

## Quimioterapia intraperitoneal en aerosol presurizado (PIPAC) Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC)

Alejandro Moreira Grecco<sup>1</sup> , Xavier Delgadillo<sup>2</sup> , Francisco Suárez Anzorena<sup>3</sup> , Luis E. Sarotto (h)<sup>1</sup> 

1.División de Cirugía Gastroenterológica, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.  
2. Unité Spécialisée de Chirurgie. Soins, Centre Médico Chirurgical-Volta, La Chaux-de-Fonds, Suiza.  
3. Departamento de Radiología Intervencionista, Hospital de Clínicas José de San Martín, Buenos Aires, Argentina.

### RESUMEN

La técnica PIPAC se presenta como una variante de tratamiento para los pacientes con carcinomatosis peritoneal que no son candidatos a una resección. Se describen de manera detallada los pasos y el procedimiento quirúrgico para la administración de quimioterapia intraperitoneal presurizada con dispositivo PIPAC.

■ **Palabras clave:** quimioterapia, carcinomatosis peritoneal, quimioterapia intraperitoneal presurizada.

### ABSTRACT

Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) is a therapeutic option for patients with unresectable peritoneal carcinomatosis. The steps and the surgical technique of the PIPAC technique are thoroughly described.

■ **Keywords:** chemotherapy, peritoneal carcinomatosis, pressurized intraperitoneal chemotherapy.

Los autores declaran no tener conflictos de interés.  
*Conflicts of interest*  
*None declared.*

Correspondencia  
*Correspondence:*  
Xavier Delgadillo  
E-mail:  
[ex.delgadillo@yahoo.com](mailto:ex.delgadillo@yahoo.com)

Recibido | Received  
12-11-19  
Aceptado | Accepted  
21-01-20

ID ORCID: Alejandro Moreira Grecco, 0000-0002-8383-4822; Xavier Delgadillo, 0000-0003-4236-6310; Francisco Suárez Anzorena, 0000-0002-8383-4822; Luis E. Sarotto, 0000-0002-74807144.

La carcinomatosis peritoneal (CP) constituye una vía de metástasis para una gran variedad de tumores con tratamientos limitados. En la actualidad se considera la CP como una diseminación localizada hacia la cavidad peritoneal. La técnica PIPAC, del inglés Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy, es un procedimiento para la aplicación de quimioterapia (QMT) en forma de aerosol presurizado dentro de la cavidad abdominal por vía laparoscópica<sup>1</sup>. Su principio de acción es aumentar la penetración tisular de los quimioterápicos por medio de la hiperpresión. La concentración de los fármacos utilizados es menor que cuando se los infunde por vía intravenosa, por lo que la toxicidad sistémica debería ser menor con reducidos efectos adversos.

Las selección de los pacientes para PIPAC se basará en la presencia de CP no resecable, tipo tumoral, la extensión de la enfermedad y el estado general del paciente<sup>2</sup>. Puede ofrecerse a quienes tienen enfermedad estabilizada por QMT sistémica, pero que no son resecables por compromiso extenso (imposibilidad de llegar a una citorreducción completa [PCI > 20] y no son candidatos para una quimioterapia hipertérmica [HIPEC]), o que quisiesen discontinuar la quimioterapia intravenosa; pacientes con resistencia a los quimioterápicos intravenosos o de primera línea como refuerzo de la quimioterapia intravenosa para convertir en resecable una enfermedad peritoneal extensa<sup>3</sup>. Diversos estudios sobre carcinomatosis han demostrado un beneficio en la utilización de PIPAC como alternativa a la HIPEC en el tratamiento de la CP en diferentes tipos tumorales<sup>4</sup>.

El procedimiento PIPAC se realiza a través de un laparoscopio estándar bajo anestesia general<sup>5</sup>. Luego de la administración de antibiótico profilaxis con 3 g de cefuroxima y 1,5 g de metronidazol, se realiza el acceso laparoscópico de manera abierta, con aguja de Veress o guiado por ecografía si existiese la sospecha de adherencias parietales. El neumoperitoneo se realiza con CO<sub>2</sub> normotérmico a una presión de 12 mm Hg y trocares de seguridad con fijación con balón para prevenir su movilización accidental y escape del neumoperitoneo y quimioterápico durante el procedimiento. Se utilizan dos trocares de trabajo de 5 (lateral) y 12 mm (línea media infraumbilical). Un laparoscopio de 30° provee una adecuada visualización. Se realiza inicialmente la cuantificación de la CP basada en la distribución y el tamaño de las lesiones, siguiendo el mapeo de lesiones propuesto por Sugarbaker (Peritoneal Cancer Index (PCI))<sup>6</sup>. La ascitis es evacuada y la cavidad abdominal lavada con 500 mL de solución fisiológica a 37 °C. Se deben realizar por lo menos 4 biopsias de los implantes para obtener una confirmación histológica de la progresión o respuesta de la enfermedad. Durante la cirugía no es sencilla la diferenciación entre implantes y nódulos de fibrosis. Idealmente, las biopsias deben provenir de los 4 cuadrantes del abdomen. Los sitios de las biopsias pueden marcarse con clips, y una peritonectomía localizada de 2 × 2 cm<sup>2</sup> parecería aumentar la

