



CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Editorial

Tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal. Tiempos de cambio



Radical treatment of peritoneal carcinomatosis: Times are changing

El tratamiento multidisciplinar radical de la carcinomatosis peritoneal (CP) ha sido objeto de múltiples y cambiantes controversias desde su primera aplicación clínica por Spratt en 1980¹.

El primer escollo al tratamiento lo supuso la condición de manifestación tumoral generalizada e incurable, históricamente, atribuida a la CP. La generación de nuevos conocimientos sobre la fisiopatología de la implantación y el desarrollo de los tumores en la superficie peritoneal propiciaron el cambio de este paradigma y la CP pasó a ser considerada enfermedad locoregional potencialmente curable mediante un tratamiento radical similar al propuesto en la década de los años 80 para las metástasis hepáticas de origen colorrectal. Mientras el tratamiento radical de las metástasis hepáticas (ampliado, incluso, a las metástasis pulmonares) fue aceptado por la comunidad oncológica de forma rápida y generalizada, el uso integrado de cirugía radical, quimioterapia peritoneal ± hipertermia peritoneal generó desconfianza y temor entre los profesionales, a pesar de que ambos tratamientos compartían razonamientos teóricos y un casi simultáneo desarrollo técnico.

El tratamiento multidisciplinar de la CP, o de las metástasis peritoneales, término más adecuado para definir la diseminación peritoneal, fue etiquetado inmediatamente como un procedimiento terapéutico complejo, agresivo, de coste económico elevado y desproporcionado para un grupo de pacientes considerados terminales. Fue asociado, además, con tasas elevadas de complicaciones, efectos negativos sobre la calidad de vida de los pacientes y con periodos prolongados en la recuperación clínica. A todas estas objeciones se añadió la duda sobre la reproducción de los buenos resultados logrados por Sugarbaker, principal impulsor del tratamiento.

La década de los 90, periodo inicial de desarrollo del tratamiento multidisciplinar, estuvo marcada por una combinación de rechazo, escepticismo e indiferencia al tratamiento. A pesar de ello, el interés por las enfermedades malignas del peritoneo se mantuvo, muy especialmente, entre los cirujanos.

Nuevas aportaciones de Sugarbaker sobre aspectos quirúrgicos del tratamiento (procedimientos de peritonectomías²) y sobre las modalidades de administración de la quimioterapia peritoneal perioperatoria³, y una labor divulgativa incansable atrajeron el interés de nuevos equipos quirúrgicos que, a su vez, impulsaron un mayor desarrollo del tratamiento y la creación de diversas sociedades científicas y redes cooperativas de trabajo. Todo ello condujo a una rápida popularización del tratamiento multidisciplinar y la citorreducción quirúrgica radical seguida de quimiohipertermia peritoneal (CRS + HIPEC) se erigió como la forma más universal de aplicarlo. En este esfuerzo de difusión hay que destacar los trabajos de los grupos francés (liderado por Elias)⁴, holandés (Verwaal)⁵, italiano (Deraco)⁶, japonés (Yonemura)⁷ y de otros muchos. España, a través de los equipos que conforman el Grupo Español de Cirugía Oncológica Peritoneal (GECOP), participó activamente en el desarrollo, promoción y difusión de la CRS + HIPEC.

Durante los primeros años de este milenio la casi totalidad de las objeciones planteadas inicialmente a la CRS + HIPEC fueron rebatidas gracias, en buena medida, al incremento del nivel de evidencia científica aportado por los trabajos de estos grupos internacionales; hasta entonces una reclamación insistente entre los oncólogos.

Ese formidable esfuerzo contracorriente dio lugar al reconocimiento de la CRS + HIPEC como el único tratamiento capaz de ofrecer supervivencias a 5 años en los pacientes con CP de diversos orígenes tumorales.

Estos resultados, reproducidos en numerosos trabajos, provocaron un interés creciente entre los profesionales y esperanza entre los pacientes por el tratamiento multidisciplinar. La creación de numerosos grupos emergentes junto a la rápida expansión del tratamiento generaron nuevas objeciones, en esta ocasión, relacionadas con la falta de homogeneidad en las indicaciones y en la realización de la CRS+HIPEC⁸.

Diversas agencias sanitarias internacionales expusieron la necesidad de llevar a cabo la CRS + HIPEC en el contexto de estudios clínicos con indicaciones aprobadas desde comités

multidisciplinares y por equipos que garantizaran una realización homogénea y segura del procedimiento. Los pacientes debían recibir información precisa sobre los riesgos y beneficios esperados y los resultados debían ser transparentes y tratados mediante evaluaciones periódicas⁹⁻¹¹. Moran, en el Reino Unido, apuntó la necesidad de crear centros especializados en este tratamiento, similares a los existentes en otras enfermedades/procedimientos oncológicos complejos.

El propio Reino Unido, Francia, Holanda, Bélgica, Alemania, Australia e Italia junto a otros pocos países incorporaron parte de estas recomendaciones en su política sanitaria pública con la finalidad de velar por el uso adecuado del tratamiento, su viabilidad y acceso universal.

