

## Case Report

# IMPLEMENTATION OF A PIPAC PROTOCOL (PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY) IN A MONOGRAPHIC CANCER CENTER

## PUESTA EN MARCHA DE UN PROTOCOLO DE PIPAC (PRESSURIZED INTRAPERITONEAL AEROSOL CHEMOTHERAPY) EN UN CENTRO ONCOLÓGICO MONOGRÁFICO

Irene López-Rojo, Gloria Ortega-Pérez, Sara Encinas García, Oscar Alonso Casado, Santiago González-Moreno

Servicio de Oncología Quirúrgica y Oncología Médica del Hospital MD ANDERSON CANCER CENTER MADRID\*

### Correspondence Author:

Irene López-Rojo

Dirección: Calle Arturo Soria 270, 28033 Madrid, España

E-mail adress: [ilopezr@mdanderson.es](mailto:ilopezr@mdanderson.es)

Received: 21 March 2020, Approved: 08 April 2020, Published: November 2021

### Resumen

La carcinomatosis peritoneal de origen digestivo es un tema de actualidad debido a los avances en su tratamiento durante los últimos años. La aparición de los protocolos de PIPAC (Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy) abren una nueva puerta al tratamiento paliativo de estos pacientes permitiendo, con mínima morbilidad, una mejoría sintomática en los últimos estadios de la enfermedad. Cobra especial importancia la buena coordinación de los equipos oncológicos para la correcta planificación de estos pacientes y la inclusión en el protocolo PIPAC desde el inicio del tratamiento con intención paliativa. Presentamos nuestra experiencia tras la puesta en marcha de este protocolo, las consideraciones sobre la técnica y las dificultades que hemos observado durante su implementación. que este permite confirmar el diagnóstico y dar el manejo quirúrgico definitivo en el mismo tiempo quirúrgico.

**Palabras clave:** Metástasis peritoneales, PIPAC, Cáncer colorrectal, cáncer gástrico, ascitis tumoral.

## Abstract

Peritoneal carcinomatosis of digestive origin is a current topic due to the advances on its treatment during the latest years. The appearance of the PIPAC (Pressurized Intra-Peritoneal Aerosol Chemotherapy) protocols opens a new path to palliative treatment of these patients allowing, with minimum morbidity, a symptomatic relief in the final stages of the disease. The good coordination of the oncological teams is particularly important for the correct planning of these patients, and the inclusion in the PIPAC protocol from the beginning of the treatment with palliative intention. We present our experience gained after the implementation of this protocol, the considerations on the technique and the difficulties we have noticed during its implementation.

**Keywords:** peritoneal metastases, PIPAC, colorectal cancer, gastric cancer, tumoral ascites.

## Introducción

Más de un 10% de los pacientes con cáncer colorrectal (1) o gástrico presentan carcinomatosis peritoneal al diagnóstico, y más de la mitad las recidivas tras un tratamiento con intención curativa lo hacen a nivel peritoneal. El tratamiento de estos pacientes sigue siendo un reto clínico debido al impacto sobre su calidad de vida (2) y a que las medidas terapéuticas habituales, suelen ser poco eficaces y de carácter paliativo(3).

Durante los últimos años se ha desarrollado la aplicación de quimioterapia intraperitoneal por vía laparoscópica en forma de aerosol denominada PIPAC (Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy). La combinación del aerosol y la presión del capnoperitoneo potencian el efecto de la quimioterapia frente a la administración en solución acuosa, consiguiendo mejor distribución y penetración de los agentes quimioterápicos, y una reducción de la dosis, absorción y toxicidad sistémica (4).