eficacia del diagnóstico histológico.

Una vez finalizada la evaluación de la extensión de la enfermedad, se comienza con el procedimiento PIPAC propiamente dicho. La cánula de PIPAC de 9 mm (Capnopen®, Capnomed, Villingendorf am Rhodweil, Alemania) consiste en un nebulizador de alta presión. Este genera una esfera de aerosol con QMT que se distribuye de manera homogénea a nivel peritoneal. A través del trocar de 12 mm se introduce la cánula PIPAC conectada a un inyector de alta presión (Figs. 1 y 2).

Es indispensable excluir cualquier fuga del quimioterápico para evitar la exposición accidental del paciente o el equipo quirúrgico. Durante el procedimiento debe existir una contención adecuada del neumoperitoneo y no deben existir fugas a través o alrededor de los trocares; este sello se evalúa con un neumoperitoneo de flujo 0 (ausencia de flujo en el insuflado). La inyección de la quimioterapia se realiza de manera remota y no debe permanecer nadie dentro de la sala de operaciones durante la administración del fármaco. La nebulización se controla a través del laparoscopio sostenido por un brazo instrumental. El riesgo de exposición ambiental puede medirse con el análisis del aire del quirófano o con el dosaje de compuestos con platino en muestras de sangre de los integrantes del equipo PIPAC. Reymond y col. recomiendan colocar un sistema de vacío o aspiración cerrada con dos filtros de micropartículas secuenciales conectados al trocar por el que se evacuará el neumoperitoneo. Se recomienda el uso de flujo laminar durante la cirugía o colocar una tienda plástica sobre el paciente conectada a aspiración con dos filtros secuenciales de partículas para evitar la permanencia de suspensión del quimioterápico en el aire<sup>4,7,8</sup>.

Una vez realizados los chequeos de seguridad indicados, se procede a la aerosolización del QMT. Esta dura aproximadamente 5 a 8 minutos dependiendo de la dosis que se va a administrar. Para pacientes con CP de origen colorrectal se recomienda la administración de una solución de oxaliplatino 92 mg/m<sup>2</sup> en 150 mL de dextrosa al 5%, mientras que –para pacientes con CP de otros orígenes– una solución en fisiológico combinada

■ FIGURA 1



El dispositivo es un tubo concéntrico que encierra una válvula central. La quimioterapia líquida llega al extremo conectado a una manguera de alta presión, a través del interior con una luz en espiral axial, llega al extremo distal donde existe un convertidor aerosolizante en forma de aguja rotativa con un pivote manométrico. A su vez, cuenta con un mecanismo valvular que evita el reflujo del quimioterápico a la guía de infusión. La fuerza excéntrica de presión hace que el líquido se convierta en micro partículas que finalmente saldrán en forma de aerosol de quimioterápico por la punta del Capnopen hacia el abdomen del paciente.