En España, en 2006, Cataluña fue una de las primeras en implementar un centro asistencial especializado (Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi) y un programa de carcinomatosis peritoneal (PCPC) de ámbito regional/nacional según el dictamen de la Agencia de Evaluación de Tecnología e Investigación Médicas de Cataluña. La propuesta surgió del Plan Director de Oncología y fue recogida por el Plan de Salud de Cataluña, con la previsión de que fuera aplicada posteriormente a otras comunidades autónomas¹². El modelo instaurado en Cataluña parte de la formación y acreditación de equipos especializados de carácter multidisciplinar y de la promoción de centros terciarios de referencia en enfermedades/tratamientos complejos/poco prevalentes junto a la elaboración de instrucciones de carácter organizativo para la gestión de estas enfermedades. Los centros especializados se someten a evaluaciones periódicas. Las sociedades científicas participaron en diferentes fases del proceso. Este modelo asistencial persigue garantizar, dentro del sector público, el acceso universal al tratamiento, reducir la variabilidad clínico-terapéutica y lograr la máxima eficiencia del tratamiento.

El PCPC superó recientemente los 1.000 procedimientos de CRS + HIPEC. Es, con toda probabilidad, uno de los programas de CP más activos a nivel internacional y de los pocos tratados mediante un proceso de evaluación externa de sus resultados.

La eficacia terapéutica lograda en estos 1.000 procedimientos ha sido equiparable a los mejores datos de supervivencia (SV) descrita por otros grupos de referencia internacional. La SV mediana lograda por el PCPC en la CP de origen colorrectal es de 40,5 meses, de 45,4 meses para la recidiva peritoneal de cáncer de ovario, de 62,7 meses en el mesotelioma peritoneal maligno, de 20,6 meses en la CP de estómago y de 109 meses de SV media para el pseudomixoma peritoneal. La tasa de complicaciones, grado III/IV, de esta serie es del 17%, significativamente menor que la descrita en otras cirugías oncológicas complejas¹³. La mortalidad a 90 días del tratamiento fue de 2 pacientes (0,2%), lo que corresponde a la tasa de mortalidad más baja descrita de una serie tan numerosa de procedimientos.

Los resultados del PCPC corroboran los beneficios clínicos de la CRS + HIPEC y la seguridad del procedimiento cuando es indicado y realizado siguiendo las recomendaciones descritas.

Muy recientemente han sido dados a conocer los resultados del estudio fase III PRODIGE 7¹⁴ que pretende establecer el papel de la HIPEC en el contexto de la CRS + HIPEC. Los resultados, no publicados, ponen de manifiesto que, en los pacientes con CP de origen colorrectal, la CRS + HIPEC no ofrece mayor SV que la CRS + QTS (sin HIPEC), salvo en el

subgrupo de pacientes con PCI moderado, en el que se observó un incremento significativo de la SV administrando la HIPEC. El estudio da un valor inesperado a la CRS. Resulta prematuro determinar el alcance de estos resultados, ya que son necesarios estudios adicionales que contemplen todas las variables que impactan a los pacientes con CP y al propio tratamiento. Mientras no se desvelen estas dudas parece razonable seguir considerando a la CRS + HIPEC el tratamiento de elección para pacientes seleccionados con CP de origen colorrectal.

La CRS + HIPEC está evolucionando. Los retos a los que se enfrenta actualmente el tratamiento multidisciplinar incluyen 3 escenarios diferentes: 1.º) En el uso terapéutico de la CRS + HIPEC la variabilidad clínica en las indicaciones y en la aplicación del tratamiento debe evitarse. Debe garantizarse la capacitación científico-técnica de los profesionales que configuran los nuevos grupos de trabajo mediante una formación dirigida y tutelada. El adiestramiento del equipo quirúrgico resulta especialmente importante, dado el papel trascendente de la CRS en el contexto del tratamiento multidisciplinar. Se requieren normas acreditativas para la implementación de los centros especializados y una evaluación periódica de los resultados. 2.º) En el uso profiláctico/proactivo del tratamiento multidisciplinar de la CP del cáncer colorrectal debe realizarse en la actualidad en el contexto de estudios clínicos. Existen bases conceptuales sólidas que han motivado el inicio de diversos estudios controlados en este campo de aplicación de la CRS + HIPEC. El estudio PROPHYLOCHIP¹⁵, que analiza el papel de la cirugía de *second-look* más HIPEC en pacientes de alto riesgo de desarrollar CP, no ha aportado los beneficios esperados en la SV de estos pacientes, pero existen otros estudios en marcha que ofrecen datos preliminares alentadores. 3.º) El acceso al tratamiento multidisciplinar de los usuarios del sector público debe estar garantizado. Las autoridades sanitarias, con base en la evidencia disponible, deberían analizar las necesidades asistenciales actuales de los pacientes con CP y prever las futuras de cara a determinar el número de centros especializados necesarios. A pesar de que España es uno de los países con mayor difusión y desarrollo del tratamiento multidisciplinar, existen limitaciones actuales al acceso universal a este tratamiento.

