STUDY ABOUT THE RELIABILITY OF THE METHOD

Data are presented about a 100 cases prospective study, designed to evaluate sensibility/specificity of intra-operative cytology on peritoneal washing in case of cancer of digestive tract.

Data analysis showed a very low sensibility of the test (according with most of literature observations) that does not allow to consider it fully reliable.

Authors, thus, suggest a critical use of the test and state doubts about his real value in the intra-operative correct managing of therapeutic options.

Key words: Peritoneal washing, intra-operativa cytology, neoplastic staging.

Materiale – Metodo – Disegno dello studio

Materiale

Lo studio è stato condotto presso la Cattedra di Clinica Chirurgica VI diretta dal Prof. G. Ribotta su un gruppo di 100 pazienti sottoposti ad intervento chirurgico per patologia addominale tra il 1995 ed il 1996.

85 di essi erano affetti da neoplasie addominali e 18 di questi ultimi presentavano una carcinosi peritoneale macroscopicamente evidente alla laparotomia. 15 pazienti, invece, hanno formato il gruppo di controllo "sano". Degli 85 pazienti neoplastici, 35 erano affetti da un adenocarcinoma gastrico, 33 da un adenocarcinoma del colon o del retto intra-peritoneale, 15 da un adenocarcinoma del pancreas, 1 da un carcinoma della papilla di Vater, e 1 da un colangiocarcinoma della via biliare principale.

Gli altri 15 pazienti, del gruppo di controllo, presentavano patologie addominali non neoplastiche; 6 di essi erano affetti da pancreatite cronica, 5 da malattia diverticolare del colon, 2 da fibromatosi uterina, e 2 da cisti ovarica. In questi casi il lavaggio peritoneale è stato eseguito per saggiare la specificità del metodo su un grup-

po di controllo costituito da pazienti sicuramente liberi da malattia neoplastica.

Metodo

La tecnica del lavaggio peritoneale, descritta già nel 1978 (5), consiste nel versare in cavità peritoneale, ad una certa distanza dalla sede della neoplasia, normalmente nello scavo di Douglas, circa 150 cc. di soluzione fisiologica, subito dopo la laparotomia. Il liquido di lavaggio viene quindi prelevato dopo almeno 5 min. (il tempo dell'esplorazione addominale e della stadiazione chirurgica macroscopica); parte del liquido viene esaminata direttamente e parte viene invece sottoposta ad un procedimento di centrifugazione per esame del sedimento. L'esame viene condotto tanto su preparati a fresco che colorati (Mei Grunwald - Giemsa, Papanicolaou). La delicatezza dell'esame e la sua spesso non semplice lettura (scarsità di cellule, impossibilità di eseguire sofisticate colorazioni, scarsità di tempo), impone che ad eseguirlo sia un citologo particolarmente esperto e che deve essere presente nel reparto operatorio.

Disegno dello studio

Studio configurato in modo prospettico, controllato. Due gruppi di pazienti di cui uno "sano" di controllo. Follow-up minimo 30 mesi.

Analisi statistica univariata con test di Student per dati appaiati.

Il confronto degli andamenti delle sopravvivenze dei pazienti neoplastici reclutati nello studio è stato eseguito con le curve storiche di sopravvivenza reale (per corrispondenti tipi di neoplasia) determinate in base alla casistica della Cattedra.

Lo studio non ha previsto alcuna variazione dell'atteggiamento terapeutico (tipo ed estensione dell'exeresi o scelta del tipo di palliazione), in questa fase di verifica della validità del metodo, in base ai risultati dell'esame citologico estemporaneo.

Risultati

Il lavaggio peritoneale intraoperatorio è stato eseguito in 85 pazienti affetti da neoplasie addominali, ed in 15 pazienti affetti da patologie non neoplastiche. La specificità del metodo si è dimostrata, come ci si aspettava, assoluta (100%); non abbiamo infatti riportato nessun caso di falsa positività nel gruppo di controllo.

La presenza di cellule neoplastiche nel liquido di lavaggio peritoneale è stata riscontrata complessivamente e per tutti gli stadi, in 19 pazienti su 85 (22,3%) affetti da patologia addominale neoplastica.

L'analisi della correlazione tra pTNM e risultato dell'esame

me citologico intra-operatorio su liquido di lavaggio peritoneale ha permesso di correlare in modo statisticamente significativo (test del t di Student $p < 0,002$ tra stadio I e II rispetto allo stadio IV) gli stadi TNM con il tasso di positività dell'esame.