Las indicaciones aún no están bien establecidas como las contraindicaciones. Sin embargo, existe unanimidad en la literatura en cuanto a la importancia de la estricta selección de pacientes. Se ha utilizado en pacientes paliativos con carcinomatosis de origen ovárico (41%), colónico (12%), gástrico (22%), mesotelioma primario peritoneal (7%), y otros cánceres 17% (pseudomixoma, hepatobiliar, pancreático etc)

(5,6), como complemento a la quimioterapia sistémica, para control sintomático y con intención de disminuir la carga tumoral. El paciente candidato es aquel con carcinomatosis peritoneal irresecable que asocie buen estado general (ECOG <2) y no presente ninguna de las siguientes contraindicaciones (6): esperanza de vida menor de 3 meses, obstrucción intestinal, ascitis descompensada, nutrición parenteral exclusiva, alergia a los fármacos administrados, tras debulking tumoral. Como contraindicaciones relativas se incluyen la trombosis portal y la presencia de metástasis extraperitoneales.

En cuanto a la técnica quirúrgica, se basa en la colocación de un trócar de 10 óptico y uno de 5mm para el instrumental. Se realiza el cálculo del PCI, el lavado peritoneal o aspiración de ascitis para estudio citológico y la biopsia de nódulos peritoneales accesibles. Posteriormente se nebuliza la quimioterapia (oxaliplatino y doxorubicina/oxaliplatino/mitomicina C) a 37° durante 30 min a 12mmHG (7). Sus principales limitaciones son el mal acceso a áreas bloqueadas por implantes tumorales o la limitación de su uso en pacientes con adherencias peritoneales. Una vez concluida la cirugía y recuperado el paciente, se repiten los ciclos cada 6-8 semanas, intercalando con quimioterapia sistémica según el siguiente esquema propuesto por Alyami (8) (Figura 1) Este esquema terapéutico se encuentra estandarizado en los centros en los que se realiza esta intervención (5).

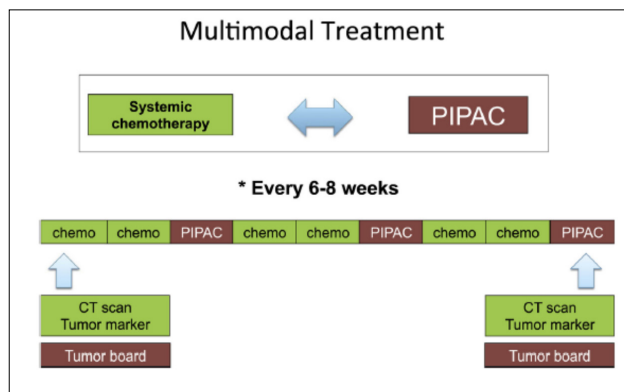


Figura 1; Esquema de tratamiento combinado con PIPAC y quimioterapia sistémica. Extraído de Alyami et al; Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis, *Eur J Surg Oncol* 2017.

En cuanto a los resultados, se ha observado un descenso de PCI hasta en un 64,5% de los pacientes tras tres ciclos de PIPAC. Además, el control de los síntomas fue eficaz en un 63.3% de los pacientes con dolor, un 60% de los pacientes con ascitis y un 4.5% de los pacientes con alteraciones del tránsito secundarias a la afectación intestinal (8). En el paciente con buen estado general y mala calidad de vida secundaria a la afectación peritoneal, la combinación de quimioterapia sistémica y PIPAC parece conseguir un rápido control sintomático paliativo (9). En cuanto a los estudios sobre calidad de vida, existe unanimidad en cuanto al “no empeoramiento de la calidad de vida” tras el tratamiento con PIPAC (10), sin poder definir si los pacientes en los que mejora la calidad de vida es real o es por el hecho de “sentirse tratados” en una situación paliativa.