A fecha de hoy la CP no debe considerarse, de inicio, una enfermedad incurable, pero sí que obliga a una valoración individual de cada paciente. Los profesionales relacionados con el cáncer deben conocer la existencia de la CRS + HIPEC, los criterios de selección de los pacientes y los riesgos y beneficios del procedimiento con el objetivo de remitir de forma temprana y en las mejores condiciones clínicas a los candidatos potenciales hacia los centros especializados.

La CRS + HIPEC representa un buen exponente del abordaje multidisciplinar del cáncer en el que la CRS constituye la «piedra angular» del tratamiento. La capacitación técnica para realizar los procedimientos de peritonectomía en los equipos quirúrgicos dedicados al tratamiento multidisciplinar resulta trascendental. Actualmente, tal y como queda reflejado en los resultados del estudio PRODIGE 7, el papel de la cirugía (contemplada como CRS) lo es, también, en el tratamiento de la CP. Por lo que el conocimiento de las técnicas de peritonectomías no debería quedar relegado solo a los grupos

quirúrgicos que administran la HIPEC. Los procedimientos de peritonectomías resultan útiles en varios campos de la cirugía oncológica, en donde pueden aportar avances técnicos; además, prepararían a los cirujanos en los requerimientos quirúrgicos que puedan producirse en los pacientes con CP que no requieran de la administración simultánea de otros tratamientos regionales. Es recomendable ampliar la formación en estas técnicas quirúrgicas a todos los cirujanos que tratan pacientes con cáncer.

Es evidente que vivimos *tiempos de cambio* en el manejo de la enfermedad tumoral del peritoneo con expectativas de curación de los pacientes insospechadas hasta hace pocos años. La CRS + HIPEC ha seguido un periodo de desarrollo, asentamiento y expansión. En este proceso de evolución continuada surgen adaptaciones provocadas por la generación de nuevos conocimientos. Al valor que sigue representando la HIPEC se ha añadido el papel trascendental que representa la CRS en los pacientes con CP, incluso cuando no es asociada a la HIPEC. De nuevo, la cirugía demuestra un valor no sustituible en el tratamiento del cáncer. No debe ser un motivo para alegrarnos, pero sí para incrementar nuestra formación quirúrgica. Debemos saberlo y formarnos...

BIBLIOGRAFÍA

1. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherril W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res.* 1980;40:256-60.
2. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221:29-42.
3. Sugarbaker P. *Peritoneal carcinomatosis: Drugs and diseases.* Boston: Kluwer. 1996.
4. Elias D, Goéré D, Dumont F, Honoré C, Dartigues P, Stoclin A, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer.* 2014;50:332-40.
5. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. 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. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009;100:321-8.
7. Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T, Kim BS, Fujita H, Nosaki S, et al. Mechanisms of formation of peritoneal dissemination. En: Yonemura Y, editor. *Peritoneal dissemination: Molecular mechanisms and the latest therapy* Kanazawa: Maeda Shoten Co. Ltd. 1998.
8. Khatri VP. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer: A pacnea or just an obstacle course for the patient? *J Clin Oncol.* 2010;28:5-7.
9. NICE: Cytoreduction surgery followed by hyperthermic intraoperative Peritoneal Carcinomatosis. IPG331. London: National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
10. Guide sur le traitement de la carcinomatose péritonéale par cytoréduction chirurgicale et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CEPO). Direction de la lutte contre le cancer (Québec), February 2006-02. Disponible en: http://www.msss.gouv.qc.ca/sujets/prob_sante/cancer/download.php?id=584134,214,2
11. NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. NHSCB/A08/P/a April 2013.. Disponible en: <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/08/a08-p-a.pdf>
12. Barrios P, Ramos I, Escayola C, Martín M. Implementación y desarrollo de un programa de tratamiento de la carcinomatosis peritoneal en Cataluña (España). Indicaciones y resultados de la técnica de Sugarbaker. 1st edn. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques, Servei Català de la Salut, Departament de Salut, Generalitat de Catalunya; 2009. Disponible en: www.aatrm.net
13. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: A systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009;249:900-7.
14. Quenet F, Elias D, Roca L, Goere D, Ghouti L, Pocard M, et al. A UNICANCER phase III trial of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for colorectal peritoneal carcinomatosis (PC): PRODIGE 7. ASCO Annual Meeting. Junio de 2018. Chicago, IL.
15. Goéré D, Glehen O, Ducreux M, Guilloit JM, Texier M, Benhamou E, et al. Results of a phase 3 randomized study evaluating the potential benefit of a second-look surgery plus HIPEC in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-NTC-01226394). ASCO Annual Meeting. Junio de 2018. Chicago, IL.

Pedro Barrios Sánchez
Programa de Carcinomatosis Peritoneal de Cataluña, Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Sant Joan Despí (Barcelona), España

Correo electrónico: pedro.barrios@sanitatintegral.org

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2018.06.010>

0009-739X/

© 2018 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.