

Artículo de revisión

Citorreducción y quimioterapia hipertérmica transoperatoria en el manejo de la carcinomatosis por cáncer colorrectal: visión global de actualidad

Cytoreduction and transoperative hyperthermic chemotherapy in the management of colorectal cancer carcinomatosis: overview of current events

Eduardo E Londoño-Schimmer*

* Centro de Cuidado Clínico de Neoplasias del Peritoneo (C4), Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá. Profesor asociado, Universidad de los Andes, Universidad El Bosque. Bogotá, Colombia. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0842-6124>

RESUMEN

La cirugía de citorreducción más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal transoperatoria (CRS + HIPEC) es una alternativa terapéutica en casos muy seleccionados de carcinomatosis peritoneal en pacientes con cáncer de colon y recto. Es fundamental que estos pacientes sean evaluados por un grupo multidisciplinario dedicado a esta patología para determinar si son candidatos al procedimiento. Asimismo la investigación generada por estos grupos permitirá obtener los mejores resultados clínicos.

Palabras clave: CRS + HIPEC cáncer colorrectal, complicaciones, quimioterapia intraperitoneal, metástasis peritoneales.

ABSTRACT

Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is a therapeutic alternative for patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. Patients should be evaluated by a multidisciplinary group dedicated to this specific illness to determine if they are candidates for the procedure. Constant high-level research will translate in better clinical results.

Keywords: CRS + HIPEC colorectal cancer, complications, intraperitoneal chemotherapy, peritoneal metastases.

Abreviaturas:

CRS = Cirugía de citorreducción.
HIPEC = Quimioterapia peritoneal hipertérmica intraoperatoria.
CCR = Cáncer colorrectal.
MPA = Metástasis peritoneales avanzadas.

INTRODUCCIÓN

El cáncer colorrectal frecuentemente da metástasis y puede ocurrir de cinco maneras: extensión directa (recurrencia

local), diseminación linfática, diseminación venosa portal al hígado, diseminación peritoneal y diseminación vascular a órganos distantes incluido el pulmón, hueso y cerebro.¹

La presencia de metástasis en el momento del diagnóstico inicial del cáncer colorrectal es de 25%, con un 8% de los pacientes con siembras peritoneales sincrónicas y en 20% metástasis hepáticas. En el seguimiento, 20-30% de los pacientes desarrollan recurrencia, 50% metástasis hepáticas y de los pacientes que mueren por enfermedad

Recibido: diciembre 2021. Aceptado: febrero 2022.

Correspondencia: **Eduardo E Londoño-Schimmer, MD, FACS, FASCRS**

E-mail: edlondon@uniandes.edu.co

Citar como: Londoño-Schimmer EE. Citorreducción y quimioterapia hipertérmica transoperatoria en el manejo de la carcinomatosis por cáncer colorrectal: visión global de actualidad. Rev Mex Coloproctol. 2023; 19 (1): 14-18. <https://dx.doi.org/10.35366/111800>



metastásica, 25% tiene carcinomatosis peritoneal.¹⁻⁴ De este 25%, 30% tenía enfermedad limitada al peritoneo, el resto tenían compromiso de órganos sólidos. Algunos estudios de autopsia reportan una incidencia de carcinomatosis peritoneal de 40 a 80%.⁵

Los pacientes con carcinomatosis peritoneal se clasifican en un estadio IV-C.⁶ El desarrollo y utilidad de la citorreducción más quimioterapia hipertérmica transoperatoria (CRS + HIPEC, por sus iniciales en inglés) es un tratamiento que ha generado gran interés, ya que la progresión de la carcinomatosis peritoneal ocasiona obstrucción intestinal, pérdida de peso y ascitis muy sintomática.^{1,7}

La carcinomatosis peritoneal ocurre con mayor frecuencia asociada a tumores del colon derecho, tumores T-3, ganglios positivos y en aquéllos que desarrollan obstrucción y/o perforación. Los pacientes con carcinomatosis peritoneal tienen un mayor riesgo ajustado de morir comparado con aquéllos con metástasis no-peritoneales, que reciben la mejor quimioterapia disponible actualmente.⁷

