Carcinomatosis peritoneal. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia

J. Farré Alegre, P. Bretcha Boix, M. L. Martín, M. Sureda, A. Brugarolas

Introducción

La diseminación peritoneal constituye uno de los principales patrones de recaída tras cirugía en los tumores de localización abdominal y pélvica. Ha sido considerada clásicamente como un signo de enfermedad generalizada, tratada de forma paliativa y de desenlace inevitablemente fatal. En un reciente estudio multicéntrico en el que se incluían pacientes con carcinomatosis de origen no ginecológico, la supervivencia media era de 3.1 meses¹. En estudios en los que se ha tratado con quimioterapia sistémica, se han obtenido buenas respuestas tumorales, aunque sin mejoría en la supervivencia.

La diseminación de las células tumorales en el peritoneo puede ser espontánea o producirse durante la cirugía, por mecanismos como la formación de émbolos tumorales por presión, la fuga de células malignas al cortar los vasos linfáticos o la siembra de las mismas en la cavidad peritoneal durante la disección quirúrgica. Va seguida habitualmente de la invasión o perforación de la serosa.

Una vez extirpado el tumor primario, los factores de crecimiento celular involucrados en la cicatrización estimulan el crecimiento de las células malignas viables atrapadas o en coágulos sanguíneos intraabdominales, o por la fibrina en superficies peritoneales traumatizadas. Paralelamente, el atrapamiento de dichas células dificulta el acceso a ellas de la quimioterapia sistémica, disminuyendo o anulando su eficacia^{2,3}.

Desde 1980 han aparecido en la literatura nuevas propuestas para el tratamiento de los pacientes afectados de diseminación tumoral peritoneal, un grupo de difícil manejo terapéutico y emocional, derivado de la perspectiva de fracaso terapéutico con pérdida rápida y progresiva de la calidad

de vida⁴. La administración de drogas antitumorales por vía intraperitoneal, la inmunoterapia intracavitaria, la terapia fotodinámica o la quimioterapia e hipertermia intraperitoneal constituyen una muestra de las líneas de trabajo en esta dirección⁴.

La perfusión intraperitoneal con quimioterapia e hipertermia ha ofrecido hasta el momento resultados esperanzadores. Consiste en realizar la cirugía de exéresis máxima o *debulking*, seguida de dosis altas de quimioterapia regional en perfusión hipertérmica durante el mismo acto operatorio. En ocasiones se completa la técnica con la administración de dosis altas de quimioterapia en la cavidad peritoneal los días posteriores a la cirugía, a través de catéteres provisionales implantados a tal efecto.

La cirugía posibilita la reducción de la enfermedad peritoneal a un tamaño mínimo y libera todas las adherencias, creando las condiciones óptimas para obtener mayor eficacia de los citostáticos. Estos son potenciados por el calor, que también tiene un efecto citotóxico por sí mismo, se elimina el atrapamiento celular, y se consiguen niveles altos de fármaco en la zona a tratar, imposibles de lograr por vía sistémica debido a su toxicidad⁵⁻⁸.

Debido a la barrera peritoneo-plasmática, las sustancias de alto peso molecular como mitomicina C, 5-fluorouracilo, cisplatino o doxorubicina, permanecen largo tiempo dentro del abdomen antes de su eliminación a través de la sangre, lo que las hace especialmente indicadas en esta modalidad terapéutica.

Ratio del área bajo la curva de las drogas administradas en relación a la exposición de la superficie peritoneal versus la sistémica

Droga	Peso Molecular	Ratio AUC
5-Fluorouracilo	130	250
Mitomicina C	334	75
Doxorrubicina	544	500
Cisplatino	300	20
Taxol	808	1000
Gemcitabina	263	50

Beneficios de la quimioterapia intraperitoneal con hipertermia tras cirugía citorredutora

- El calor tiene efectos antitumorales por sí mismo.
- El calor incrementa la citotoxicidad por sí mismo.
- El calor incrementa la penetración de los medicamentos en los tejidos.
- Se consigue una distribución uniforme de la quimioterapia intraperitoneal en todas las superficies del abdomen y la pelvis..
- Se eliminan las náuseas y los vómitos
- Durante el tiempo de hipertermia se monitorizan todos los parámetros (hemodinámicos, temperatura, coagulación, etc.)