La posibilidad de utilizar PIPAC como tratamiento neoadyuvante para conseguir hacer reseccable la enfermedad peritoneal está siendo explorada. Alyami et al describen un 14.4% de citorreducción completa y HIPEC tras el tratamiento con PIPAC con intención paliativa inicial. Se ha descrito en la literatura una regresión tumoral intraperitoneal confirmada con respuesta histológica hasta en un 75% de los pacientes inicialmente irresecables tras el tratamiento con PIPAC. Este dato indica sensibilidad a la quimioterapia principalmente, y debe ser utilizado con cautela ya que existe una gran heterogeneidad en la toma de

biopsias y en la distribución de la enfermedad. Por lo tanto, los pacientes candidatos a citorreducción deben ser elegidos minuciosamente atendiendo no sólo al criterio histológico sino al criterio radiológico y macroscópico (afectación intestinal masiva, distribución de las metástasis peritoneales etc) para evitar laparotomías innecesarias (11).

En cuanto al beneficio en la supervivencia, aún no hay estudios prospectivos randomizados pero se ha observado en estudios retrospectivos una supervivencia del 60% de los pacientes a 30 meses (7), resultados considerablemente mejores que los obtenidos con quimioterapia sistémica aislada. Analizando los resultados según el origen de la carcinomatosis se describen respuestas clínicas del 62-88% con supervivencias de 11-14 meses en cáncer de ovario, del 50-91% con supervivencias de 8-15 meses para el cáncer gástrico, del 71-86% con supervivencias de 16 meses para el cáncer colorrectal y del 67-75% con supervivencias de 27 meses para el mesotelioma peritoneal primario (6).

La mortalidad descrita en la literatura para PIPAC ronda el 8,3% (11) en relación sobre todo con la progresión de la enfermedad durante el tratamiento (8). Presenta una morbilidad variable del 0-37% (9.8% de complicaciones grado III y IV Clavien-Dindo) durante los primeros 30 días del seguimiento (8), en relación principalmente con la curva de aprendizaje en la correcta selección de pacientes. En la literatura se describe un retraso del inicio de quimioterapia de 14 días y una estancia media de 3 días (8). No se ha observado toxicidad renal, hepática, hematológica ni neuropatía tras la administración de quimioterapia peritoneal en esquema de PIPAC (7).

## Material y método

Revisión retrospectiva de una cohorte prospectiva de casos. Evaluamos la experiencia acumulada tras el inicio del protocolo de PIPAC para carcinomatosis en un Centro Oncológico monográfico. Iniciamos el protocolo PIPAC en agosto 2018, realizándose 14 PIPAC a 8 pacientes hasta febrero 2020 en un centro oncológico monográfico, finalizando el periodo de seguimiento en julio 2020 tras el fallecimiento de todos los pacientes incluidos.

Los criterios para incluir pacientes en este protocolo fueron los definidos previamente en la literatura:

- Pacientes con carcinomatosis peritoneal ir-resecable de origen gastrointestinal
- Buena calidad de vida y buen estado general
- Mala respuesta a quimioterapia sistémica con intención paliativa y/o sintomatología secundaria a afectación peritoneal (ascitis)

Se excluyeron aquellos pacientes con sospecha de obstrucción intestinal clínica o radiológica. Todos los pacientes firmaron el Consentimiento informado específico, siendo informados de los beneficios paliativo de la técnica propuesta. Se trata de un procedimiento todavía no estandarizado en la práctica clínica por lo que su realización no está cubierta por las compañías aseguradoras. Al tratarse de un centro de atención sanitaria privada, se programó la cirugía como laparoscopia exploradora, presupuestando al paciente los gastos derivados del uso de una cánula y maquinaria específica para la aerosolización de la quimioterapia así como la administración del fármaco.

El protocolo terapéutico seguido fue el propuesto anteriormente por Alyami et al (8), basado en la alternancia de quimioterapia sistémica con ciclos de PIPAC cada 6-8 semanas.

Registramos las principales variables clínicas incluyendo datos demográficos, clínicos y quirúrgicos. Se realizó un seguimiento de los pacientes registrando su respuesta al tratamiento, aparición de complicaciones, fecha de progresión de la enfermedad y fecha de fallecimiento.