DIAGNÓSTICO DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

El diagnóstico de carcinomatosis peritoneal en la gran mayoría de casos se descubre de forma incidental, mediante los estudios de extensión una vez hecho el diagnóstico del primario, ya sea por tomografía axial computarizada (TAC) o resonancia magnética (RM), o durante el acto quirúrgico para la resección del primario⁸ o como hallazgo incidental con tumores avanzados. Otros pacientes presentan aumento progresivo del perímetro abdominal, distensión abdominal, secundario al desarrollo de ascitis, pérdida de peso, astenia, saciedad temprana, náuseas, signos de obstrucción intestinal, aparición de hernias de la pared abdominal, desnutrición, disnea o nefropatía obstructiva.³

Diferentes estudios han determinado los factores de riesgo para desarrollar carcinomatosis peritoneal. Se incluyen: cáncer de colon derecho, tumor T-3, tumor T-4, pacientes jóvenes, invasión perineural, invasión venosa, obstrucción de colon, perforación, tumores mucinosos y tumores con células en anillo de sello.^{4,9-11} Desafortunadamente la sensibilidad y especificidad de las imágenes diagnósticas para detectar la presencia de implantes peritoneales depende del tamaño y de la localización de la lesión.³

COMPLEMENTO DIAGNÓSTICO

Cuando existe un compromiso peritoneal avanzado, las imágenes pueden detectar la presencia de compromiso masivo del epiplón mayor (panqué omental [omental cake]), ascitis mucinosa, deformidades diafragmáticas y nódulos peritoneales de más de 1 cm.³ La TAC detecta la presencia de implantes peritoneales a nivel del peritoneo

parietal entre 54 y 67%, mientras que si el compromiso del peritoneo es visceral sólo en 8-17%. El tamaño de los nódulos es fundamental para la posibilidad de que sean detectados por la TAC (< 5 mm [11%], 5 mm-5 cm [37%], y > 5 cm [94%]).¹² La utilidad de la RM es semejante.¹³ El FDG-PET-scan no detecta lesiones de menos de 1 cm, de acuerdo con un metaanálisis¹⁴ tiene una sensibilidad de 72%, especificidad de 97% y certeza de 88%. En presencia de carcinomatosis mucinosa su detección es muy baja.¹⁵ Debido a esta dificultad en la detección de la presencia de implantes peritoneales, se ha popularizado el uso de la laparoscopia diagnóstica o un *second look* (segunda mirada) por vía laparoscópica o abierta en casos considerados de alto riesgo o con duda diagnóstica. Es fundamental establecer el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI),¹⁶ ya que esto determinará las posibilidades terapéuticas de dicho paciente.

De acuerdo con Bhatt y colaboradores,¹⁷ los implantes peritoneales se producen a partir de la exfoliación celular, a partir del tumor, asociado a factores moleculares del huésped, produciéndose la invasión peritoneal y de sus planos, generando los implantes tumorales. Los primeros reportes en el desarrollo y uso de la quimioterapia intraperitoneal se atribuyen a Meigs en 1930, la utilidad de la hipertermia se desarrolla en los años 80 del siglo pasado, y Sugarbaker introduce la utilidad y las técnicas quirúrgicas de la peritonectomía radical, así como la combinación de dicha intervención con la quimioterapia hipertérmica transoperatoria (Figura 1).¹⁸

Esquivel¹⁹ reportó que la mediana de supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal con quimioterapia sistémica fue de 23.9 meses versus 62.7 en los

