

**UTILIDAD DE CIRUGÍA
CITORREDUCTORA Y HIPEC EN
CARCINOMATOSIS PERITONEAL
ESTABLECIDA DE ORIGEN
COLORRECTAL**

Javier García-Quijada García
Paloma Sanz Muñoz
Miguel Ángel Delgado Millán
R2 Cirugía General y Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Getafe

INTRODUCCIÓN

- 20% Ca Colorrectales se presentan con estadio IV
- Hasta un 35% de los pacientes con cánceres colorrectales metastáticos se presentan con carcinomatosis peritoneal aislada.
- Avances en quimioterapia y cirugía permiten supervivencias más largas, con opciones potencialmente curativas.



Hasta un 50% de supervivencia a largo plazo con QT+ cirugía en general.

Metas hepáticas supervivencias de 6 meses → a 40% en 5 años, no se considera el tratamiento paliativo

Carcinomatosis resultados similares.

Avances en QT han permitido aumentar la SV de 6 → 16 meses

CARCINOMATOSIS PERITONEAL

- Diseminación de células tumorales por superficie peritoneal.
- Origen y pronóstico variable.
- Abordaje curativo complejo y multidisciplinario.
- Pronóstico ominoso → Supervivencias más largas
(6-16 meses mediana) (21 – 63 meses).
40-60% SV a 5 años
- CURACIÓN en un 16% en CCR.

**CIRUGÍA CITORREDUCTORA
HIPEC**

El pronóstico tras tratamiento multimodal es muy variable: pacientes con CCR supervivencias de 20-40 semanas, vs pseudomixoma peritoneal hasta 20 años de supervivencia. Todo dependiendo del tipo de tumor y de la carga tumoral.

La carcinomatosis peritoneal es una forma heterogénea de cáncer que generalmente se considera un estadio terminal. Por esto mismo se han desarrollado abordajes multimodales, que comprenden la realización de una cirugía citorreductora, seguida de quimioterapia intraperitoneal hipertermica.

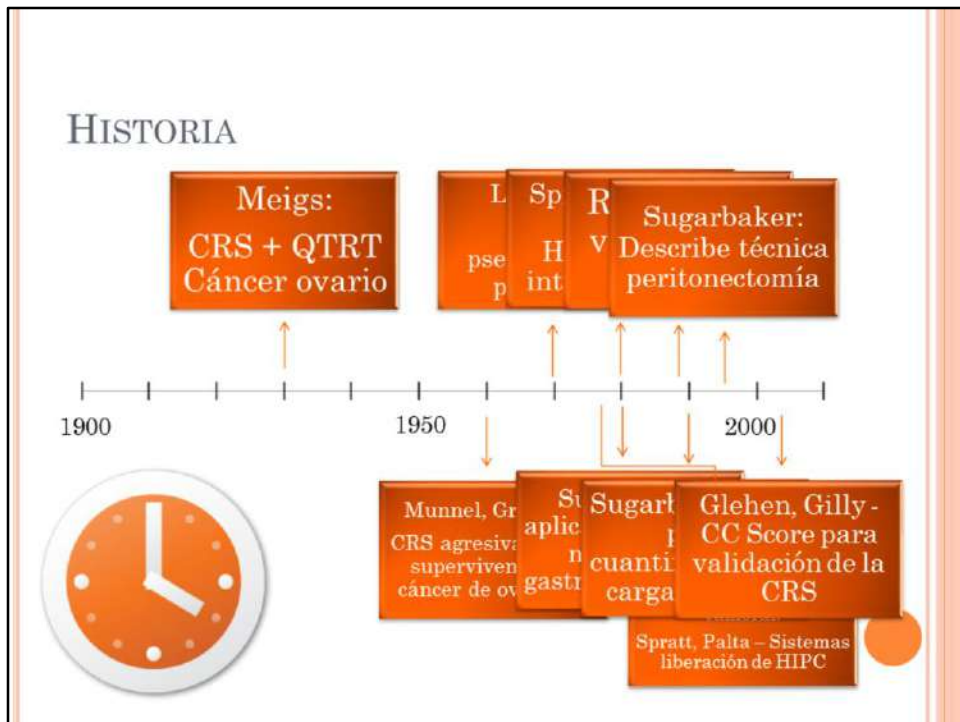
En el pasado los regímenes de QT paliativa con 5 FU permitían supervivencias de 4-7 meses. Actualmente hasta 12 meses, pero con la CRS + HIPEC se han conseguido hasta 20-65 meses, con supervivencia a los 5 años de hasta un 40-60%, comenzando a considerarse como una extensión locorregional más que una enfermedad sistémica.

CARCINOMATOSIS PERITONEAL EN CCR

- Carcinomatosis sincrónica 4-7%
- Carcinomatosis metacrónica 3.5-5.1%. 1.2% al año, 4.5% a los 3 años y 5.5% a los 5 años.

- Factores riesgo:
 - Mujeres, colon derecho > colon izquierdo > recto, adenocarcinoma mucinoso, obstrucción/perforación al diagnóstico (15% vs 6%), cánceres infiltrativos y ulceroinfiltrativos, estadio III (x7 veces riesgo).

6 meses umbral sincrónico – metacrónico
General: Supervivencia 6 meses para sincrónicas
6-16 meses para metacrónicas.



Meigs: describe la cirugía citorrreductora con quimiorradioterapia adyuvante. Reducción de masa mejoraría las síntomas y reduciría complicaciones como obstrucción intestinal, perforación, ascitis, etc.

Munnell Griffiths: CRS con tumor residual < 2cm mejora supervivencia en cáncer de ovario estadio IV. Argumentos a favor CRS: mejor captación de QT adyuvante al ser depósitos tumorales más pequeños. Masas más pequeñas en periodo de crecimiento serían más sensibles a la quimioterapia. Igualmente paliar obstrucción intestinal mejoraría la sintomatología y el estado nutricional.

Long et al: 1969, éxito tras terapia regional agresiva en pacientes con pseudomixoma peritoneal y quimioterapia adyuvante. Los pacientes con múltiples cirugías citorrreductoras con administración de QT oral o intraperitoneal tenían mejores tasas de supervivencia que los que usaban vías menos agresivas.

Palta: Describe el sistema de filtración para infusión intraperitoneal.

Larkin: Hipertermia global para reducir la masa tumoral.

Spratt – Describe la Thermal transfusión infiltration System (TIFS) a nivel intraperitoneal. Recirculación del efluvio intracavitario, filtrado de desechos, mantenimiento de concentraciones y distribución homogénea de la temperatura.

Consiguieron volúmenes altos de QT sin elevar mucho la temperatura corporal y sin otras complicaciones significativas..

Poco después se aplica a paciente con pseudomixoma peritoneal tras CRS, sobreviviendo sin complicaciones.

En los años 80, se realizan múltiples estudios sobre carcinomatosis de cánceres de ovario y apendiculares. Salen estudios con cisplatino intraperitoneal, utilizando dosis hasta 30 veces superiores a las utilizadas IV. Por otro lado, su absorción sistémica lenta, permite una especie de perfusión IV, con doble efecto locorregional y sistémico, asociando menores complicaciones.