La respuesta radiológica a los ciclos de PIPAC se realizó mediante la realización de TAC al mes de cada ciclo de PIPAC, siendo éste evaluado por radiólogos especializados. La respuesta bioquímica se realizó comparando la evolución de los marcadores tumorales (CEA, ca 19.9) antes de la PIPAC y al mes de la realización de ésta. En cuanto a la respuesta patológica, se valoraron los cambios (negativización o positivización) en cuanto a detección de células malignas tanto en la citología como en la muestra de peritoneo. La respuesta clínica fue valorada tanto en consulta de cirugía general como de oncología médica, buscando sintomatología relacionada con la presencia de ascitis u obstrucción intestinal así como el estado general valorado de forma subjetiva por el paciente.

El diagnóstico de progresión se realizó mediante confirmación radiológica (TAC o RM valorados por radiólogo especializado en valoración peritoneal.

No se incluyó ningún paciente con intención neoadyuvante por lo que no se incluyen datos en cuanto a posibilidad de rescate quirúrgico posterior.

## Resultados

Se realizaron 14 procedimientos en un total de 8 pacientes en un periodo de 21 meses, con una edad media de 58.6 (48-70). Las principales características clínicas se resumen en la tablas 1. En el 75% de los casos, el diagnóstico de carcinomatosis fue sincrónico. El tiempo desde el diagnóstico de la carcinomatosis hasta la realización de la primera PIPAC fue de 359 días (43-678). En el 75% de los pacientes, el tumor primario fue de origen gástrico, utilizándose la combinación de cisplatino y doxorubicina, frente a los de origen colónico o desconocido (12,5% respectivamente), tratados con oxaliplatino. En 3 de los 8 pacientes la indicación de PIPAC se realizó para tratar de controlar sintomatología derivada de la ascitis, frente a 5 casos indicados por falta de respuesta al tratamiento sistémico.

Únicamente 2 de los 8 pacientes cumplieron el ciclo previsto de 3 PIPAC combinada con quimioterapia sistémica. Dos pacientes completaron 2 PIPAC y cuatro pacientes (50%) recibieron un único ciclo. El tiempo medio entre la primera PIPAC y la segunda fue de 52 días, y de 41 días entre la segunda y tercera en los casos en los que se completó. El PCI fue de 18.8 de media, siendo incompleta su evaluación en 3 procedimientos por bloqueo parcial de la cavidad peritoneal. En el 78.5% de los procedimientos se encontró ascitis, con una media de 1.84L (0.03-10.4). La estancia media fue de 1.07 días, sin observar complicaciones. Se evidenció respuesta radiológica y bioquímica en uno de los pacientes (12.5%) y control sintomático prolongado en 2 casos (25%). En ninguno de los casos se evidenció respuesta patológica. Se perdieron los detalles del seguimiento en dos de los ocho pacientes, registrando su fallecimiento pero no los datos relacionados con complicaciones o progresión tras el tratamiento. Los 6 restantes presentaron progresión tumoral a los 59 días de la última PIPAC (20-120), asociando pseudobstrucciones intestinales de difícil manejo y falleciendo todos ellos en un plazo medio de 100.8 días (13-180) desde el diagnóstico radiológico de progresión. Los principales resultados se resumen en la tabla 2.

Paciente	Edad	Sexo	Origen Tumor primario	Diagnóstico carcinomatosis	Indicación PIPAC	Número PIPAC completadas	Respuesta marcadores	Respuesta radiológica	Respuesta clínica	Respuesta patológica
1	50	F	Gástrico	Sincrónica	Falta respuesta Qt	3	Si	Si	No	No
2	60	F	Gástrico	Sincrónica	Falta respuesta Qt	2	No	No	No	No
3	60	F	Gástrico	Sincrónica	Ascitis	3	No	No	Si	No
4	63	F	Colon	Metacrónica	Ascitis	1	No	No	No	No
5	56	F	Gástrico	Sincrónica	Falta respuesta Qt	2	No	No	Si	No
6	70	M	Digestivo desconocido	Sincrónica	Falta respuesta Qt	1	No	No	No	No
7	62	F	Gástrico	Metacrónica	Ascitis	1	No	No	No	No
8	48	M	Gástrico	Sincrónica	Falta respuesta Qt	1	No	No	No	No

Tabla 1. Principales datos clínicos y de respuesta al tratamiento.