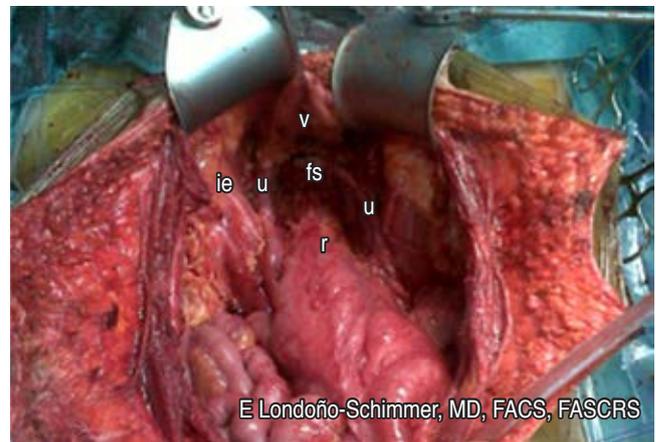


Figura 1: Peritonectomía radical pélvica en bloque con histerectomía más salpingooforectomía bilateral.

v = vejiga, fs = fondo de saco posterior, u = uréteres, r = recto, ie = vasos ilíacos externos izquierdos.

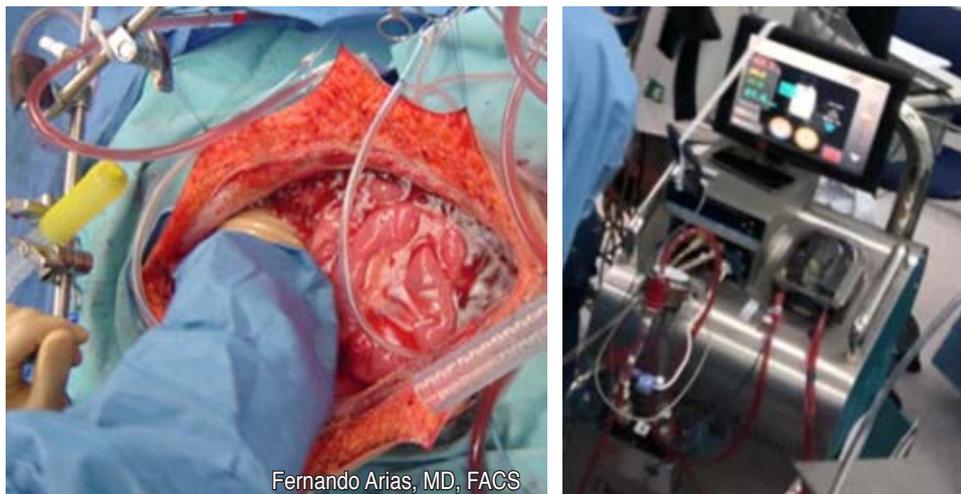


Figura 2:

Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal transoperatoria. Técnica abierta. Máquina de ThermoSolutions®. Actualmente hacemos técnica cerrada. Cortesía del Dr. Fernando Arias, Centro de Cuidado Clínico de Neoplasias del Peritoneo (C4), Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá, Colombia.

pacientes que recibieron quimioterapia intraperitoneal. Verwaal y colaboradores en 2003 reportan los primeros resultados de un estudio aleatorizado con 105 casos, un grupo con tratamiento estándar de quimioterapia versus un grupo tratado con CRS + HIPEC, con un seguimiento de 21.6 meses, mediana de supervivencia de 12.6 versus 22.3 meses ($p = 0.032$). Además, el subgrupo de pacientes con compromiso de 0-5 regiones, de las siete descritas del abdomen, tenían una mejor supervivencia ($p < 0.0001$), lo mismo ocurría si la citorreducción era completa (CCRO o 1) ($p < 0.0001$).²⁰ Este hecho fue confirmado en los estudios de la Asociación Francesa de Cirugía en 2014, idealmente pacientes con un PCI (índice de carcinomatosis peritoneal) < 12 , y definitivamente mejor si el PCI era menor de 6 (Figura 2).²¹

En 2008, Verwaal publicó el seguimiento a ocho años, con una mediana de progresión libre de enfermedad de 7.7 meses en el brazo de control, y de 12.6 meses en el brazo de CRS + HIPEC ($p = 0.020$), la mediana de supervivencia fue de 12.6 versus 22.2 meses ($p = 0.028$), y la supervivencia a cinco años en los pacientes con citorreducción completa fue de 45%.²² Otros estudios también han demostrado la bondad del procedimiento en este contexto.²³