■ FIGURA 2

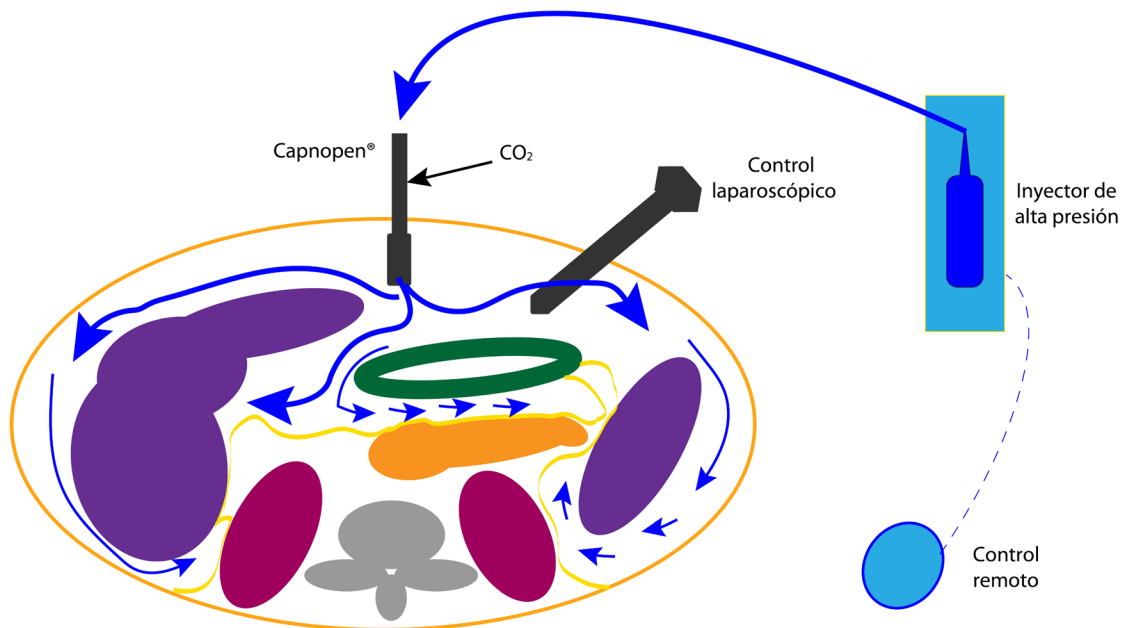


Diagrama de la administración de quimioterapia intraperitoneal presurizada y aerosolizada (PIPAC). El agente quimioterápico es administrado por una bomba de alta presión operada a distancia con un control remoto. Esta se conecta a través de una manguera de alta presión al dispositivo Capnopen, con acceso al abdomen a través de un trocar de seguridad con balón. La administración se controla con visión laparoscópica en tiempo real. El aerosol se distribuye por todo el abdomen gracias al tamaño de las partículas presurizadas.

de cisplatino 7,5 mg/m<sup>2</sup> en 150 mL y doxorubicina 1,5 mg/m<sup>2</sup> en 50 mL de solución fisiológica<sup>4</sup>. El flujo de infusión debe ser de alrededor de 30 mL/min a 37 °C con una presión máxima 200 psi (13,8 bar). Una vez finalizada la administración, se espera 25 minutos de difusión simple del agente.

A continuación se evacua el neumoperitoneo por el sistema de doble filtro secuencial al sistema de extracción de gases y ventilación del quirófano. Luego se desinflan y extraen los trocares, y la pared se cierra de manera habitual. Es indispensable, al finalizar el procedimiento, respetar las regulaciones de manejo y descarte del material utilizado incluidos los trocares, campos, guías y soluciones.

En caso de una recuperación posoperatoria sin complicaciones se puede otorgar el alta el mismo día del procedimiento o al siguiente. Se deben obtener muestras de sangre en el día 1 y 10 pos-PIPAC para documentar la toxicidad. Se recomienda la pesquisa de efectos adversos según la terminología de criterios para efectos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 del Instituto Nacional de Cáncer de los Estados Unidos hasta el 30.º día posoperatorio<sup>4</sup>. Las biopsias y muestras de citología deben informarse según la escala de regresión peritoneal (peritoneal regression grading score [PRGS]); los valores posteriores al primer procedimiento PIPAC son los basales para comparaciones futuras<sup>9</sup>(Tabla 1). La calidad de vida de los pacientes con CP se monitoriza con cuestionarios EORTC-QLQC30 al día 1, 60, 120 y 180 poste-

riores al procedimiento<sup>10</sup>. La enfermedad oncológica y los cuidados de seguridad en el manejo de los fármacos quimioterápicos hacen que sea indispensable tener en cuenta algunas consideraciones éticas y técnicas. Para la implementación de la técnica PIPAC se necesita una certificación, la cual se obtiene luego de realizar un curso de formación teórico- práctica bajo supervisión de la Sociedad Internacional de Pleura y Peritoneo que habilita al cirujano a realizar un procedimiento PIPAC. Esta certificación garantiza la implementación de los protocolos de PIPAC dentro de los estándares internacionales, y minimiza la posibilidad de complicaciones relacionadas con la técnica. A partir de junio de 2019, la distribución del Capnopen se encuentra habilitada en la Argentina por ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica).

La experiencia de los autores incluye 12 pacientes tratados con la técnica de PIPAC para cáncer colorrectal, gástrico y ginecológico.

