

## Editorial

# PERITONEAL METASTATIC DISEASE. WHERE ARE WE GOING?

# ENFERMEDAD METASTÁSICA PERITONEAL. ¿HACIA DÓNDE VAMOS?

### Corresponding Author:

Rafael Morales Soriano MD, PhD.

Peritoneal Cancer Surgery Unit, Department of General Surgery, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca, Spain.

**Email:** rafa.morales@telefonica.net

**Telephone:** +34-871205000

Received: 11 October 2019, Approved: 23 October 2019, Published: December 2019

El tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal (CP) en España ha experimentado un cambio sustancial en los últimos 15 años. El desarrollo y la aplicación de la cirugía citorreductora peritoneal radical, en combinación con la Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (CCR-HIPEC), ha conseguido transformar una enfermedad considerada hasta hace poco un estadio prácticamente terminal con una supervivencia de meses, en una enfermedad rescatable en una cuarta parte de los pacientes. En el momento actual, dos ensayos randomizados y numerosos estudios observacionales, han demostrado un aumento de la supervivencia con este complejo tratamiento quirúrgico-oncológico, en pacientes bien seleccionados y con determinados tipos de tumores. No obstante, se siguen planteando varios retos en relación a su seguridad, evaluación preoperatoria, identificación de factores de riesgo de desarrollo de CP y curva de aprendizaje de la citorreducción oncológica peritoneal.

Inicialmente considerada como una intervención de alto riesgo, la morbi-mortalidad postoperatoria de la citorreducción quirúrgica con HIPEC ha disminuido en los últimos años en centros con experiencia, hasta conseguir cifras similares a otras intervenciones de cirugía abdominal mayor como la duodenopancreatectomía cefálica, o la esofagectomía.

En este momento disponemos de índices cuantitativos para estimar el volumen tumoral intraoperatorio (Índice de Carcinomatosis Peritoneal) y el volumen tumoral residual tras la citorreducción (CC-Score), que se relacionan directamente con la supervivencia. Desafortunadamente, a pesar de los avances en la radiología, la evaluación de la extensión tumoral preoperatoria sigue presentando una infraestadificación superior al 60%, con lo que la tasa de irreseabilidad detectada en el momento de la intervención oscila entre el 15-25% de los pacientes. Estos datos ponen de manifiesto la necesidad de seguir investigando en el desarrollo y aplicación de técnicas diagnósticas que disminuyan este porcentaje de irreseabilidad. En este sentido, la aplicación de la laparoscopia de extensión está

ofreciendo una aplicación muy útil, al evitar laparotomías innecesarias, disminuir el retraso de inicio de la quimioterapia sistémica y modificar nuestra estrategia terapéutica en un importante número de pacientes [1].

A medida que se van publicando los resultados de los ensayos clínicos, vamos modificando nuestras pautas de actuación. La publicación de los resultados del estudio independiente holandés de Van Driel et al.[2], ha puesto de manifiesto un aumento de la supervivencia global y de la supervivencia libre de enfermedad en las pacientes con cáncer de ovario, que tras neoadyuvancia, fueron tratadas con CCR-HIPEC. Igualmente, el estudio de Spiliotis et al.[3], evidenció una mayor supervivencia en aquellas pacientes con recidiva de cáncer de ovario tratadas mediante resección quirúrgica con HIPEC. Por otra parte, el estudio randomizado francés PRODIGE-7 (pendiente de publicación), en el que se administró oxaliplatino durante 30 minutos como agente intraperitoneal en pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon, no ha demostrado claramente los beneficios de la citorreducción quirúrgica en términos de supervivencia, y sólo el grupo de pacientes con un Índice de Carcinomatosis Peritoneal intermedio (11-15 puntos), presentó una mayor supervivencia. Este último estudio está promoviendo el interés hacia la utilización de otros agentes citostáticos y un mayor tiempo de exposición en la cavidad abdominal.

Una de las claves para lograr una mayor supervivencia de los pacientes con CP, no radica en nuestra capacidad para hacer grandes citorreducciones quirúrgicas, sino en detectar precozmente la diseminación peritoneal y realizar una resección tumoral radical precoz con HIPEC. Hasta ahora, los esfuerzos encaminados a aplicar la CCR-HIPEC de forma preventiva en pacientes con tumores de alto riesgo de desarrollo de diseminación peritoneal no han conseguido demostrar un claro beneficio en términos de supervivencia [4].

A medida que la técnica quirúrgica se hace más segura, la morbi-mortalidad disminuye y la supervivencia de los pacientes aumenta, la demanda de pacientes con CP derivados desde los servicios de Oncología Médica está aumentando. Al igual que en otras áreas de conocimiento, cada vez surgen más centros interesados en implementar la citorreducción-HIPEC. En este sentido, es fundamental establecer unos criterios de formación, un número mínimo de procedimientos al año y criterios de calidad rigurosos que permitan mantener la seguridad de este tratamiento quirúrgico y oncológico complejo, con los márgenes de seguridad que han conseguido los centros que atienden un alto volumen de pacientes con carcinomatosis peritoneal.