En 2015, Klaver y colaboradores reportan los resultados del estudio COLOPEC, un estudio aleatorizado multicéntrico, en el que se incluyen pacientes que fueron llevados a cirugía con intención curativa por un tumor T-4 o perforado, estadio cM0, y luego de la intervención aleatorizados a un brazo HIPEC adyuvante (brazo experimental) o a quimioterapia sistémica estándar (brazo control). Como agente en la HIPEC se utilizó oxaliplatino junto con 5-fluoruracilo más leucovorin intravenoso. Se incluyeron 204 pacientes, 102 en cada grupo. El estudio no demostró diferencia en sobrevida libre de compromiso peritoneal a los 18 meses 80.9 vs 76.2% ($p = 0.28$), por

lo tanto, este estudio no respalda la terapia neoadyuvante con HIPEC para este grupo selecto de pacientes.²⁴

Un segundo estudio, el PROPHYLOCHIP-PRODICE 15, aleatorizado fase 3, que se llevó a cabo en 23 hospitales en Francia y que buscaba establecer el beneficio en la supervivencia de pacientes que habían sido operados de su tumor primario seis meses antes, dentro del grupo de alto riesgo de desarrollar carcinomatosis, y en quienes se proponía, como parte del seguimiento, una laparotomía de revisión (*second-look* [segunda mirada]). El estudio reclutó 150 pacientes, 75 por brazo. El brazo del estudio estaba determinado por cirugía más HIPEC (oxaliplatino, oxaliplatino más irinotecán, más 5-fluoruracilo) o mitomicina C en caso de neuropatía. Después de una mediana de seguimiento de 50.8 meses, la sobrevida libre de enfermedad a tres años fue de 53% en el grupo de seguimiento versus 44% en el grupo de cirugía de segunda mirada. En conclusión, los grupos considerados de alto riesgo de desarrollar metástasis peritoneales no deben ser llevados a cirugía de segunda mirada, y sólo debe hacerse seguimiento activo estándar. Se considera que únicamente un seguimiento activo es la guía actual de manejo. Sin embargo, en este estudio es importante resaltar el hecho de que a pesar de un seguimiento con imágenes diagnósticas de última generación, en 52% de los pacientes llevados a cirugía de segunda mirada el cirujano reportó la presencia de compromiso peritoneal macroscópico, en 70% de ellos se confirmó la presencia de siembras tumorales.^{25,26}

Recientemente, aunque fue presentado en 2018, es publicado el estudio de Quénet y colaboradores (PRODIGY 7), estudio multicéntrico (17 centros en Francia), aleatorizado, fase 3, en donde se incluyeron pacientes ($n = 265$, 133 y 132 en cada grupo) con carcinomatosis peritoneal confirmada histológicamente, estatus del paciente según la Organización Mundial de la Salud (puntaje ECOG) de

0 a 1, PCI de 25 o menos, y que eran candidatos a recibir quimioterapia sistémica por seis meses. Fueron incluidos casos en quienes se había practicado una resección macroscópica completa o una resección con tumor residual de menos de 1 mm y fueron aleatorizados. Todos fueron llevados a cirugía de citorreducción y el grupo estudio recibió además HIPEC con oxaliplatino y quimioterapia sistémica (5-fluoruracilo-ácido folínico). Luego, los dos grupos recibieron quimioterapia sistémica. La mediana de seguimiento fue 63.8 meses, mediana de supervivencia global 41.7 meses en el grupo estudio y 41.2 meses en el brazo control ($p = 0.99$). Por el contrario, las complicaciones postoperatorias en el grupo estudio fueron más significativas. La investigación sugiere que la sola citorreducción debe ser la piedra angular en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal,²⁷ y la HIPEC con oxaliplatino es tóxica, tiene alta morbilidad, pero en el subgrupo de pacientes con PCI de 11-15 mostró un beneficio. Este estudio ha sido muy debatido, tanto en congresos mundiales como en la literatura, diversos expertos consideran que los pacientes incluidos en el estudio, cuyo número es bajo, fueron un grupo muy selecto, probablemente tenían una biología tumoral favorable, habían recibido durante un largo periodo de tiempo quimioterapia con base en la administración de oxaliplatino por 30 minutos, por lo tanto la ineficacia de la HIPEC con base en oxaliplatino no debe extrapolarse y considerarse como causa del fracaso, se requiere por lo tanto de otros estudios prospectivos que incluyan un número mayor de pacientes, otros esquemas de quimioterapia y una reevaluación antes de aceptar que definitivamente la HIPEC no tiene ninguna indicación en el manejo de pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal.²⁸⁻³⁰