<b>• PACIENTES</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 14 procedimientos en 8 pacientes</li> <li>• 75% carcinomatosis sincrónica</li> <li>• Tiempo diagnóstico carcinomatosis a primera PIPAC:359 días (43-678)</li> </ul>
<b>• ORIGEN TUMORAL</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 75% gástrico → cisplatino y doxorubicina</li> <li>• 12.5% colorrectal → oxaliplatino</li> <li>• 12.5% origen digestivo desconocido → oxaliplatino</li> </ul>
<b>• EDAD MEDIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 58.6 (48-70).</li> </ul>
<b>• NÚMERO DE CICLOS COMPLETADOS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3 ciclos PIPAC: 2 pacientes</li> <li>• 2 ciclos PIPAC: 2 pacientes</li> <li>• 1 ciclo PIPAC: 4 pacientes</li> </ul>
<b>• PCI</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 18.8 de media</li> <li>• Incompleto en 3 procedimientos por adherencias previas</li> </ul>
<b>• ASCITIS</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 78.5% pacientes.</li> <li>• 1.84L de media (0.03-10.4)</li> </ul>
<b>• ESTANCIA MEDIA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 1.07 días</li> <li>• Sin complicaciones</li> </ul>
<b>• RESPUESTA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Respuesta radiológica → 1 paciente (12.5%)</li> <li>• Control sintomático → 2 pacientes (25)</li> </ul>
<b>• EVOLUCIÓN CLÍNICA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Progresión tumoral: 59 días de media (20-120)</li> <li>• Fallecimiento (100% pacientes): 100.8 días de media (13-180) desde el diagnóstico radiológico de progresión</li> </ul>

Tabla 2. Resumen de los resultados principales tras la revisión.

### Discusión

A través de la experiencia inicial obtenida tras la inclusión del protocolo PIPAC en nuestro Centro, nos surgen varios comentarios.

Como hemos comentado previamente, la carcinomatosis peritoneal es un tipo de diseminación metastásica que cursa de forma paucisintomática. Además, su diagnóstico precoz y la monitorización de los cambios mediante las pruebas radiológicas convenciona-

les son complejos, dificultando la toma de decisiones y el tratamiento precoz de estos pacientes.

Además, encontramos dificultades para la inclusión de pacientes al ofrecer una técnica invasiva, aunque de escasa morbilidad, en pacientes con objetivo únicamente paliativo. Este hecho dificulta especialmente su introducción en el ámbito privado, implicando una selección de casos más avanzados y con sintomatologías abigarradas, con peores respuestas a las esperadas.

La mayoría de nuestros pacientes, sufrieron cuadros pseudooclusivos recidivantes durante los últimos meses de la enfermedad, siendo la causa de muerte en cuatro de ellos. En las laparoscopias exploradoras realizadas posteriormente, hemos observado la presencia de adherencias firmes y bloqueo del paquete intestinal, por lo que es posible que dichos cuadros pseudooclusivos, además de deberse a la progresión peritoneal, puedan tener un componente adherencial producido por la quimioterapia intraperitoneal previa, complicando el manejo.

Aunque el esquema terapéutico incluyendo PIPAC aún no está estandarizado, las principales ventajas que parece presentar podrían ser resumidas en las siguientes:

- El abordaje laparoscópico permite explorar la evolución de la enfermedad y respuestas al tratamiento así como tomar biopsias repetidas.
- En algunos casos podría convertir la enfermedad en resecable.
- Presenta una baja morbilidad y no empeora la calidad de vida
- Es una técnica fácil de aprender y administrar y sin riesgos para el personal sanitario

Consideramos que, para poder obtener el beneficio publicado en la literatura, este procedimiento debe incluirse dentro de los protocolos de tratamiento oncológico de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen digestivo sin opciones curativas. Su inclusión y planificación de tratamiento combinado PIPAC-quimioterapia sistémica desde que el paciente es considerado paliativo, puede ayudar a una mejor elección de los casos y una aplicación de quimioterapia intraperitoneal de forma más precoz, consiguiendo un mayor control sintomático y de la enfermedad en comparación con su aplicación tardía.