Técnica del coliseum

La cirugía citorredutora busca disminuir la enfermedad en la cavidad abdominal hasta la mínima cantidad posible. En primer lugar se evalúa la carga tumoral del paciente y se obtiene el índice de carcinomatosis (PCI), dividiendo el abdomen en trece áreas, de cero a doce, según el siguiente gráfico (tomado de www.surgicaloncology.com).

La citorreducción obtenida tras la cirugía en se considera completa (R0) cuando no hay implantes residuales macroscópicos. En los casos que persisten implantes residuales, se divide en R1 si son menores de 25 mm y R2 si son mayores de este tamaño. En tumores no invasivos (pseudomixoma, mesotelioma, etc) las categorías R0 y R1 se consideran equivalentes.

Al terminar el procedimiento se colocan cuatro catéteres de succión, dos subdiafragmáticos y dos pélvicos. También se coloca un catéter tipo Tenkhoff para la quimioterapia postoperatoria como línea de entrada. La temperatura central se monitoriza mediante dos termómetros intraperitoneales y otro esofágico. Se coloca un termómetro adicional para control de la temperatura a la entrada de la perfusión.

Una vez montado el separador de Thompson se suspende el abdomen del separador con dos suturas continuas a la piel de la incisión abdominal. Mediante la cobertura con un plástico se aísla la cavidad, con un cierre en forma de campana, en cuyo interior se coloca un aspirador de humos que recogerá los vapores generados durante la perfusión con el quimioterápico. Un orificio en dicha cobertura permitirá al cirujano, equipado con guantes especiales, el acceso y control manual de la distribución de los fluidos por el interior de toda la cavidad abdominal (Foto 1).

La perfusión con hipertermia se hace durante 90 minutos con dos bombas de extracorpórea y un equipo de tubos y

Indicaciones de la cirugía citorredutora con quimioterapia intraperitoneal e hipertermia

- Gran volumen de carcinomatosis peritoneal no invasiva o sarcomatosis.
- Mesotelioma peritoneal.
- Bajo volumen de implantes peritoneales de cáncer invasivo.
- Cáncer gastrointestinal perforado.
- Cáncer adherido a estructuras adyacentes.
- Cáncer gastrointestinal con citología peritoneal positiva.
- Cáncer gastrointestinal con afectación del ovario.
- Rotura tumoral con diseminación durante el acto quirúrgico.
- Cáncer de ovario recurrente después de largo tiempo libre de enfermedad.
- Paliación en pacientes con ascitis carcinomatosas.

Peritoneal Cancer Index

Regions

- 0 Central
- 1 Right Upper
- 2 Epigastrium
- 3 Left Upper
- 4 Left Flank
- 5 Left Lower
- 6 Pelvis
- 7 Right Lower
- 8 Right Flank
- 9 Upper Jejunum
- 10 Lower Jejunum
- 11 Upper Ileum
- 12 Lower Ileum

Lesion Size Score

Lesion Size Score

- LS 0 No tumor seen
- LS 1 Tumor up to 05 cm.
- LS 2 Tumor up to 5 0 cm.
- LS 3 Tumor> 5 0 cm. or confluence

PCI

PCI MEDIO: 4.25 (rango: 0 - 24)

Foto 1.

reservorio de cardiotorax. El flujo de la perfusión oscila entre 500 y 1000 ml/minuto, con una solución de dextrosa al 1.5 % (entre 3 y 5 litros) a los que se añade el citostático. El circuito pasa por intercambiador de calor para conseguir una temperatura en catéter de entrada de 43-44 grados. Durante todo el procedimiento debe haber un especial control y monitorización de las constantes del paciente, buscando mantener diuresis de unos 400 ml/h (ver gráfico. Repro-ducido de www.surgicaloncology.com).

Los procesos de reconstrucción y suturas se hacen cuando termina la perfusión.