Se reconoce la necesidad de estandarizar la cirugía citorreductora. Se demuestra la mejoría pronóstica con remanentes tumorales menores de 2 cm. Fue Sugarbaker en 1995 quien describe los 6 procedimientos aplicables a la carcinomatosis peritoneal.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS INDEX

Regiones: 9 compartimentos abdominales + 4 intestinales

Puntos de corte variables en patologías

- Clásicamente : aptos con PCI < 20
- Posteriormente PCI < 15 para mejores resultados.

Problema principal, la predicción de la afectación del intestino delgado y/o del mesenterio, que representan uno de los principales obstáculos para plantear la cirugía citorreductora radical.

Se propone el uso de laparoscopia o minilaparotomías antes de realizar la laparotomía xifopúbica, aunque aún no hay consenso ni estandarización de la técnica en proceso diagnóstico.



Regiones: 9 compartimentos abdominales + 4 intestinales (yeyuno prox y distal e íleon prox y distal).

Puntos de corte variables en patologías

- Clásicamente : aptos con PCI < 20
- Después se estableció un PCI < 15 para mejores resultados.
- Gástricos PCI < 15

Problema principal, la predicción de la afectación del intestino delgado y o del mesenterio, que representan uno de los principales problemas para plantear la cirugía citorreductora radical. Se propone el uso de laparoscopia o minilaparotomías antes de realizar la laparotomía xifopúbica, aunque aún no hay consenso ni estandarización de la técnica en proceso diagnóstico.

PERITONEAL CARCINOMATOSIS INDEX

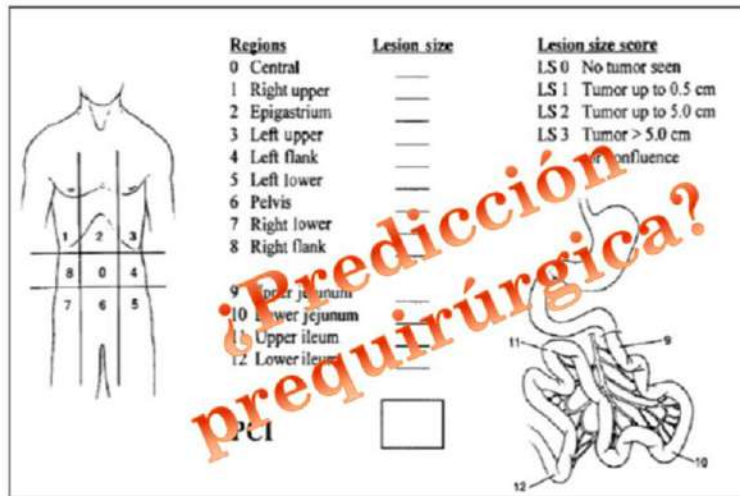


Figure 2. The Sugarbaker peritoneal carcinomatosis index (PCI) [modified according to 21].

Regiones: 9 compartimentos abdominales + 4 intestinales (yeyuno prox y distal e íleon prox y distal).

Puntos de corte variables en patologías

- Clásicamente : aptos con PCI < 20
- Después se estableció un PCI < 15 para mejores resultados.
- Gástricos PCI < 15

Problema principal, la predicción de la afectación del intestino delgado y o del mesenterio, que representan uno de los principales problemas para plantear la cirugía citorreductora radical. Se propone el uso de laparoscopia o minilaparotomías antes de realizar la laparotomía xifopúbica, aunque aún no hay consenso ni estandarización de la técnica en proceso diagnóstico.

Dutch Simplified Peritoneal Cancer Index (SPCI)

- Tumor is recorded as
 - Large >5cm
 - Moderate 1–5cm
 - Small <1cm
 - None
 - Seven abdominal regions
 - I Pelvis
 - II Right lower abdomen
 - III Greater omentum, transverse colon and spleen
 - IV Right subdiaphragmatic area
 - V Left subdiaphragmatic area
 - VI Subhepatic and lesser omental area
 - VII Small bowel and small bowel mesentery
- Disadvantage: Epigastric region not designated

ASCO Prog Proc 2002

Table 3

Gilly peritoneal carcinomatosis staging.

Stage	Peritoneal carcinomatosis description
Stage 0	No macroscopic disease
Stage 1	Malignant implants less than 5 mm in diameter Localized in one part of the abdomen
Stage 2	Diffuse to the whole abdomen
Stage 3	Malignant implants 5 mm to 2 cm
Stage 4	Large malignant nodules (more than 2 cm)

ESTADIFICACIÓN PREQUIRÚRGICA

- TC:
 - Infraestimación. Detección 8-67%, con pérdida clara de rendimiento con implantes pequeños. PCI real x2.
 - Falsos negativos 10-30%. 33% infraestimación en global.
- PET TC:
 - SE 78%. Superior a PET y TC por separado.
- Laparoscopia
 - Predecir la posibilidad de citorreducción óptima y comprobar la respuesta a la quimioterapia adyuvante/neoadyuvante.
 - Predecir resecciones viscerales a realizar.
 - Laparoscopias de revisión periódicas en pacientes con alto riesgo de recurrencia.
 - Difícil por adherencias previas, mal acceso a retroperitoneo y mala detección de implantes en pared anterior.

Estadificación prequirúrgica complicada.

TC con utilidad limitada. Se puede emplear PET TC; PET RMN, para calcular un PCI Radiológico, presencia de ascitis o infiltración linfática.

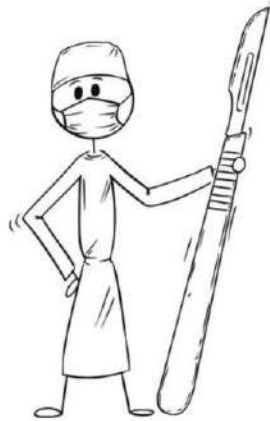
Estadificación intraoperatoria permanece siendo el gold estándar en la mayoría

En pacientes con PCI altos radiológicos se realiza laparo diagnóstica con toma de biopsias y si no está indicado, se mandan a QT neoadyuvante y se reestadifica con prueba de imagen tras 3-4 meses.

SOBRE TODO NOS SIRVEN PARA DESCARTAR.

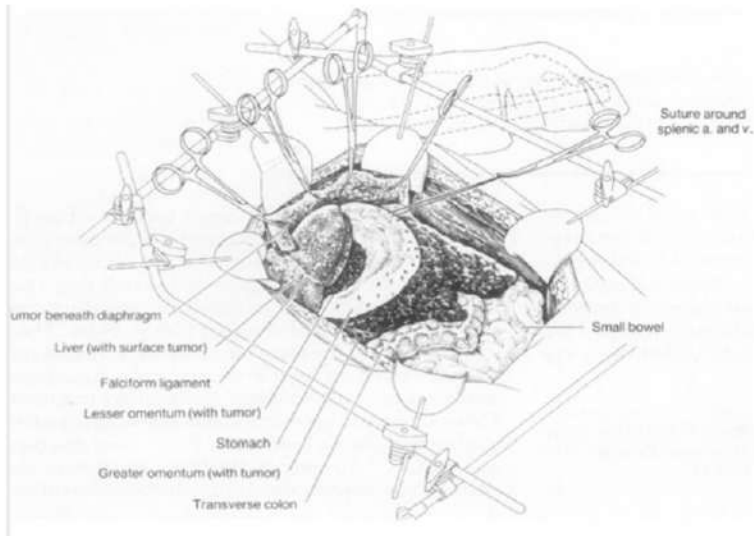
CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY

- Omentectomía con esplenectomía.
- Peritonectomía cuadrante superior izquierdo.
- Peritonectomía cuadrante superior derecho.
- Omentectomía menor con colecistectomía.
- Antrectomía y "stripping" de bursa omental.
- Peritonectomía pélvica +/- resección de colon.