## Conclusiones

Esta nueva técnica presenta la posibilidad de administrar un quimioterápico de manera homogénea dentro de la cavidad peritoneal para el tratamiento de la CP con una menor toxicidad sistémica que la administración intravenosa. Se presenta como una alternativa al HIPEC con una internación más breve y una menor morbilidad.

## ■ ENGLISH VERSION

Peritoneal carcinomatosis (PC) is a route of metastasis for many tumors with limited treatments and is considered dissemination localized into the peritoneal cavity. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC) allows intraabdominal delivery of chemotherapy by laparoscopy<sup>1</sup>. One of the principles is to increase the tissue penetration of chemotherapeutic agents by hyperpressure. The concentration of the drugs used is lower than for intravenous infusion and should therefore reduce systemic side effects.

The selection of patients for PIPAC is based on the presence of unresectable PC, type of tumor, the extent of the disease and the patient's general health status<sup>2</sup>. PIPAC can be offered to patients in which the disease is stabilized by systemic chemotherapy, but is unresectable because of too extensive involvement (impossible to achieve complete cytoreduction, [PCI > 20] and not eligible for hyperthermic intraperitoneal chemotherapy [HIPEC]) or for those wishing to stop intravenous chemotherapy; it can be offered to patients who have resistance to systemic intravenous chemotherapy or in the first line to reinforce intravenous chemotherapy in order to make resectable an extensive peritoneal disease<sup>3</sup>. Several studies have demonstrated a benefit in the use of PIPAC as an alternative to HIPEC in the treatment of PC in different types of tumor<sup>4</sup>.

PIPAC is performed through standard laparoscopy under general anesthesia<sup>5</sup>. After the administration of antibiotic prophylaxis with cefuroxime 3 g and metronidazole 1.5 g, the laparoscopy is performed using either an open technique, the Veress needle or ultrasound guidance if there is suspicion of parietal adhesions. Pneumoperitoneum is set with normothermic CO<sub>2</sub> insufflation at a pressure of 12 mm Hg. Balloon fixation trocars are used to avoid the risk of unexpected cannula migration with gas or chemotherapeutic agent leak during the procedure. Two working trocars of 5 mm (lateral) and 12 mm (infraumbilical midline) size are used. A 30° laparoscope provides adequate visualization. The quantification of PC is initially performed based on the distribution and size of the lesions by mapping of the peritoneum according to Sugarbaker's peritoneal cancer index (PCI)<sup>6</sup>. Ascites is evacuated and the abdominal cavity is flushed with 500 mL saline at 37 °C. Four biopsies are obtained from the peritoneal metastases for histological confirmation of disease progression or response. During surgery, the differentiation between metastases and fibrotic nodules is not simple. Ideally, biopsies should be obtained from the four abdominal quadrants. The biopsy sites can be marked by clips and a 2 × 2 cm<sup>2</sup> localized peritonectomy seems to increase the effectiveness of the histological diagnosis.

Once the disease extent has been evaluated, the PIPAC procedure starts. Capnopen® (Capnomed,

Villingendorf am Rhodweil, Germany), is a 9-mm device with a high-pressure nebulizer connected to a high-pressure injector. This nebulizer generates an aerosol sphere of chemotherapeutic agents that is homogeneously distributed in the peritoneal cavity and is inserted through a balloon trocar with a diameter of 12 mm (Figures 1 and 2).

It is essential to prevent chemotherapeutic agent leaks to avoid accidental exposure of the patient or surgical team. Maintenance of a leak-free pneumoperitoneum through the trocars is mandatory. The tightness of the abdomen should be documented via a zero flow of CO<sub>2</sub>. Chemotherapy administration is made by remote control, since all the staff must leave the operating room during drug administration. Nebulization is controlled through the laparoscope held by an instrumental arm. The environmental risk of chemotherapy exposure can be measured through analysis of the air in the operating room or by taking blood samples of the PIPAC staff in order to detect platinum concentrations. Reymond et al. recommend placing a closed line system with two micro-particle filters in series connected to the trocar through which the pneumoperitoneum will be evacuated. The use of laminar air flow is recommended during the procedure or a plastic curtain can be hanged over the patient and connected to the aspiration system with two serial particle filters to avoid concentration of chemotherapy drugs in the air<sup>4,7,8</sup>.