Experiencia en el hospital San Jaime

Entre Junio de 2001 y Setiembre de 2003 se trataron en

el Hospital San Jaime 24 pacientes (20 mujeres y 4 varones), con una edad media de 55,5 años (25-78 años). Los tumores primarios fueron: cáncer colorectal (6 casos), pseudomixoma peritoneal (2), cáncer gástrico (1), cáncer de ovario (13) y cáncer de endometrio (2). En 6 casos de cáncer de ovario (todos ellos estadio III-IV en el momento del diagnóstico) se indicó la técnica como tratamiento de consolidación tras haber recibido la quimioterapia sistémica adyuvante.

Cuatro pacientes presentaron la carcinomatosis de forma sincrónica y 20 de forma metacrónica (diagnosticados durante el seguimiento de un tumor abdominal previamente resecado). Un paciente presentó metástasis hepáticas que fueron tratadas mediante ablación con radiofrecuencia en el mismo acto quirúrgico.

Al final de la cirugía de exéresis, en 22 pacientes se consiguieron resecciones R0 o R1. En los 2 pacientes restantes la resección fue R2. El índice de carcinomatosis medio fue de 4,25 (0-24).

En los casos de adenocarcinoma de origen apendicular, colorectal y gástrico, así como en el pseudomixoma peritoneal se utilizó para la perfusión mitomicina C, con una dosis para varones de 12,5 mg/m² (máximo 25) y para mujeres de 10 mg/m². Durante los 5 primeros días del postoperatorio se administró por vía intraperitoneal 5-FU a una dosis de 15 mg/kg/día. En el caso de cáncer de ovario inicialmente se utilizó taxol (60 mg/m²), seguido del mismo esquema de 5-FU.

No hubo mortalidad intraoperatoria y se completó el procedimiento en todos los casos. El tiempo medio de todo el procedimiento fue de 6,36 horas^{5-8, 15}.

Todos los pacientes permanecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos durante, como mínimo, los 5 días que duraba la quimioterapia peritoneal postoperatoria. La morbilidad global observada fue del 46% (11/24), distribuidos en ileo paralítico prolongado (6 casos), abscesos de pared (2), hemoperitoneo (1), dehiscencia anastomótica (1) y pielonefritis aguda por *E. coli* (1).

Hubo un caso de mortalidad postoperatoria a los 21 días de la intervención. Se trataba de una mujer de 47 años, diagnosticada e intervenida por un adenocarcinoma gástrico dos años antes, que presentaba una recidiva a nivel del mesocolon transversal. Se practicó una hemicolectomía derecha ampliada, resección de una asa intestinal, colecistectomía, anexectomía bilateral y perfusión intraperitoneal con mitomicina C e hipertermia. La causa de la muerte fue peritonitis y sepsis por dehiscencia anastomótica.

La estancia media hospitalaria ha sido de 17,8 días (10-48). Una vez realizada el alta hospitalaria el seguimiento clínico, analítico y radiológico se realizó de forma mensual.

La mediana de seguimiento ha sido de 11 meses (2-26). La supervivencia actuarial libre de enfermedad según el método de Kaplan y Meier ha sido del 46%. En el período referido ha habido, además de la comentada, otra muerte por infarto de miocardio a los tres meses de la intervención.

Se han objetivado 7 recidivas en el mismo período. Una paciente de 33 años tratada por una carcinomatosis de origen colónico, presentó una recidiva presaca a los 6 meses de la intervención. Fue rescatada quirúrgicamente y se encuentra sin evidencia de enfermedad 17 meses después. Otra paciente tratada inicialmente por una carcinomatosis de origen ovárico presentó una metástasis hepática única a los 7 meses. Fue tratada mediante ablación por radiofrecuencia, permaneciendo libre de enfermedad 10 meses después. Los cinco pacientes restantes están actualmente recibiendo quimioterapia sistémica.

Conclusiones

La carcinomatosis peritoneal ha sido considerada como una entidad fatal y clásicamente tratada de forma paliativa.

