

Cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria para las neoplasias con diseminación peritoneal: ha llegado el momento

La doctrina quirúrgica tradicional considera que los pacientes que presentan una diseminación tumoral en las superficies peritoneales no son susceptibles de tratamiento radical. Esta situación puede encontrarse tanto en casos de tumores peritoneales primarios (mesotelioma, carcinoma peritoneal seroso papilar, adenocarcinoma peritoneal primario) como de carcinomatosis peritoneal secundaria a tumores digestivos o ginecológicos. Con la incorporación de la laparoscopia en el conjunto de herramientas habitual del cirujano general y digestivo la identificación de estos casos puede realizarse hoy de forma certera y temprana dentro del protocolo diagnóstico y de estadificación de estos pacientes, cuando en épocas pasadas este hallazgo se documentaba habitualmente en el curso de una laparotomía exploradora. La pauta de actuación del cirujano en cualquiera de los 2 casos sigue siendo la misma: abstención terapéutica (o tratamiento quirúrgico paliativo si estuviera indicado) y remisión del paciente al oncólogo para su tratamiento paliativo, habitualmente con quimioterapia sistémica. La presunción de un pronóstico uniformemente infausto para este grupo de pacientes es la justificación que subyace a esta actitud.

La carcinomatosis peritoneal es una forma habitual de recidiva, y con frecuencia la única, tras el tratamiento quirúrgico con intención curativa en tumores digestivos y ginecológicos. Del mismo modo, el mesotelioma peritoneal transcurre la mayor parte de su historia natural confinado a las superficies peritoneales, y se extiende muy raramente (y, por lo general, en casos muy avanzados) a los ganglios linfáticos o fuera del abdomen. Cabe pensar que en los casos en que se detecta este patrón de comportamiento biológico, la erradicación de toda la enfermedad peritoneal presente podría dar lugar a una potencial cura-

ción o, al menos, a un control de la enfermedad a largo plazo. Esta afirmación no puede resultar extraña hoy día, cuando el tratamiento quirúrgico de recidivas o metástasis tumorales potencialmente reseables que asientan en una única estructura anatómica (hígado, pulmón, un único territorio linfático) y que se muestran estables con el tiempo está ampliamente aceptado y muestra resultados de supervivencia muy favorables, comparados con controles históricos. Una de las causas de que este principio no se haya aplicado antes al peritoneo radica en que éste no se ha considerado tradicionalmente como una estructura susceptible de resección quirúrgica.

Sugarbaker describió, en 1995, las técnicas quirúrgicas que permiten, cuando esto es posible, una resección completa de la enfermedad neoplásica peritoneal¹. Como en otros escenarios de enfermedad metastásica reseable, es deseable consolidar el resultado obtenido con la cirugía mediante un tratamiento complementario que erradique la enfermedad microscópica residual. La administración intraperitoneal de determinados fármacos citostáticos consigue una exposición de las superficies peritoneales a éstos muchas veces mayor que tras su administración por la vía sistémica habitual². La aplicación perioperatoria (intraoperatoria modulada por hipotermia y/o postoperatoria precoz) obvia las dificultades tradicionalmente asociadas con la administración intraperitoneal de citostáticos (dificultad de acceso, distribución errática, dolor), que ha sido una de las causas de su escasa aceptación por los especialistas en oncología médica. De esta manera, y tras décadas de esfuerzos preclínicos y clínicos, la cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria emerge en el nuevo siglo como una estrategia multimodal indisoluble, factible y de probada eficacia para el tratamiento de casos seleccionados de neoplasias peritoneales malignas, tanto primarias como secundarias³.

Por su peculiar comportamiento biológico, la carcinomatosis peritoneal secundaria a tumores epiteliales del apéndice cecal (incluido el pseudomixoma peritoneal en sus diferentes variantes histológicas) es un ejemplo paradigmático de diseminación exclusivamente peritoneal de un tumor digestivo. En una serie de 501 pacientes consecutivos, la cirugía citorreductora combinada con quimio-

Correspondencia: Dr. S. González Moreno.
Centro Oncológico MD Anderson Internacional España.
C/ Gómez Hemans, 2-4. 28033 Madrid. España.
Correo electrónico: sgonzalez@mdanderson.es

Manuscrito recibido el 7-7-2005 y aceptado el 26-8-2005.

terapia intraperitoneal perioperatoria consiguió una mediana de supervivencia global de 13 años⁴. La comparación favorable de estos resultados con controles históricos, la existencia de varios estudios en fase II de diferentes instituciones que los apoyan⁵⁻⁸ y su escasa incidencia, que imposibilitaría la realización de un hipotético ensayo clínico aleatorizado, han llevado a la aceptación unánime de esta estrategia como el estándar actual de tratamiento para la carcinomatosis peritoneal derivada de tumores apendiculares mucinosos⁹.