La percentuale di positività del lavaggio peritoneale in rapporto allo stadio della neoplasia secondo la stadiazione definitiva pTNM-UICC 1997, è stata la seguente:

Tab. I

-
- Stadio I: 2 casi su 15 (13,3%);
 - Stadio II: 1 caso su 19 (5,2%);
 - Stadio III: 4 casi su 21 (19%);
 - Stadio IV: 12 casi su 30 (40%).
-

Risultati nel sottogruppo carcinoma gastrico

La percentuale di positività del lavaggio peritoneale nei pazienti affetti da neoplasia gastrica inseriti in questo studio era del 22,8%; il lavaggio peritoneale risultava positivo in 1 caso su 10 (10%) nello stadio I, in nessun caso su 5 (0%) nello stadio II, in 3 casi su 10 (30%) nello stadio III e in 4 casi su 10 (40%) nello stadio IV.

Risultati nel sottogruppo carcinoma colo-rettale

La percentuale di positività del lavaggio peritoneale nei pazienti affetti da neoplasia del colon-retto era del 21,2%; il lavaggio peritoneale risultava positivo in 1 caso su 3 (30%) nello stadio I, in nessun caso su 10 (0%) nello stadio II, in nessun caso su 7 (0%) nello stadio III e in 6 casi su 13 (46,1%) nello stadio IV.

Risultati nel sottogruppo carcinoma pancreatico.

La percentuale di positività del lavaggio peritoneale nei pazienti affetti da neoplasia pancreatico, comprendendo in questo gruppo un paziente affetto da carcinoma della papilla e uno affetto da carcinoma delle vie biliari, era del 15,3%; il lavaggio peritoneale risultava positivo in nessun caso su 2 (0%) nello stadio I, in nessun caso su 3 (0%) nello stadio II (di questi tre pazienti uno era affetto da carcinoma pancreatico, uno da carcinoma della via biliare principale e uno da carcinoma della papilla di Vater), in nessun caso su 3 (0%) nello stadio III e in 2 casi su 7 (28,5%) nello stadio IV.

È evidente dall'osservazione dei risultati, seppure in presenza di non elevate numerosità complessive e di basse percentuali di positività totali, un aumento del tasso di positività dell'esame con il progredire dello stadio TNM della neoplasia; tale rilievo è simmetrico per tutti e tre i principali sottogruppi di neoplasie esaminati ed ha un andamento in aumento quasi costante rispetto alla grandezza del tumore ed al suo affioramento oltre il foglietto sieroso del peritoneo viscerale (fattore "T"). È a que-

sto riguardo esemplificativo il caso delle neoplasie gastriche (stadio I, 10% di positività; stadio IV, 40% di positività). Lo stesso fenomeno si osserva nel caso delle neoplasie pancreatiche e del colon-retto.

Da sottolineare, infine, il dato osservato in caso di presenza di carcinosi peritoneale macroscopica (superamento da parte della neoplasia della sierosa viscerale con multiple sedi di diffusione/infiltrazione locale e/o a distanza, presenza di metasasi diffuse a carico della superficie di altri organi, diffusione miliare peritoneale): in tali casi l'esame è stato positivo solo nel 50% dei casi (9/18).

L'analisi delle sopravvivenze dei pazienti (follow up min: 30 mesi, max: 48) non ha evidenziato nessuno scostamento dagli andamenti delle sopravvivenze attese in rapporto agli stadi di neoplasia pTNM ottenuti e ciò tanto nei casi con citologia positiva che negativa. In altri termini, il risultato citologico si è comportato come variabile dipendente allo stadio della neoplasia.

Discussione

Il disegno dello studio era molto semplice in quanto il nostro obiettivo è stato quello di verificare preliminarmente l'attendibilità stessa del metodo adottato.

In letteratura sono infatti descritte esperienze precedenti soprattutto per quanto riguarda le neoplasie pelviche di origine ginecologica ed ovariche in particolare (12, 14, 6, 11).

L'autore giapponese Maruyama (7) ha eseguito uno studio, con tecnica identica a quella da noi adottata, in pazienti affetti da neoplasie gastriche riportando il 30% di positività nei tumori che invadevano la sierosa.