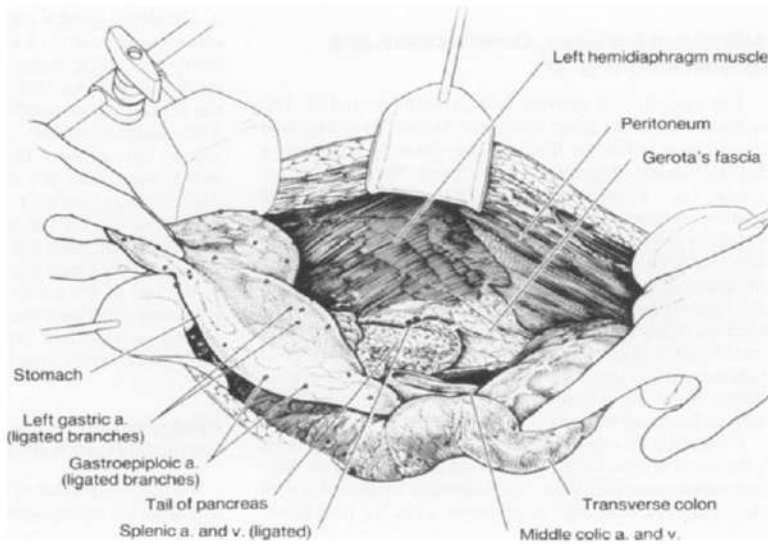


La cirugía se basa en la extirpación del peritoneo así como la vaporización de algunos restos tumorales.

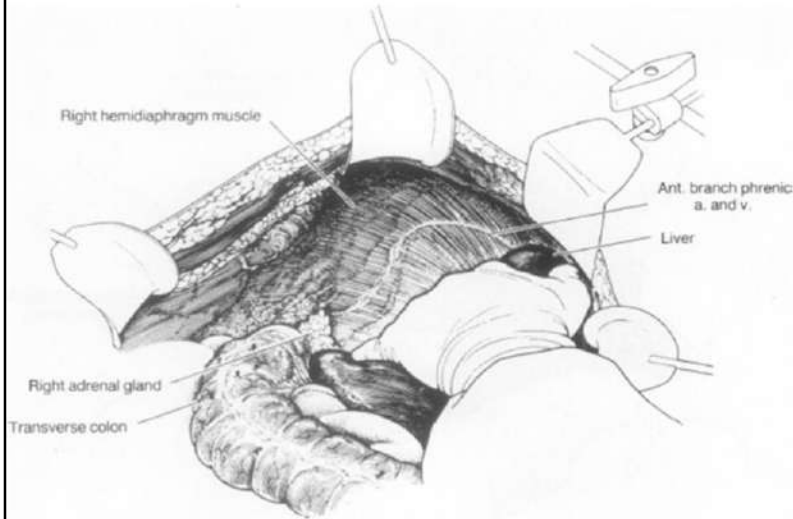
CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY



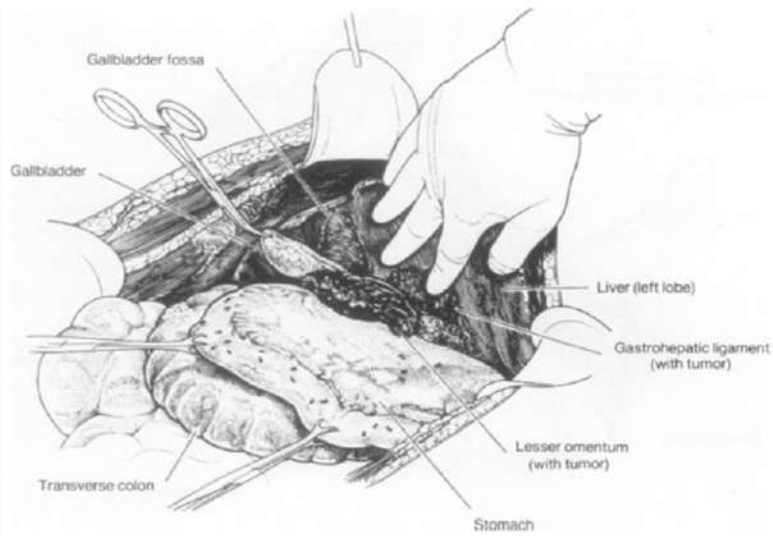
CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY



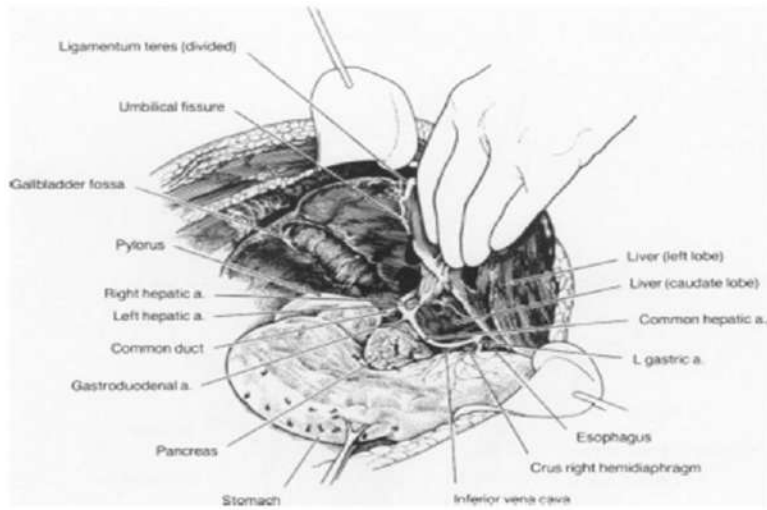
CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY



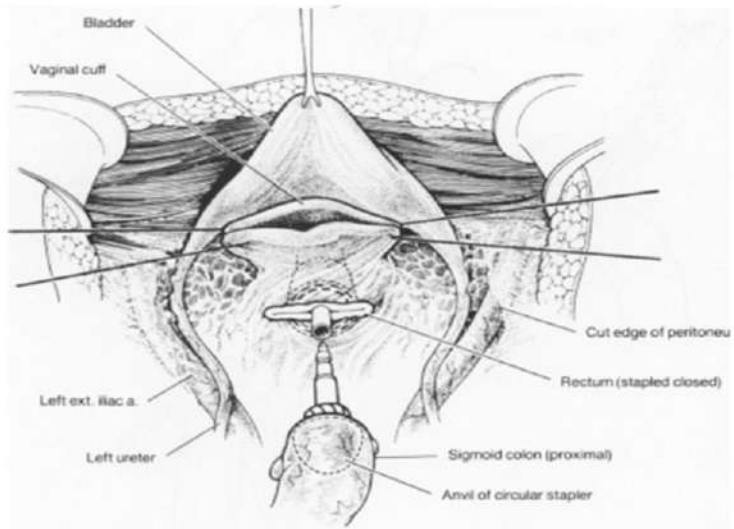
CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY



CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY



CIRUGÍA CITORREDUCTORA: SUGARBAKER'S PERITONECTOMY



CIRUGÍA CITORREDUCTORA

- Objetivo.
- Complejidad.
- Procedimientos:
 - Stripping parietal de la pared anterior
 - Stripping visceral de la vejiga.
 - Disección de peritoneo parietal de gotieras parietocólicas.
 - Peritonectomía subfrénica izquierda.
 - Omentectomía mayor con resección de ligamento gastrocólico.
 - Peritonectomía subfrénica derecha.
 - Disección el espacio de Morison, ligamento falciforme y redondo del hígado, así como del tejido precava.
 - Colectomía y resección de omento menor y ligamento hepatoduodenal.
 - Resección multivisceral de estómago, intestino delgado, colon, recto, bazo, útero y anejos y vagina.
 - Anastomosis / Reconstrucciones



Objetivo: eliminar todos los implantes tumorales visibles.

Cirugías complejas con resecciones multiviscerales que pueden llevar 8-14h.

A pesar de la radicalidad de la cirugía se debe intentar ser conservador sobre todo en resecciones intestinales, realizando exéresis y reparación en lugar de resección segmentaria en implantes pequeños. Muchas veces en afectación vesical con el despegamiento peritoneal es suficiente, aunque a veces hay que realizar resección parcial y reparación.

No consenso entre realizar las anastomosis intraoperatorias, antes del HIPEC o después. Un estudio muestra que el fallo anastomótico ocurre más frecuentemente tras 5-fluorouracilo sistémico que con intraperitoneal, aunque parece que su cicatrización en ratas es más lenta.

COMPLETENESS OF CYTOREDUCTION CC SCORE

- CC-0 – Sin tumor visible residual
- CC-1 – Remanente/s tumoral/es < 2.5mm
- CC-2 – Remanente/s tumoral/es < 2.5cm
- CC-3 – Tumor > 2.5cm o confluencia de nódulos más pequeños.

- CC score es un factor pronóstico significativo.
 - CRS CC 0 → Supervivencia mediana 24-46 meses.
 - CRS implantes > 5mm → Supervivencia 4.1-14.6 meses (*Shanel B*)



Los *criterios de inclusión* ampliamente aceptados son:

- Confirmación histológica de carcinomatosis peritoneal en ausencia de enfermedad extraabdominal.
- Ausencia de metástasis ganglionar retroperitoneal voluminosa.
- Metástasis hepáticas que no requieran una hepatectomía mayor.
- Estado funcional según la Organización Mundial de la Salud ≤ 2 .
- Expectativa de vida superior a 3 meses.
- Ausencia de oclusión intestinal completa.
- Función hepática correcta, definida como bilirrubina $\leq 1,5$ veces el límite superior de normalidad (LSN), aspartato amino transferasa y alanino aminotransferasa $\leq 2,5$ veces LSN, y fosfatasa alcalina ≤ 3 veces LSN.
- Función renal correcta, definida como creatinina sérica $\leq 1,5$ veces LSN.
- Función de la médula ósea aceptable, definida como neutrófilos $> 1,5 \times 10^9$ l-1, hemoglobina > 10 g/dl-1, y plaquetas $> 100.0 \times 10^9$ l-1.
- Ausencia de enfermedad cardíaca, pulmonar, hepática, renal o neurológica que contraindique la cirugía mayor.
- En caso de haber recibido tratamiento oncológico con radiación y/o quimioterapia, debe esperarse un mínimo de 4 semanas para plantear el tratamiento. En los pacientes tratados con nitrosoureas o mitomicina C deberá ampliarse el plazo a 6 semanas.
- En mujeres en edad fértil, debe realizarse un test de embarazo previo.

Los *criterios de exclusión* son los siguientes:

- Metástasis extraabdominales o hepáticas no resecables o que impliquen una hepatectomía mayor con reserva limitada.
- Retracción mesentérica observada en la tomografía axial computarizada (TAC) abdominal.
- Obstrucción intestinal multisegmentaria.
- Reserva de intestino delgado residual < 1,5 metros (síndrome de intestino corto).
- Afectación masiva del hilio hepatobiliar.
- Infección activa.
- Neuropatía periférica de grado > 2.
- Trasplante alogénico.
- Radioterapia extensa (< 25 % de reserva de médula ósea).
- Trasplante de médula ósea previo o quimioterapia a altas dosis con rescate de médula ósea o células madre.
- Radioterapia, quimioterapia, tratamiento hormonal o inmunoterapia concurrente.
- Participación en ensayo clínico con un fármaco investigacional en los últimos 30 días.



CONTRAINDICACIONES PARA CIRUGÍA CITORREDUCTORA

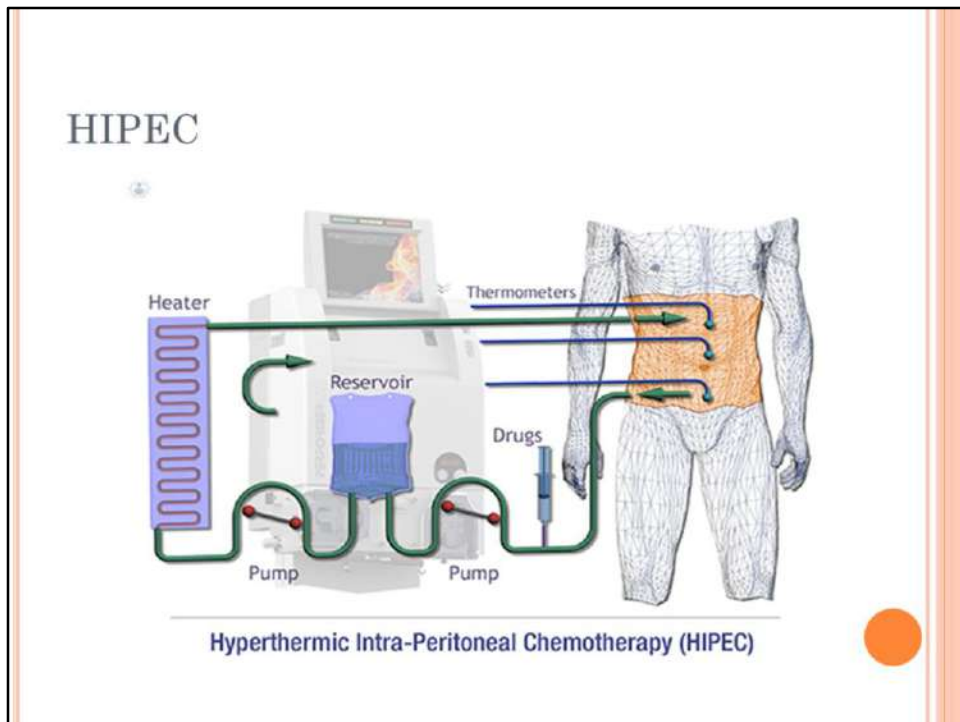
○ Absolutas

- Afectación masiva de retroperitoneo.
- Invasión de la raíz mesentérica.
- Afectación masiva del intestino delgado.
- Metástasis intraabdominales o extraabdominales irresecables.
- Neoplasia adicional incurable.
- Índice Karnofsky < 70.
- PCI > 15-20.