La combinación de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal consigue supervivencias a 5 años similares a las publicadas para la resección de las metástasis hepáticas del mismo origen¹⁰. En el único ensayo clínico aleatorizado que disponemos en este contexto¹¹, la cirugía citorreductora combinada con mitomicina C intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica, seguida de quimioterapia sistémica con 5-fluorouracilo y ácido folínico, ofreció una ventaja estadísticamente significativa en mediana de supervivencia frente a la cirugía paliativa seguida de la misma quimioterapia sistémica (22,3 frente a 12,6 meses; $p = 0,032$). Aunque este ensayo ha sido criticado por incluir tratamientos quirúrgicos diferentes en cada brazo del estudio, se trata de un estudio con una gran validez externa puesto que evalúa la eficacia de la estrategia tradicional usada en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. La conclusión es clara: los esfuerzos futuros en este campo deben apostar por un protocolo que combine cirugía citorreductora agresiva en vez de paliativa, quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica y quimioterapia sistémica. Bien es cierto que ahora corresponde seguir diseccionando los distintos componentes de este tratamiento que se ha mostrado superior en nuevos ensayos clínicos, cuya preparación ya está en marcha en Europa y Estados Unidos⁹. Los espectaculares resultados de supervivencia conseguidos en ensayos en fase II por el grupo de Elias¹², con el uso de oxaliplatino intraperitoneal intraoperatorio hipertérmico precedido de 5-fluorouracilo y ácido folínico por vía intravenosa, obligarán a considerar este régimen en su diseño. El mismo grupo investiga, en este momento, la combinación de oxaliplatino e irinotecán intraperitoneal para su aplicación intraoperatoria modulada por hipertermia en esta enfermedad.

La cirugía citorreductora es un componente indispensable en el tratamiento del carcinoma de ovario en estadio III. Aunque su combinación con quimioterapia sistémica (taxanos asociados con derivados de platino) ha dado resultados favorables, las recidivas son frecuentes. La aplicación intraperitoneal de paclitaxel o docetaxel consigue una exposición de la superficie peritoneal al fármaco mil veces mayor que su aplicación sistémica, ventaja que es entre 10 y 20 veces mayor para el cisplatino y el carboplatino. Sin embargo, y pesar de disponer de varios ensayos clínicos aleatorizados publicados (el primero en 1996)¹³⁻¹⁵, donde se demuestra la superioridad en cuanto a la supervivencia del uso de quimioterapia intraperitoneal frente a la sistémica en esta enfermedad, esta práctica no se ha adoptado aún como el tratamiento estándar. Dada la incuestionable evidencia científica que existe al respecto, y el interés que está acaparando últimamente

en la comunidad oncológica, es de esperar que esto ocurra en un futuro próximo^{16,17}.

Los desalentadores resultados del tratamiento del mesotelioma peritoneal con quimioterapia sistémica (mediana de supervivencia de 9 meses) están ampliamente superados en los estudios publicados donde se ha empleado una citorreducción agresiva combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria (mediana de supervivencia de 67-92 meses)^{18,19}. Por las mismas razones que el pseudomixoma peritoneal, la adopción de esta estrategia como tratamiento habitual reconocido del mesotelioma peritoneal no puede depender de un ensayo aleatorizado cuya ejecución sería casi imposible. Aunque sea dentro de un protocolo de investigación clínica, hoy día no debería negarse a un paciente con esta enfermedad poder ser tratado mediante la opción terapéutica que mejores resultados ha mostrado hasta el momento si cumple criterios para ello, y la investigación sobre quimioterapia sistémica debe dejarse para casos con recidiva irreseccable, progresión, metástasis a distancia o para pacientes inoperables.

Aun cuando la indicación que se ha investigado para la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria (y la más racional por sus características) es como adyuvante tras una citorreducción óptima, su aplicación paliativa en casos con enfermedad macroscópica residual voluminosa merece considerarse en estudios específicos. Uno de los efectos reconocidos de la quimioterapia intraperitoneal es el control duradero de la ascitis maligna (o la prevención de su aparición), que hoy día sigue siendo un problema sin una solución satisfactoria. El impacto tan devastador que tiene este problema en la calidad de vida de los pacientes que la sufren bien merece tener en cuenta esta opción. En el otro extremo estaría el uso de la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria como tratamiento adyuvante en tumores digestivos localmente avanzados tras su resección completa en ausencia de carcinomatosis peritoneal establecida, que cobra su máximo interés en los casos con citología positiva en el lavado peritoneal. La ventaja en supervivencia global que supone la aplicación de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz tras una resección óptima en cáncer gástrico primario (T_3 , T_4 y/o N_1), demostrada en el ensayo clínico aleatorizado de Yu et al²⁰, no ha sido superada hasta la fecha en ningún otro estudio de adyuvancia en cáncer gástrico. La rigurosidad metodológica de este estudio en cuanto al control y la homogeneidad del tratamiento quirúrgico aplicado es un aval más al respecto, que no se encuentra en los ensayos clínicos que guían en la actualidad las directrices del tratamiento adyuvante del cáncer gástrico localmente avanzado²¹. Sería necesario realizar un estudio similar en un problema con mayor incidencia en nuestro entorno como el cáncer de colon.