Sugarbaker y colaboradores opinan que la quimioterapia de elección debe ser la mitomicina C durante la HIPEC. Como bien lo asevera Moran en su comentario sobre este estudio,²⁶ la citorreducción quirúrgica (CCR0-CCR1) es fundamental para obtener la mejor respuesta, por esa razón la CRS + HIPEC debe ser practicada por un grupo multidisciplinario en centros acreditados, bajo un estricto protocolo de inclusión, por un equipo quirúrgico y oncológico con experiencia específica en esta terapia y en un centro médico en donde el equipo multidisciplinario esté comprometido en el manejo integral de esta patología.^{26,31} En aquellos pacientes en quienes la citorreducción quirúrgica no es posible, recientemente se ha desarrollado la administración de quimioterapia intraperitoneal en aerosol mediante un sistema presurizado (PIPAC), con base en oxaliplatino, puede repetirse el procedimiento a necesidad y su objetivo es la paliación de síntomas como la ascitis refractaria. Los reportes iniciales son alentadores con supervivencia de hasta 15.7%.³²

Sin embargo, su eficacia debe validarse con estudios prospectivos aleatorizados.^{3,33,34}

REFERENCIAS

1. Stewart CL, Warner S, Ito K et al. Cytoreduction for colorectal metastases: liver, lung, peritoneum, lymph nodes, bone, brain. When does it palliate, prolong survival, and potentially cure? *Curr Probl Surg*. 2018; 55: 330-379.
2. Sugarbaker PH. Colorectal cancer: prevention and management of metastatic disease. *Biomed Res Int*. 2014; 2014: 782890.
3. Massolou D, Benizri E, Chevallier A et al. Peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer: novel clinical and molecular outcomes. *Am J Surg*. 2017; 213: 377-387.
4. Hugen N, Van de Velde CJ, de Wilt JH, Nagtegaal ID. Metastatic pattern in colorectal cancer is strongly influenced by histological subtype. *Ann Oncol*. 2014; 25: 651-657.
5. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJG, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg*. 2006; 243: 212-222.
6. Brierley J, Gospodarowicz MK, Wittekind CH, editors. TNM classification of malignant tumours. 8th edition. Oxford, UK; Hoboken, NJ: John Wiley & Sons, Inc.; 2017.
7. Franko J, Shi Q, Goldman CD et al. Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841. *J Clin Oncol*. 2012; 30: 263-267.
8. Levinson KL, Belinson JL. Peritoneal carcinomatosis: signs and symptoms. Advances in the management of peritoneal carcinomatosis. *Future Medicine* [Internet]. 2014. Available in: <https://doi.org/10.2217/ebo.12.407>
9. Segelman J, Granath F, Holm T, Machado M, Mahteme H, Martling A. Incidence, prevalence and risk factors for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2012; 99: 699-705.
10. Jayne Dg, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg*. 2020; 89: 1545-1550.
11. Willett C, Tepper JE, Cohen A, Orlow E, Welch C. Obstructive and perforative colonic carcinoma: patterns of failure. *J Clin Oncol*. 1985; 3: 379-384.
12. Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL. Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2009; 16: 327-333.
13. Dohan A, Hoeffel C, Soyer P, Jannot AS, Valette PJ, Thivolet A et al. Evaluation of the peritoneal carcinomatosis index with CT and MRI. *Br J Surg*. 2017; 104: 1244-1249.
14. Chang MC, Chen JH, Liang JA, Huang WS, Cheng KY, Kao CH. PET or PT/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a meta-analysis. *Clin Nucl Med*. 2013; 38: 623-629.
15. Kim SJ, Lee SW. Diagnostic accuracy of (18)F-FDG PET/CT for detection of peritoneal carcinomatosis: a systemic review and meta-analysis. *Br J Radiol*. 2018; 91: 20170519.