Spratt y cols (1970) fueron los primeros en utilizar la quimioterapia con hipertermia en estudios experimentales con el objetivo de optimizar el efecto citotóxico de las drogas. En 1979 se realizó la primera quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en un paciente portador de un pseudomixoma peritoneal después de cirugía citorrreductora⁷. Desde 1982, el Dr PH Sugarbaker planteó la diseminación peritoneal de ciertos cánceres como un estadio locoregional de la enfermedad y desarrolló una alternativa terapéutica basada en el tratamiento quirúrgico de la enfermedad macroscópica peritoneal mediante cirugía citorrreductora radical seguida de quimioterapia intraperitoneal con hipertermia para tratar la enfermedad microscópica residual. Con este planteamiento terapéutico se obtuvieron supervivencias a 5 años del 30% y 50% en grupos seleccionados de pacientes que hasta entonces eran considerados pacientes terminales. Resultados similares han sido comunicados por otros grupos tras la implementación de esta compleja técnica^{4, 9-16}.

Como es de esperar los mejores resultados se obtienen en aquellos casos en los que existe menor volumen de carcinomatosis y en los que la cirugía ha conseguido una buena citorrreducción. Un índice de carcinomatosis superior a 13 según el esquema de Sugarbaker es sinónimo de mal pronóstico. Por lo tanto el resultado está relacionado con la selección adecuada de los pacientes que pueden beneficiarse de este tratamiento.

Los efectos antineoplásicos de la quimioterapia son potenciados por el calor en virtud del aumento de la permeabili-

dad celular, por alteración del transporte activo de las drogas y la alteración del metabolismo celular.

La administración de altas dosis de quimioterapia intraperitoneal es posible sin toxicidad renal ni sistémica. Al mismo tiempo se minimizan los efectos secundarios ya que el paciente permanece anestesiado y en todo momento se mantienen monitorizados todos los parámetros.

A la luz de los datos expuestos nos encontramos ante una modalidad terapéutica prometedora. La adecuada selección de pacientes, el perfeccionamiento de los procedimientos técnicos y la disponibilidad de nuevos quimioterápicos se traducirán con mucha probabilidad en una mejora sustancial de los resultados. La combinación con otras modalidades terapéuticas, locoregionales o sistémicas, abre líneas de trabajo esperanzadoras para un conjunto de pacientes que en este momento carecen de perspectivas más allá de la paliación.

Bibliografía

1. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non gynecologic malignancies: Results from the EVO-CAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88:358-363.
2. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for the prevention and treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Semin Surg Oncol* 1998; 14: 254-61.
3. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6:727-731.
4. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch Ph, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly F. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21(5):799-806.
5. Verwall V, van Ruth S, de Bree E, van Slooten W, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder F. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003; 21: 3737-43.
6. Begossi G, Gonzalez Moreno S, Ortega Perez G, Fon L, Sugarbaker PH. Cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis, sarcomatosis and mesothelioma. *EJSO* 2002; 28:80-87.
7. Witkamp A, de Bree E, Van Goethem, Zoetmulder F. Rationale and techniques of intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treat Rev* 2001; 27:365- 374.
8. Takahashi I, Emi Y, Hasuda S, Kakeji Y, Maehara Y, Sugimachi K. Clinical application of hyperthermia combined with anticancer drugs for the treatment of solid tumors. *Surgery* 2002; 131: 578-84.
9. Witkamp A, de Bree E, Kaag M, Boo H, Beijnen J, Van Slooten G, Van Coevorden F, Zoetmulder F. Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37:979-984.
10. Carmignani C, Esquivel J, Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal surface malignancy. *Rev Oncol* 2003; 5(4):192-8.

11. Sugarbaker PH. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2002; 89:208-12.
12. Elias D, Bonnay M, Puizillou J, Antoun S, Demirdjian S, El Otmany A, Pignon J, Drouard-Troalen L, Ouellet J, Ducreux M. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol* 2002; 13(2):267-272.
13. Sugarbaker P, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221:124-132.
14. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard A, Osinsky D, Freyer G, Francois Y, Vignal J, Gilly F. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg* 2004; 139(1): 20-26.
15. Shen P, Levine E, Hall J, Case D, Russel G, Fleming R, Mc Quillon R, Geisinger K, Loggie B. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch of Surg* 2003; 138(1):26-33.
16. Jayne D, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89(12):1545-1550.