In Italia Cordiano e coll. (3), pionieri nel nostro Paese, hanno pubblicato nel 1990 un lavoro sulla citologia delle neoplasie gastriche, nel quale sostengono l'utilità del metodo per guidare le scelte terapeutiche successive.

In tutte le esperienze sopra-menzionate il tasso di positività dell'esame non ha mai sorpassato il 30-35%. Questa osservazione e cioè la stessa esistenza di un test in grado di rilevare sensibilmente meno della metà degli eventi per scoprire i quali esso è stato progettato, ha colpito il nostro interesse. Che valore assegnare infatti ad un esame che è così scarsamente sensibile? Esso, se positivo, ha un indubbio significato diagnostico: presenza di cellule neoplastiche libere in cavità peritoneale. Ciò ha un diretto influsso, secondo alcuni autori (3, 7) sulla stadiazione della neoplasia e sulle scelte terapeutiche conseguenti.

Da quanto osservato ed esposto nei risultati, possiamo affermare che la nostra esperienza è sovrapponibile a quella di altri Autori; la metodica utilizzata è la stessa di quella adottata dagli altri gruppi di ricerca, essendo peraltro di assoluta semplicità esecutiva, pur pre-

supponendo la presenza di un citologo di ottime capacità e di grande esperienza, in grado di porre diagnosi anche in caso di preparati con scarsa cellularità.

Questa metodica, complessivamente, si è dimostrata molto poco attendibile; se è vero infatti che la positività per cellule neoplastiche può significare malattia neoplastica sistemica e pertanto sconsigliare un intervento aggressivo ad intendimento radicale, è altrettanto vero che, a causa della bassa sensibilità/attendibilità dell'esame, la negatività del reperto non escluda una sottostadiazione. Limitatissimo appare in quest'ottica, oltretutto, il significato prognostico del test, studiato in particolare da Shun'ichi (10).

Siamo stati infatti colpiti dalla negatività dell'esame, nella nostra esperienza, in 9 casi di carcinosi peritoneale macroscopicamente evidente.

In queste condizioni, in assenza di fattori tecnici avversi, di errori metodologici e tantomeno di imperizia del citologo, si pongono fondati dubbi sulla validità del test e sulla sua complessiva attendibilità.

Riportiamo inoltre 2 casi di citologia positiva in pazienti resecati per neoplasie (un carcinoma gastrico T2N0 e un carcinoma del colon T2N0) allo stadio I, non trattati con terapie adiuvanti, tuttora viventi e senza segni di ripresa di malattia, con un follow-up di 42 e di 36 mesi rispettivamente.

L'analisi delle sopravvivenze osservate rispetto alle curve di sopravvivenza storiche per corrispondenti neoplasie costruite in base alle casistiche della nostra Cattedra, non ha dimostrato peggior spettanza di vita a carico dei pazienti risultati positivi alla citologia intra-operatoria. Questo dato parrebbe non assegnare all'esame citologico intra-operatorio il valore di fattore prognostico negativo, a differenza di quanto rilevato da altri (2); questo dato però richiederebbe conferme più autorevoli su casistiche di maggior numerosità.

La nostra osservazione sulla scarsa sensibilità dell'esame è implicita anche nell'esperienza di Maruyama (7), che pur vantando risultati tra i migliori (egli giunge persino a correlare il grado di infiltrazione della sierosa con la positività dell'esame citologico) riporta una percentuale di sensibilità complessiva del 10,5% (7/67 casi) che sale al 30% solo nel caso delle neoplasie gastriche.

Un'analisi approfondita della letteratura più recente conferma l'attuale diversità di vedute dei diversi autori sull'argomento.

Alcuni, al pari di noi, non ritengono la metodica affidabile al punto tale da modificare l'atteggiamento terapeutico in caso di positività del lavaggio peritoneale; tra questi, taluni attribuiscono ad esso comunque, un significato prognostico negativo (1, 4, 2, 9). Altri, invece, modificano l'atteggiamento chirurgico in base al risultato dell'esame citologico estemporaneo, non eseguendo ad esempio la linfectomia se questo risulta positivo (13, 2).

Conclusioni

La valutazione dei risultati ottenuti in questo studio sull'attendibilità della citologia estemporanea su liquido di lavaggio peritoneale, ci spinge a ritenere corretti i dubbi sulla reale validità di questo esame diagnostico, quantomeno in caso di esame intra-operatorio per adenocarcinoma del digerente (stomaco, pancreas, colon-retto).