○ Relativas

- Obesidad
- Contraindicación cardiológica, hepática o renal.
- Infección activa
- Íleo agudo.





Objetivo: Eliminar remanentes microscópicos tumorales.

Solución carrier – Líquido dialítico (dextrosa al 1,36 %) o Ringer que se calienta en la maquina hasta unos 42°C, añadiéndose el quimioterápico (mitomicina C, cisplatino, oxaliplatino) e iniciándose el procedimiento.

Mitomicina C la más típica (15-35mg/m²). El oxaliplatino por el contrario, no produce neutropenia, y su infusión es más rápida (30 versus 90 min).

En algunos centros incluso administran QT sistémica al mismo tiempo.

Se realiza medición de temperatura intrabdominal cada minuto y también control de la temperatura vesical y superficial. Infundiéndose durante 60-120 minutos. Después se realiza drenaje de la solución y lavado con 8-10 litros de Ringer.

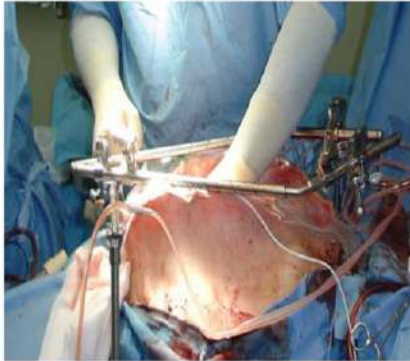
EPIC: Early postoperative intraperitoneal chemotherapy – normotérmica (5-FU) unos días después de CRS. Menos utilizada. Puede añadir toxicidad sin clara mejoría en el pronóstico.

Supone el tratamiento elección para **mesotelioma y pseudomixoma. Entredicho en CCR. Evaluación en gástrico, ovárico y neuroendocrino. NO indicado en sarcomas, G1St o tumores desmoplásicos.**

2014 – 9th International Congress on Peritoneal Surface Malignancies (Amsterdam) – establece la CRS + HIPEC como tratamiento estándar de pacientes seleccionados con Carcinomatosis peritoneal colorrectal leve-moderada.

HIPEC: MODALIDADES

Abierta
(Coliseo)



Cerrada



Hyperthermic IntraPERitoneal Chemotherapy

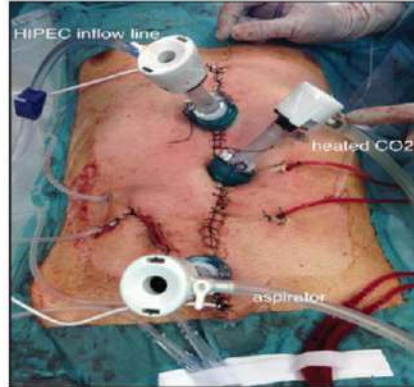
- Coliseum: abierta: Hoja de silicona sobre un retractor y asegurada a la piel. Cavity elevada e incisión superior para permitir la perfusión de la solución hipertérmica.
 - Acceso directo a la cavidad. Manipulación e fluidos e intestino para conseguir una distribución y temperatura homogénea y evita sobreexposición a temperaturas peligrosas.
 - Pérdida de calor rápida, más difícil mantener las temperaturas ideales y exposición del personal de quirófano a agentes quimioterápicos.
- Cerrada: cierre de pared abdominal e instilación de QT a través de catéteres de drenaje.
 - Reducción de pérdida de calor. Flujo mantenido de quimioterapia y presiones positivas para aumentar su penetrancia.
 - Distribución desigual, que puede producir acúmulo de fluidos y calor, que puede producir toxicidad.

HIPEC: MODALIDADES

Semiabierta (PCE)



Laparoscópica



- PCE (Peritoneal Cavity Expander): cierre estanco de la cavidad grapado a la piel que se puede sobre elevar para manipular los contenidos abdominales manteniendo la temperatura sin pérdida de fluidos. Utilizada por Sugarbaker, desarrollando el retractor de Thompson en 2005.

Reducción pérdida de calor y distribución homogénea de fluidos.

Exposición a los agentes quimioterápicos del personal de quirófano. Difícil montaje.

- Laparoscopia: Descripción reciente. Pacientes seleccionados con mínima carga tumoral. Sin complicaciones aunque seguimientos cortos en series de casos. pocas publicaciones.

Teórica combinación de ventajas.

Se colocan drenajes subfrénicos derecho e izquierdo, pélvico y en receso hepatorenal.

Catéter en flanco izquierdo para medida de la PIA y sondas térmicas en los extremos de la herida (pelvis y subfrénico).

Se cierra la herida dejando 3 defectos para trócares de 12 mm

- Superior para infusión de HIPEC, intermedio para CO2 y inferior para evacuador de humo.
- PIAs de 12mmHg.
- Laparoscopia dirige el flujo de HIPEC y distribuye homogéneamente éste con pinzas

- Tras 5 min se evacúa el neumoperitoneo y se continua la perfusión como una técnica cerrada durante 10 min (agitando el abdomen y cambiando la posición de la cama).
- Después otros 5 min de laparoscopia, hasta completar 90 min ciclando.
- Se retira la solución y se lava abundantemente. Se quitan trócares y catéteres, manteniendo drenajes. Reabriendo abdomen para comprobar que está todo bien y realizar anastomosis si es necesario. Se vuelve a cerrar.
- HANDPORT : no se sabe si alcanza bien la parte que cubre el dispositivo.

MORBIMORTALIDAD DE LA TÉCNICA

- Morbilidad 14-70%. Mortalidad 0-20% (0-8% en centros de referencia).
 - Gusani et al – Morbilidad mayor 29.8%. Morbilidad global del 56.5%.
- Complicaciones más frecuentes: Perforación/fuga anastomótica, infección, sangrado, insuficiencia respiratoria/cardíaca, íleo prolongado, apertura diafragmática, fracaso renal, fistulas enterocutáneas...
- Factores de riesgo: carcinomatosis metacrónica, PCI >13, 5 o más regiones afectas, CRS incompleta, Requerimientos transfusionales, 3 o más anastomosis.
- Relacionadas con QT: Citopenias, fallo renal, hepático, cardíaco...menos frecuentes. Lesiones que afectan a la permeabilidad y función del intestino delgado (hipertermia)
- Vuelta a calidad de vida basal aproximadamente 1 año después de la cirugía.