## Conclusiones

En las carcinomatosis peritoneales irresecables de origen gastrointestinal, el tratamiento con PIPAC combinado con quimioterapia sistémica constituye una alternativa de tratamiento aún no estandarizada. La puesta en marcha de un programa de PIPAC en el seno de Unidades de Carcinomatosis Peritoneal establecidas, permite aportar una opción de tratamiento que permite buen control sintomático con baja morbilidad asociada. Cobra especial importancia la buena coordinación de los equipos oncológicos, con una

buena comunicación bidireccional por parte de oncología médica y quirúrgica, para la correcta planificación de estos pacientes y la inclusión en el protocolo PIPAC desde el inicio del tratamiento con intención paliativa para obtener los mejores resultados.

## Bibliografía

1. Pinto A, Hobeika C, Philis A, Kirzin S, Carrère N, Ghouti L. Synchronous liver metastases and peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: different strategies for curative treatment? *Langenbecks Arch Surg.* 2019 Jun;404(4):477-488.
2. Lambert LA, Hendrix RJ. Palliative Management of Advanced Peritoneal Carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am.* 2018 Jul;27(3):585-602.
3. Oudheusden TR Van, Razenberg LG, Gestel YR Van, Creemers GJ. Systemic treatment of patients with metachronous peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Nat Publ Gr.* 2015;1-7.
4. Kurtz F, Struller F, Horvath P, Solass W, Bösmüller H, Königsrainer A, Reymond MA. Feasibility, Safety, and Efficacy of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC) for Peritoneal Metastasis: A Registry Study. *Gastroenterol Res Pract.* 2018 Oct 24;2018:2743985.
5. Nowacki M, Alyami M, Villeneuve L, Mercier F, Willaert W, Ceelen W, et al. Multicenter comprehensive methodological and technical analysis of 832 pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) interventions performed in 349 patients for peritoneal carcinomatosis treatment: An international survey study. *Eur J Surg Oncol.* 2018 ;44(7):991-996
6. Alyami M, Hübner M, Grass F, Bakrin N, Villeneuve L, Laplace N, et al. Review Pressurised intraperitoneal aerosol chemotherapy : rationale , evidence , and potential indications. *Lancet Oncol.* 2019;20(7):e368-77.
7. Sgarbura O, Hübner M, Alyami M, Eveno C, Pache B, Pocard M, et al. Oxaliplatin use in pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy ( PIPAC ) is safe and effective : A multicenter study. *Eur J Surg Oncol.* 2019; 45(12):2386-2391
8. Alyami M, Gagniere J, Sgarbura O, Quenet F, Glehen O, Bakrin N. Multicentric initial experience with the use of the pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) in the management of unresectable peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2017;43(11):2178-2183.
9. Robella M, Vaira M, Simone M De. Safety and feasibility of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy ( PIPAC ) associated with systemic chemotherapy : an innovative approach to treat peritoneal carcinomatosis. *World J Surg Oncol.* 2016;14:128.

10. Farinha HT, Grass F, Kefleyesus A, Achtari C, Romain B, Montemurro M, et al. Impact of Pressurized Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy on Quality of Life and Symptoms in Patients with Peritoneal Carcinomatosis : A Retrospective Cohort Study. 2017:4596176.
11. Alyami M, Mercier F, Siebert M. Unresectable peritoneal metastasis treated by pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) leading to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. Eur J Surg Oncol, 2019(19)30522-0.