La bassa percentuale di positività dell'esame, pur correlando con lo stadio TNM della malattia, non è tale da permettere giudizi di certezza che possano correttamente guidare le scelte terapeutiche e la condotta dell'intervento. Esemplicativo a questo riguardo il 50% di negatività in caso di carcinosi peritoneale macroscopica.

Questi risultati poco soddisfacenti sono stati confermati per tutti e tre i sottogruppi di neoplasie studiati. Le sopravvivenze ottenute nei pazienti risultati positivi all'esame citologico non mostrano andamento peggiore rispetto alle curve di sopravvivenza reale della nostra casistica per i corrispondenti tipi di adenocarcinomi, escludendo un significato di indice prognostico negativo al test.

I limiti della metodica sembrano evidenti.

Questi rilievi negativi non debbono comunque precludere ad un drastico e completo accantonamento della metodica, bensì, secondo noi, ad un suo impiego critico, sapendo che una sua negatività può non indicare l'assenza di una carcinosi peritoneale macro/microscopica.

Riassunto

Gli autori presentano i risultati di uno studio prospettico su 100 casi eseguito al fine di valutare la reale attendibilità dell'esame citologico estemporaneo su liquido di lavaggio peritoneale in caso di adenocarcinoma del tratto digerente. L'analisi dei risultati conduce a concludere che il basso tasso di sensibilità dimostrato (in accordo peraltro ai dati rilevati in letteratura) non permette di considerare l'esame pienamente attendibile. Di conseguenza se ne raccomanda un uso critico e si esprimono dubbi sul reale valore dell'esame nei contribuire ad indicare, in fase intra-operatoria, il corretto atteggiamento terapeutico cui attenersi.

Parole chiave: Lavaggio peritoneale, citologia estemporanea, stadiazione neoplastica.

Bibliografia

- 1) Abe S., Nagasue N., Tachibana M., Kinugasa S.: *Curative resection of gastric cancer: limitation of peritoneal lavage cytology in predicting the outcome.* J Surg Oncol, 59:226-29, 1995.
- 2) Bonenkamp J.J., Songun I., Hermans J., Velde C.J.: *Prognostic value of positive cytology findings from abdominal washing.* Br J Surg, 83:672-4, 1996.
- 3) Cordiano C., Manzoni G.: *Intraoperative staging of gastric cancer. New trends in gastric cancer.* Kluwer Academic Publishers, 97:106, 1990.
- 4) Kinugasa S., Abe S., Tachibana M., Yoshimura H., Monden N., Dhar D.K., Nagasue N., Harada Y., Nagaka S.: *Surgically curable and incurable carcinomas of the stomach.* J Surg Oncol, 65:195-200, 1997.
- 5) Koga S., Kaibara N., Kudo H., Kimura A. and Hiraoka H.: *Value of positive peritoneal lavage in abdominal cancer.* J Cancer Surg Res Clin Oncol, 108:236-8, 1984.
- 6) Leach S.D., Rose J.A. Lowy A.M. et al.: *Peritoneal cytology and its prognostic value in endometrial carcinoma.* Int Surg, 82:244-8, 1997.
- 7) Maruyama K.: *Surgical treatment and results of gastric cancer.* National Center Press, Tokyo, 1986.
- 8) Nakajima T., Harashima S., Hirata M. and Kajitani T.: *Prognostic and therapeutic values of peritoneal cytology in gastric cancer.* Acta Cytol, 22:225-229, 1978.
- 9) Nieven Van Dijikum E.J.M., Sturm P.D., de Wit L.T., Offerhaus J., Obertop H. and Gouma D.: *Cytology of peritoneal lavage performed during staging laparoscopy for gastrointestinal malignancies: is it useful?* Ann Surg, 228, 6:728-733, 1998.
- 10) Takeshima N., Katsuyoshi K., Hirai Y., Yamawaki T., Yamauchi K. and Hashumi K.: *Prognostic value of peritoneal cytology in patients with cancer of uterine cervix.* Gynaecol Oncol, 64:136-40, 1997.
- 11) Veek N., Marinovic T., Ivic J., Nola M., Dzanic-Cemalovic et al.: *Prognostic impact of peritoneal cytology in patients with endometrial carcinomas.* Eur J Gynaecol Oncol, 18:181-4, 1993.
- 12) Wu C.; Lytvyn Y., Thomas D.Y., Leberer E.: *Optimal surgical strategy for potentially curable serosa-involving gastric carcinomas with intra-peritoneal free cells.* J Am Coll Surg, 184:611-7, 1997.
- 13) Ziselmann E.M., Harkavy S.E., Hogan M., West W., Atkinson B.: *Peritoneal washing cytology. Use and diagnostic value in gynaecologic cancer.* Acta Cytol, 28:105-10, 1984.