Tabla 1. Material de protección

Para el quirófano	Aspirador de humos Cobertura del suelo Contenedor de residuos
Protección del personal	Mascarillas FFP-3 Gafas de protección Doble guante de látex Calzas
Protección del paciente	Cobertura de plástico sobre incisión Termómetros

Tabla 2. Decálogo de medidas de seguridad durante la HIPEC

1. Restringir el personal al mínimo necesario
2. Vestir protección adecuada
3. Confirmar presencia de contenedores para residuos de citostáticos
4. Advertir de que comienza la HIPEC
5. Cierre hermético del quirófano
6. Disponer de kit para vertidos accidentales de citostáticos
7. Designar responsable de actuar en caso de vertido
8. Apertura mínima de hoja de plástico (en técnica de coliseo)
9. Conectar aspirador de humos
10. Recogida especial de residuos



ENFERMEDAD METASTÁSICA + CARCINOMATOSIS PERITONEAL

- Estudios multicéntricos retrospectivos: Beneficio de CRS y metasectomía hepática + HIPEC en un pequeño grupo de pacientes.
- 3 o menos metástasis fácilmente resecables con PCIs bajos (mayoría < 11), en pacientes con buena situación basal y pocas comorbilidades.
- Buena respuesta a QT neoadyuvante, biología poco agresiva del tumor.
- Supervivencias 23-36 meses
- Discutido. No RCTs hasta la fecha.
- **CONCLUSIÓN:** No existe evidencia para excluir a pacientes que se beneficiarían de una CRS con HIPEC por la presencia de metástasis hepáticas.



FACTORES PRONÓSTICOS EN CCR

- **PCI intraoperatorio y CC Score**
- Pobre diferenciación como mal pronóstico.
- No información sobre marcadores tumorales.

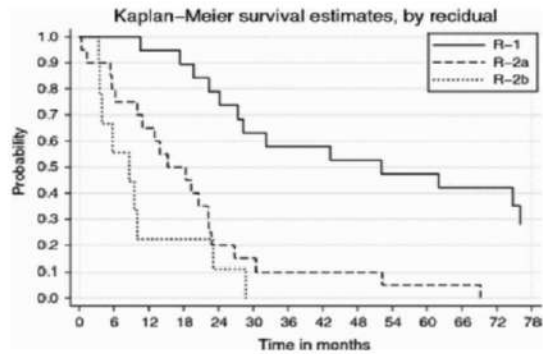


Figure 15. QP1: survival in patients with colorectal carcinoma relative to survival and residual tumor [modified according to 87 and 88] complete cytoreduction = CC0; R2-a = incomplete cytoreduction = CC-1; R2-b = incomplete cytoreduction = CC-2 and CC-3).

¿POR QUÉ HIPEC?

¿Evidencia?

- Acción locorregional
 - Acción directa.
 - Aumento concentración
 - Distribución homogénea.
- Baja tasa de absorción sistémica
 - Altas dosis
 - Escasos efectos sistémicos
- Hipertermia
 - Efecto antitumoral
 - Penetración

Órgano de unos 7.500 cm², derivado mesodérmico.

Función de barrera, permitiendo también movilidad de las vísceras.

Capa única de células mesoteliales con membrana basal y 5 capas de tejido conectivo y un espesor de unas 90 micras.

Casi nunca los tumores penetran en estructuras subyacentes cuando afectan al peritoneo. Por esto no se recomienda operar primero cuando ya hay afectación, ya que se producen zonas avasculares que impedirán el efecto de tratamientos adyuvantes y la siembra de células malignas en “santuarios” a los que será difícil acceder.

El lavado peritoneal que contiene mitomicina C (MMC) da como resultado una exposición del fármaco a la superficie peritoneal que es 20 veces mayor que en cualquier otra parte del cuerpo. Se cree que este grado de ventaja farmacocinética da como resultado circunstancias óptimas para la destrucción de células tumorales. Además, se ha demostrado la mejora de la citotoxicidad de MMC a temperaturas superiores a 39 ° C en animales y modelos in vitro.

Hay tumores que tienden a metastatizar vía hematológica y que responden por tanto bien a drogas sistémicas. Mientras tanto, otros tienden más a la invasión locorregional, afectando en último estadio al peritoneo, y el efecto de la quimioterapia tradicional es más limitado. Estos pacientes se benefician de una

quimioterapia a nivel locorregional que actúe directamente sobre las células tumorales.

El alto peso molecular de los agentes quimioterapéuticos y su solubilidad en agua, provocan una retención prolongada en el espacio peritoneal. Además, el uso de fármacos seleccionados en condiciones de hipertermia puede aumentar la citotoxicidad en la superficie peritoneal sin un aumento de la toxicidad sistémica (médula ósea). La hipertermia puede mejorar confiablemente la penetración del fármaco en el tejido tumoral. Finalmente, el uso de la quimioterapia intraoperatoria permite la distribución manual de la solución de quimioterapia hipertérmica, lo que permite un tratamiento homogéneo de toda la superficie abdominal y pélvica.

Las drogas utilizadas (Cisplatino, oxaliplatino, mitomicina D) tienen alto peso molecular por lo que su filtración al torrente sanguíneo es baja y se eliminan antes de que se acumule, por lo que la toxicidad es escasa.

Administración locorregional → Incremento concentración en sitio de acción y actuación directa sobre células tumorales libres intraperitoneales.

Distribución homogénea de agentes quimioterápicos.

Altas dosis con menor toxicidad sistémica.

Hipertermia produce efecto antitumoral directo (desnaturalización proteica, apoptosis, inhibición angiogénica...).

Igualmente, la hipertermia incrementa la penetración del fármaco en los tejidos.

Mejora síntomas como los producidos por la ascitis maligna (fibrosis peritoneal que impide el exudado ascítico – alta eficacia).

Tabla 2. Estudios y esquemas de CRS + HIPEC

Autor	Tratamiento	SV mediana	SV 3 años	SV 5 años
Verwaal, 2003 ¹⁸	CRS + HIPEC	48 meses	45 %	
Cavalieri, 2006 ¹⁴ (estudio multicéntrico)	CRS + HIPEC		25 % (33,5 % CC-0)	
Elias, 2006 ¹⁸	CRS + HIPEC	60 meses		48,5 %
Elias, 2008 ¹¹	CRS + HIPEC vs. QTS	62,7 vs. 23,9	81 % vs. 65 % (2 a)	51 vs. 13
(Estudio multicéntrico) ¹⁹	CRS + HIPEC	30,1 meses		27 %
Franko, 2010 ¹⁹ (estudio caso/control)	CRS + HIPEC vs. QTS	34,7 vs. 16,8 meses		
Gore, 2013 ²⁰	CRS + HIPEC			35 %



SERIES IMPORTANTES

- Sugarbaker
 - Buenos resultados en pacientes con baja carga tumoral
- Series cortas CRS vs QT sistémica
 - Malos resultados, sin claro beneficio.
- Elías
 - CRS + HIPEC o EPIC (N 64) 2001
SV 3 años 60%
 - CRS + HIPEC (N 24) 2004
SV 3 años 65%.
 - CRS + HIPEC vs QT sistémica (N 100) 2009
SV 60 vs 24 meses.
 - CRS + HIPEC (N 523) (2010)
3.3% M y 31% m. SV 5 años 30%. (50% PCI < 6)