Como puede verse, la historia del desarrollo de la cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria para el tratamiento de las neoplasias malignas con diseminación peritoneal es un interesante ejemplo de investigación clínica aplicada y de las dificultades para completar la transición desde ésta a la práctica clínica habitual, aun en presencia de la mejor evidencia científica deseable. Hoy día es, sin duda, el

mejor tratamiento que puede ofrecerse a pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal por tumores epiteliales apendiculares, adenocarcinoma de colon, carcinoma de ovario o neoplasias peritoneales primarias. Obviamente, este tratamiento es una competencia quirúrgica y no está exento de morbilidad y mortalidad, aunque éstas están en el orden de las encontradas en otros procedimientos quirúrgicos complejos de aplicación habitual en cirugía oncológica²². Su complejidad requiere que sea indicado y aplicado por cirujanos específicamente formados, tanto técnicamente como en el conocimiento de estas enfermedades y en la toma de decisiones en el paciente oncológico complejo, con el indispensable apoyo de equipos oncológicos multidisciplinares cohesionados y de medicina intensiva. Los hospitales que decidan embarcarse en esta experiencia disponen en la bibliografía publicada de guías y recomendaciones definidas para iniciar su andadura²³. España ha mostrado madurez e iniciativa a escala internacional en este campo con la reciente celebración, en Madrid, de la cuarta reunión internacional y, en Vitoria, de la primera reunión nacional sobre el tratamiento de las neoplasias peritoneales. Hoy día, en España disponemos de centros con programas y cirujanos especializados, así como equipos multidisciplinares de apoyo que ofrecen estos tratamientos con garantías de éxito. Ha llegado el momento: la evidencia científica lo apoya, los que trabajamos en este campo no tenemos duda y además nuestros pacientes lo demandan.

Santiago González-Moreno

Centro Oncológico M.D. Anderson International España. Madrid.
España. The University of Texas M.D. Anderson Cancer Center.
Houston, Texas. Estados Unidos.

Bibliografía

1. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221:29-42.
2. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist.* 2005;10:112-22.
3. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol.* 2003;21:799-806.
4. González Moreno S. Evaluación de la cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria como tratamiento de las neoplasias apendiculares epiteliales con diseminación peritoneal. Tesis Doctoral. Pamplona: Universidad de Navarra; 2003.
5. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999;6:727-31.
6. Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, Faheez M, Sayag-Beaujard AC, Brigand C, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum.* 2005;48:1372-9.
7. Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C, et al. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IPHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2004;11:393-8.
8. Witkamp AJ, De Bree E, Kaag MM, Van Slooten GW, Van Coevorden F, Zoetmulder FA. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg.* 2001;88:458-63.
9. González Moreno S. Fourth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy: summary, conclusions and consensus [en prensa]. *Eur J Surg Oncol.* 2005.
10. Gertsch P. A historical perspective on colorectal liver metastases and peritoneal carcinomatosis: similar results, different treatments. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:531-41.
11. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Slooten 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.
12. Elias D, Sideris L, Pocard M, Ede C, Ben Hassouna D, Ducreux M, et al. Efficacy of intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin in colorectal peritoneal carcinomatosis. Preliminary results in 24 patients. *Ann Oncol.* 2004;15:781-5.
13. Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med.* 1996;335:1950-5.
14. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, Fowler JM, Clark-Pearson DL, Carson LF, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J Clin Oncol.* 2001;19:1001-7.
15. Armstrong DK, Bundy BN, Baergen R, et al. Randomized phase III study of intravenous (IV) paclitaxel and cisplatin versus IV paclitaxel, intraperitoneal (IP) cisplatin and IP paclitaxel in optimal stage III epithelial ovarian cancer (OC): A Gynecologic Oncology Group trial (GOG 172) [abstract 803]. *Proc Am Soc Clin Oncol.* 2002;21:201a.
16. Alberts DS, Markman M, Armstrong D, Rothenberg ML, Muggia F, Howell SB. Intraperitoneal therapy for stage III ovarian cancer: a therapy whose time has come! *J Clin Oncol.* 2002;20:3944-6.
17. Markman M. Role of intraperitoneal chemotherapy in the front-line setting. *J Clin Oncol.* 2003;21 Suppl 10:145-8.
18. Sugarbaker PH, Welch LS, Mohamed F, Glehen O. A review of peritoneal mesothelioma at the Washington Cancer Institute. *Surg Oncol Clin North Am.* 2003;12:605-21.
19. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol.* 2003;21:4560-7.
20. Yu W, Whang I, Suh I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH. Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer. *Ann Surg.* 1998;228:347-54.
21. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, Hundahl SA, Estes NC, Stemmermann GN, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med.* 2001;345:725-30.
22. Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann Surg Oncol.* 2003;10:863-9.
23. González Bayón L, Sugarbaker PH, González Moreno S, Vazquez LV, Alves S, Moran BJ. Initiation of a program in peritoneal surface malignancy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:741-53.