Commento

Commentary

Prof. Mancio CARBONI

Ordinario di Chirurgia Generale
Università degli Studi di Roma
"La Sapienza"

Tradizionalmente si è sempre reputato necessario diagnosticare con accuratezza la disseminazione intraperitoneale di cellule neoplastiche durante un intervento di chirurgia oncologica del tratto gastrointestinale per determinare un approccio chirurgico adeguato e corretto. Il ruolo della citologia peritoneale in ginecologia è ben codificato ed è ora formalmente incluso nella stadiazione TNM per il carcinoma ovarico (4). La valutazione citologica del liquido e del lavaggio peritoneale è quindi stata applicata al carcinoma dello stomaco, colon e pancreas (2).

Recentemente l'esame citologico estemporaneo sul liquido di lavaggio peritoneale è tornato argomento di discussione e oggetto di studio dopo l'avvento del trattamento laparoscopico del cancro del colon. Le frequenti segnalazioni di metastasi a livello dei siti di inserimento dei trocar dopo colectomia laparoscopica per cancro del colon in fase precoce hanno posto il dubbio se tale evento sia di natura biologica o tecnica. Gli studi hanno tentato di correlare la presenza di cellule neoplastiche nel liquido di lavaggio peritoneale, mediante lo studio citologico, con una maggiore incidenza di metastasi a livello dei siti di inserimento dei trocar, ma i risultati sono ancora preliminari per ritenere questo un criterio valido per una conversione laparotomica (1).

Lo studio del Dott. A. D'Amato ha un obiettivo semplice ed è stato condotto in maniera corretta e completa. Mi congratulo per la casistica riportata e condivido pienamente, sulla base della nostra esperienza e dei dati riportati in letteratura, la conclusione degli autori. È possibile comunque che in futuro la sensibilità della citologia peritoneale possa essere incrementata dall'esame immunoistochimico estemporaneo, metodica in fase di studio da alcuni anni (3).

Traditionally it has been considered necessary to diagnose accurately the intraperitoneal spread of cancer cells during an oncologic gastrointestinal operation to determine the appropriate and correct surgical approach. The role of peritoneal cytology in gynecology is well established and now is formally incorporated into the TNM staging classification (4). In addition to these cancers, cytologic evaluation of free fluid and washings from the peritoneal cavity have been reported for carcinomas of the stomach, colon and pancreas (2).

Recently peritoneal cytology is again object of debate after the increasingly number of laparoscopic treatment of colon cancer. With the increasingly frequent reports of laparoscopic port site recurrences in early stage colorectal carcinoma, there is concern whether the etiology is biological or technical in nature. Studies tried to correlate the presence of neoplastic cells in the peritoneal cavity, through peritoneal cytology, and the higher incidence of laparoscopic port site recurrence.

The results do not allow determining whether or not peritoneal cytology is a good criterion for laparotomic conversion (1). The study of Dr D'Amato has a simple hypothesis, it is well controlled and complete.

Congratulation for the personal series reported and we fully agree the author's conclusion, on the basis of my own experience and the data from the literature. Furthermore, it is possible that the sensitivity of peritoneal cytology may be increased by immunocytochemistry which recently has been object of study (3).

Bibliografia:

- 1) Horattas M.C., Evasovich M.R., Tophan N.: *Colorectal carcinoma and the relationship of peritoneal cytology*. Am J Surg, 74:334-8, 1997.
- 2) Martin J.K., Goellner T.R.: *Abdominal fluid cytology in patients with gastrointestinal malignant lesions*. Mayo Clin Proc, 61:467-471; 1986.
- 3) Nomoto S., Nakao A., Takeuchi Y. et al.: *Intraoperative peritoneal washing cytology with the rapid immunoperoxidase method using microwave irradiation*. J Surg Oncol, 60:30-34, 1995.
- 4) Willett G.D.: *Prognostic value of cytologic peritoneal washings*. Clin Lab Med, 5:265-274; 1985.

Autore corrispondente.

Dr Alberto D'AMATO
Via di S. Costanza 46
00198 ROMA