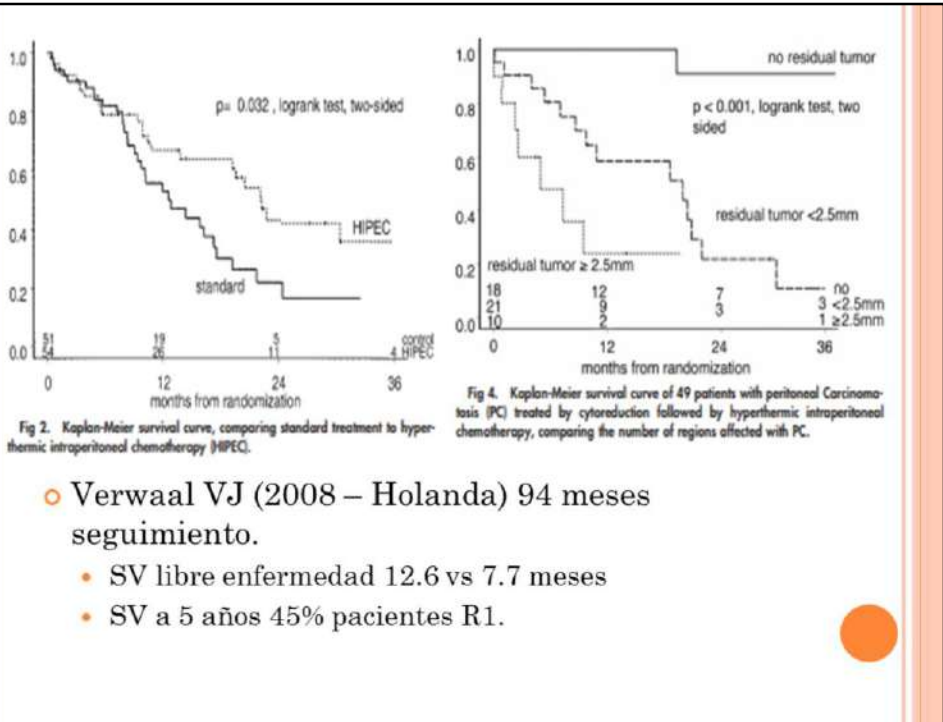


ENSAYOS CLÍNICOS

- Verwaal VJ (2003 - Holanda) CRS+HIPEC (MMC) vs QT (FLU/LEUVRN) + Cirugía paliativa (N 105).
 - Mediana 21.6 meses – SV 22.3 vs 12.6 meses
 - Mortalidad asociada 8%.

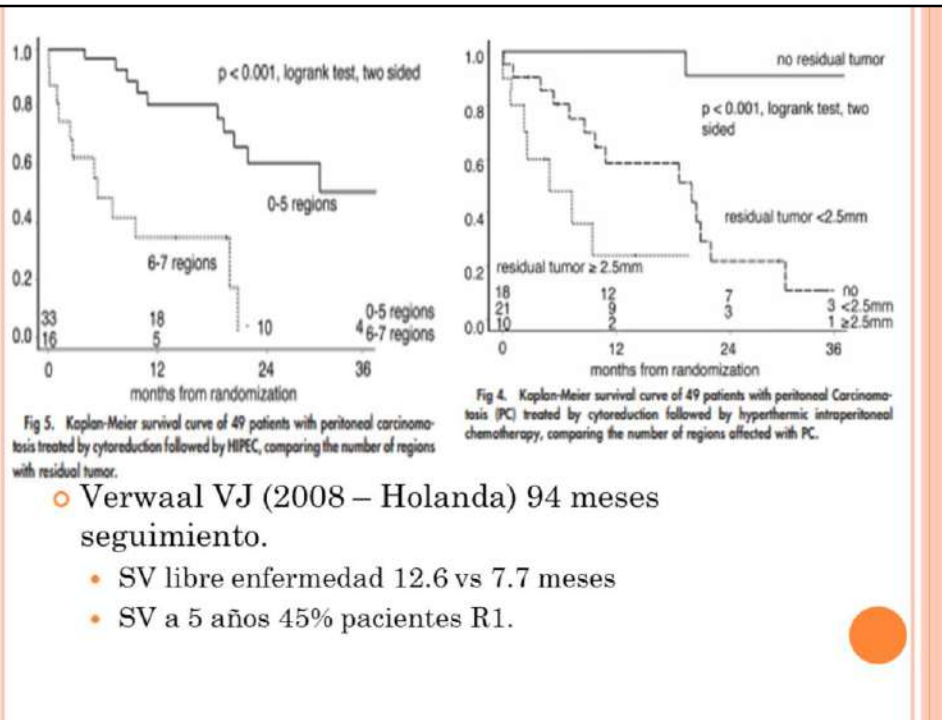
- Verwaal VJ (2008 – Holanda) 94 meses seguimiento.
 - SV libre enfermedad 12.6 vs 7.7 meses
 - SV a 5 años 45% pacientes R1.





- Verwaal VJ (2008 – Holanda) 94 meses seguimiento.
 - SV libre enfermedad 12.6 vs 7.7 meses
 - SV a 5 años 45% pacientes R1.





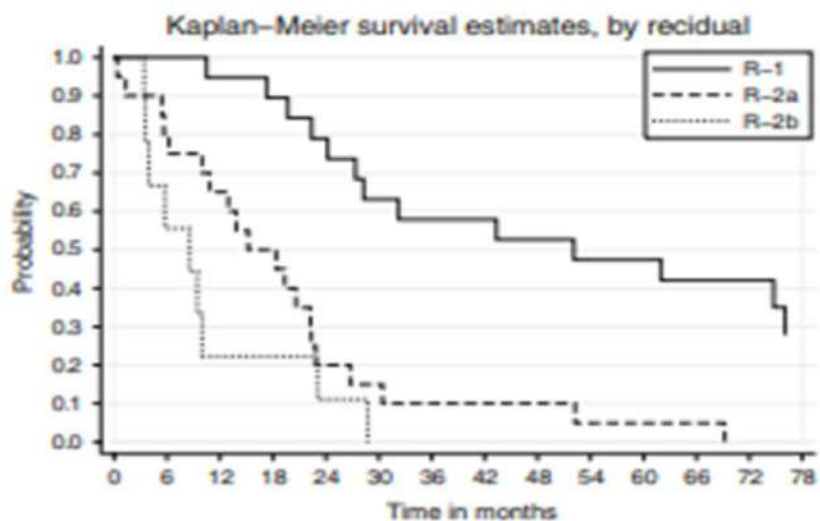


FIG. 3. Long-term results of cytoreduction followed by HIPEC in peritoneal carcinomatosis, divided to completeness of cytoreduction.

ENSAYOS CLÍNICOS

- Elías D. (2003) – CRS + EPIC (MMC + 5FU)+QT vs CRS + QT (5FU+LEU)
 - SV 2 años 60 %. No diferencias significativas.
 - Grupos heterogéneos. N (35)

- P.H. Cashin (2016) – CRS + SPIC (5FU) vs QT (5FU/LEU/OXALIP)
 - SV 2 años 54% vs 38%. Mediana 25 vs 18 meses. Seguimiento 78 meses. PCI 18.5+/-8.8
 - No diferencias en morbimortalidad. (N 48).
 - CC como factor independiente de supervivencia
 - CC-0 - 40% SV a 5 años y mediana de SV 40 meses.

Elias et al. tuvieron problemas, debido a que no consiguieron reclutar los 90 pacientes previstos, quedándose en 34 (debido a rechazo de los pacientes, que acudían al centro para terapia combinada). Resultados sorprendentes, validando la importancia de la cirugía citorreductora. A partir de este estudio EPIC empieza a perder importancia, y se empieza a hacer más HIPEC.