16. Sugarbaker PH. Patient selection and treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal and appendiceal cancer. *World J Surg.* 1995; 19: 235-240.
17. Bhatt A, Goére D. Cytoreductive surgery plus HIPEC for peritoneal metastases from colorectal cancer. *Indian J Surg Oncol.* 2016; 7: 177-187.
18. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221: 29-42.
19. Esquivel J, Piso P, Verwaal V et al. American Society of Peritoneal Surface Malignancies opinion statement on defining expectations from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2014; 110: 777-836.
20. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E 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: 3737-3743.
21. Association Française de Chirurgie, 2014. Presentación durante el 11 Congreso de la Peritoneal Surface Oncology Group International, Paris, Fr. 9-11 de Septiembre 2018.
22. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15: 2426-2432.
23. Mirmezani R, Mehta AM, Chandrakumaran K, Cecil T, Moran B et al. Cytoreductive surgery in combination with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival in patients with colorectal peritoneal metastases compared with systemic chemotherapy alone. *Br J Cancer.* 2014; 111: 1500-1508.
24. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJ et al. Adjuvant hyperthermic intraoperative chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicenter, open-label, randomized trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* 2019; 4: 761-770.
25. Goére D, Glehan O, Quénet F et al. Second-look surgery plus hyperthermic intraoperative chemotherapy versus surveillance in patients at high risk of developing colorectal peritoneal metastases (PROPHYLOCHIP-PRODIGE 15): randomized, phase 3 study. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1147-1154.
26. Moran B. PROPHYLOCHIP: no benefit of second-look surgery plus HIPEC for colorectal peritoneal metastases. *Lancet Oncol.* 2020; 21: 1124-1125.
27. Quénet F, Elias D, Rosa L et al. Cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus cytoreductive surgery alone for colorectal peritoneal metastases (PRODIGY 7): a multicenter randomized, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncology.* 2021; 22: 256-266.
28. Rovers KP, Kok NFM, Punt CJA, Tanis PJ, de Hingh IHJT. Limitations of the PRODIGY 7 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: e174.
29. Cashin P. Limitations of PRODIGY 7 trial. *Lancet Oncol.* 2021; 22: e177.
30. Quénet F, Roca L, de Forges H, Gléhen O, Goére D. Limitations of the PRODIGY 7 trial-Author's reply. *Lancet Oncol.* 2021; 22: e179-e180.
31. Protocolo del Grupo de Cuidado Clínico de Neoplasias del Peritoneo, Departamento de Cirugía, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá. Certificación con Excelencia por la Joint Comision International, Diciembre 2021.
32. Demtröder C, Solass W, Zieren J, Strumberg D, Giger-Pabst U, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy with oxiloplatin in colorectal peritoneal metastasis. *Colorectal Dis.* 2016; 18: 364-371.
33. Alyami M, Hübner M, Grass F et al. Pressurised intraepithelial aerosol chemotherapy: rationale, evidence, and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019; 20: e368-e377.
34. Hübner M, Alyami M, Villeneuve L, Cortés-Guiral D, Nowacki M, So J et al. Consensus guidelines for pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy: Technical aspects and treatment protocols. *Eur J Surg Oncol.* 2022; 48 (4): 789-794.