La información actual demuestra que el pronóstico de muchos pacientes con carcinomatosis peritoneal ha cambiado mucho en poco tiempo y que la aplicación correcta de los criterios de selección de los pacientes puede mejorar aún más estos resultados. De nuestra capacidad de detección precoz y de aplicar un tratamiento adecuado depende el futuro de nuestros pacientes con diseminación metastásica peritoneal.

---

The treatment of Peritoneal Carcinomatosis (PC) in Spain has undergone a substantial change in the last 15 years. The development and application of radical peritoneal cytoreductive surgery, in combination with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (CCR-HIPEC), has managed to transform a disease, which was considered terminal with a survival of months, into a salvageable disease in 25% of patients. At the present time, two randomized trials and numerous observational studies have shown an increase in survival with this complex surgical-oncologi-

patients and with certain types of tumors. However, several challenges remain regarding its safety, preoperative evaluation, identification of risk factors for the development of PC and learning curve of peritoneal oncological cytoreduction.

Initially considered as a high-risk intervention, postoperative morbidity and mortality of surgical cytoreduction with HIPEC has decreased in recent years in experienced centers, until figures similar to other major abdominal surgery interventions such as cephalic duodenopancreatectomy, or esophagectomy.

At this time, we have a quantitative index to estimate intraoperative tumor volume (Peritoneal Carcinomatosis Index) and residual tumor volume after cytoreduction (CC-Score), which are directly related to survival. Unfortunately, despite advances in radiology, the evaluation of preoperative tumor extension continues to show an overstatement greater than 60%, so that the unresectability rate detected at the time of the intervention ranges between 15-25%. These data show the need to continue investigating the development and application of diagnostic techniques that reduce this percentage of unresectability. In this sense, the application of laparoscopy of extension is offering a very useful application, by avoiding unnecessary laparotomies, reducing the delay of initiation of systemic chemotherapy and modifying our therapeutic strategy in a large number of patients [1].

As the results of the published clinical trials, we have modified our management. The publication of the results of the independent Dutch study by Van Driel et al.[2] has shown an increase in overall survival and disease-free survival in patients with ovarian cancer, who, after neoadjuvant, were treated with CCR-HIPEC. Likewise, the study by Spiliotis et al.[3] showed a greater survival in those patients with recurrence of ovarian cancer treated by surgical resection with HIPEC. On the other hand, the French randomized study PRODIGE-7 (publication pending), in which oxaliplatin was administered for 30 minutes as an intraperitoneal agent in patients with peritoneal carcinomatosis due to colon cancer, has not clearly demonstrated the benefits of surgical cytoreduction in terms of survival and only the group of patients with an intermediate Peritoneal Carcinomatosis Index (11-15) had a greater survival. This latest study is promoting interest in the use of other cytostatic agents and a longer exposure time in the abdominal cavity.

The key to achieve a greater survival of patients with PC, is not our ability to perform large surgical cytoreductions, but detecting peritoneal dissemination early and performing an early radical tumor resection with HIPEC. Until now, efforts to apply CCR-HIPEC in a preventive way in patients with tumors at high risk of developing peritoneal dissemination have not been able to demonstrate a clear benefit in terms of survival [4].

As the surgical technique becomes safer, morbimortality decreases and patient survival increases, the demand for patients with CP derived from medical oncology services is increasing. As in other areas of knowledge, more and more centers are interested in implementing cytoreduction-HIPEC. In this sense, it is essential to establish training criteria, a minimum number of procedures per year and rigorous quality criteria that allow maintaining the safety of this complex surgical and oncological treatment, with the safety margins that have been achieved by the centers that attend a high volume of patients with peritoneal carcinomatosis.

Current information shows that the prognosis of many patients with peritoneal carcinomatosis has changed a lot in a short time and that the correct application of patient selection criteria can further

improve these results. The future of our patients with peritoneal metastatic dissemination depends on our ability to detect early and apply adequate treatment.

## References

1. Segura-Sampedro JJ, Morales-Soriano R, Sugarbaker PH. Indicadores Pronósticos, Incluyendo la Laparoscopia Diagnóstica. In: Cascales-Campos P, ed. Citorreducción y Quimioterapia Perioperatoria En Las Neoplasias Malignas de La Superficie Peritoneal. Arán Edici. 2018.
2. van Driel WJ, Koole SN, Sikorska K, Schagen van Leeuwen JH, Schreuder HWR, Hermans RHM, et al. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in Ovarian Cancer. *N Engl J Med*. 2018 18;378(3):230–40.
3. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, Kalantzi N, Grivas A, Efstathiou E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol*. 2015 May;22(5):1570–5.
4. Klaver CEL, Wisselink DD, Punt CJA, Snaebjornsson P, Crezee J, Aalbers AGJ, et al. Adjuvant hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with locally advanced colon cancer (COLOPEC): a multicentre, open-label, randomised trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019 Oct;4(10):761–70.z