Cashin et al proponen CRS + SPIC (5 FO 6 días, y cada 4-5 semanas) y LEU IV o QT con 5FO/LEU/OXALIP (FOLFOX 6) con SPIC (sequential postoperative intraperitoneal chemotherapy a través de catéter tenckhoff). No utilizaron HIPEC porque no estaba implementado, aunque éste parece ser superior al SPIC (de hecho el bajo reclutamiento se debió a que la gente no aceptó tratamiento con SPIC (sólo HIPEC).

METAANÁLISIS

- Chao-Qun Huang (2017): 76 estudios (1RCT, 14 no aleatorizados (470 pacientes) y 61 estudios no controlados).
 - HR Supervivencia global 2.67 (2.21-3.23) con baja heterogeneidad.
 - No diferencias entre Mitomicina C, oxaliplatino y otros regímenes intraperitoneales.
 - Supervivencia global 29 meses mediana (previas reportadas por QT convencional en torno a 17.9 meses).
 - Efectos adversos:
 - Morbilidad/mortalidad: 19.8/4.3% CRS+HIPEC
20.5/6.2% QT+Cirugía paliativa



METAANÁLISIS

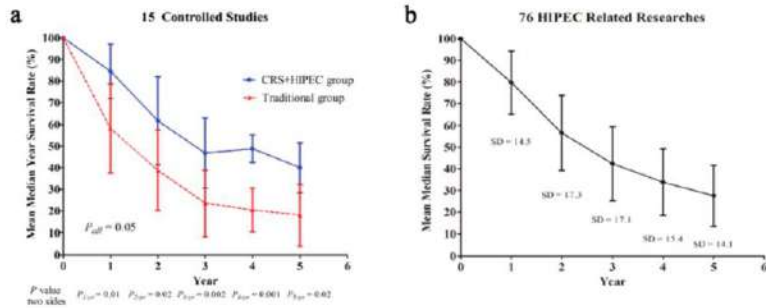


Figure 5: The summarized median year survival rates between CRS+HIPEC group and traditional group for 15 controlled studies (a); The summarized median year survival rates on 76 HIPEC related studies (b).

Mejoría en la supervivencia global de Carcinomatosis colorrectal con aceptable perfil de seguridad



ENSAYOS CLÍNICOS

- Quenet et al (2018) PRODIGE 7 - CRS + HIPEC (OXALIP) vs CRS + QT (265 pacientes).
 - CC 0 / 1 y neoadyuvancia 6 meses.
 - SV global 41.7 meses vs 41.2 meses.
Seguimiento 63.8 meses.
 - Morbilidad a 60 días 24.1% vs 13.6%.
 - SV libre de enfermedad al año 59% vs 46%.
 - Diferencias significativas en PCI 11-15.
 - CRS es la parte clave del tratamiento. Pone en duda la eficacia del HIPEC.



CONCLUSIONES

- Revolución. Invasión locorregional.
- Tendencia actual CRS radical con HIPEC.
- CRS radical como punto clave.
- Selección de pacientes.
- HIPEC con buenos resultados. ¿Nuevas QT?
- Reclutamiento complicado.
- Estandarización de procedimientos.

La carcinomatosis peritoneal está viviendo una revolución en cuanto a manejo y pronóstico, considerándose un estadio de invasión locorregional.

CRS + HIPEC, considerada estándar en pacientes con pseudomixoma peritoneal o mesotelioma. Faltan más datos en cirugía colorrectal, pero la evidencia es clara.

CRS es clave en el pronóstico de esta enfermedad, presentando resultados sólidos y homogeneidad en su práctica. Neoadyuvancia con QT no indicada, por la rápida progresión de la enfermedad parece claro que es mejor operar primero. CC score como factor pronóstico fundamental.

Uno de los principales problemas es la estadificación prequirúrgica, para una adecuada selección de pacientes. EL PCI es otro factor pronóstico fundamental.

El método HIPEC ha demostrado buenos resultados durante muchos años, que podrían verse eclipsados en nuevos estudios debido a las mejoras de los agentes quimioterápicos sistémicos. En cualquier caso, el método posee una base fisiopatológica que lo sustenta, y parece clave la selección de pacientes que pueden beneficiarse. En cualquier caso, son necesarios más estudios para establecer sus indicaciones de forma eficiente.

Nuevas quimioterapias como oxaliplatino, irinotecan, antiangiogénicos como

cetuximab o bevacizumab están incrementando las tasas de supervivencia (OS 31 meses mediana)

El reclutamiento de pacientes para ensayos clínicos aleatorizados es muy difícil debido a que acuden a centros de referencia para realizar la terapia combinada. Elias et al. en 2004 ya tuvieron problemas, suspendiendo ensayos clínicos debido a esto.

En cualquier caso, la heterogeneidad en su realización y la falta de ensayos clínicos aleatorizados dificultan la estandarización de los procedimientos.

BIBLIOGRAFÍA

- UpToDate.
- P. Quere, M.D. Epidemiology, Management, and Survival of Peritoneal Carcinomatosis from Colorectal Cancer: A Population-Based Study (2015).
- Madalyn G. Neuwirth - Then and now: cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC), a historical perspective (2015).
- Björn L.D.M. Brücher - Peritoneal Carcinomatosis: Cytoreductive Surgery and HIPEC--Overview and Basics (2012).
- Shanel B - The Surgical Management of Peritoneal Carcinomatosis of Colorectal Origin (2016).
- Chao-Qun Huang et al - Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis of current evidence (2017).



BIBLIOGRAFÍA

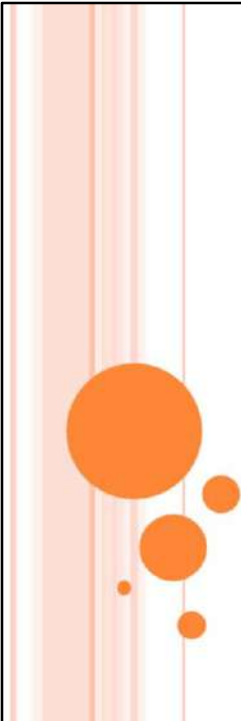
- Sugarbaker PH. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colon or appendiceal cancer with induction intraperitoneal chemotherapy (1996)
- Elias D. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy (2001)
- Elias D. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. (2004)
- Elias D. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin (2009)
- Elias D. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study (2010)
- Cirugía de la carcinomatosis peritoneal. Monográfica AEC (2018)



BIBLIOGRAFÍA

- Quenet F, Elias D, Roca L, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7 (abstract) (2018).
- Verwaal VJ. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer (2003).
- Verwaal VJ. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer (2008)
- Elias D. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials (2004)
- Cashin PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy for colorectal peritoneal metastases: A randomised trial (2016)





**UTILIDAD DE CIRUGÍA
CITORREDUCTORA Y HIPEC EN
CARCINOMATOSIS PERITONEAL
ESTABLECIDA DE ORIGEN
COLORRECTAL**

**Javier García-Quijada García
R2 Cirugía General y Aparato Digestivo
Hospital Universitario de Getafe**