After checking the safety procedures, aerosolization of chemotherapy drugs is initiated. This stage lasts about 5 to 8 minutes, depending on the dose used. For patients with PC due to colorectal cancer, oxaliplatin 92 mg/m<sup>2</sup> in 150 mL 5% dextrose solution is recommended. For other cancers, the indication is a combination of cisplatin 7.5 mg/m<sup>2</sup> in 150 mL normal saline and doxorubicin 1.5 mg/m<sup>2</sup> in 50 mL normal saline<sup>4</sup>. The flow rate should be of 30 mL/

■ FIGURE 1



Capnopen device. The Capnopen device is a concentric probe that encloses a central valve. The chemotherapy solution is transported from the injector to the device via a high-pressure infusion line with an axial spiral lumen and is aerosolized by a rotating needle with a manometric fulcrum. It also has a valve mechanism that prevents chemotherapy solution from backing into the infusion line. The eccentric pressure produces micro-particles that will ultimately aerosolize chemotherapy from the tip of the Capnopen into the patient's abdomen.

■ FIGURE 2

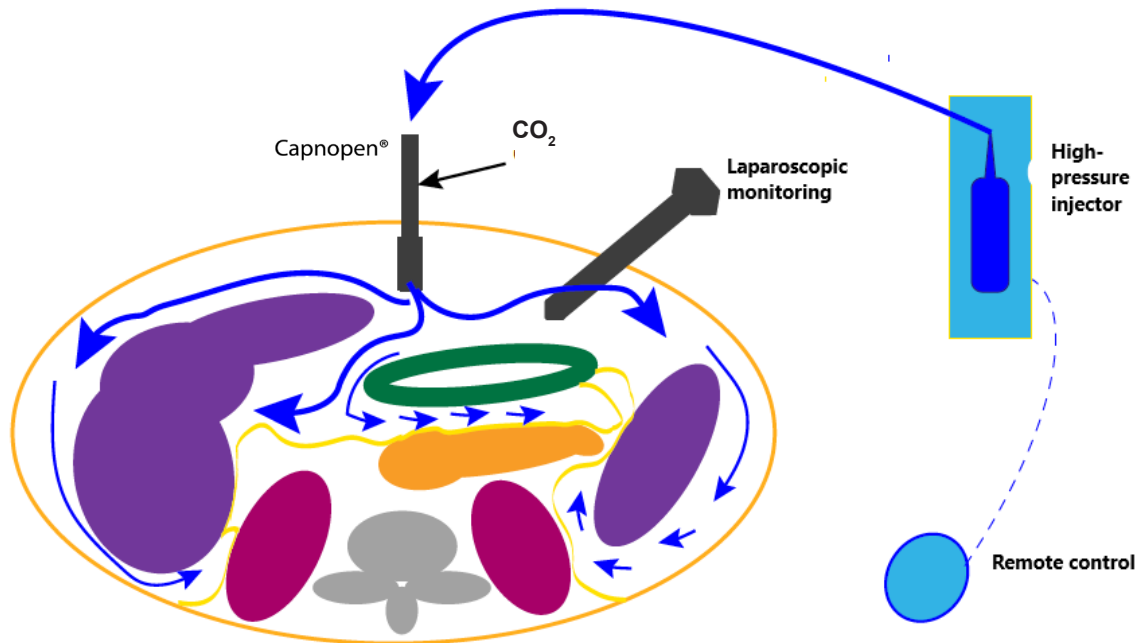


Diagram of the administration of pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). The chemotherapeutic agent is administered by a remote-controlled high-pressure injector connected via a high-pressure infusion line to the Capnopen device inserted into the abdomen through a balloon fixation trocar. The administration is monitored in real time with laparoscopic visualization. The aerosol is distributed through the entire abdomen thanks to the size of the pressurized particles.

min at a maximum pressure of 200 psi (13.8 bar) at a temperature of 37 °C. The chemotherapy is then left the abdomen for 25 minutes for simple diffusion.

Then, the pneumoperitoneum is evacuated through two sequential micro particle filters connected to the gas evacuation and ventilation system of the operating room. The trocars are removed, and the wall is closed with standard sutures. At the end of the procedure, it is important to follow the regulations for handling and disposal of the material used, including the trocars, fields, lines and solutions.

If the postoperative period is uneventful, the patients can be discharged at the day of procedure or the first postoperative day. Blood samples are obtained on day 1 and 10 after each PIPAC treatment to document toxicity. Screening for adverse events is recommended according to the Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) version 4.0 (National Cancer Institute) within 30 days from the procedure<sup>4</sup>. The biopsies and cytology samples should be reported by using the peritoneal regression grading score (PRGS). Baseline values correspond to the first PIPAC procedure for future comparisons<sup>9</sup> (Table 1). Quality of life is monitored by the EORTC-QLQC30 questionnaire at baseline, day 60, day 120 and day 180 after the procedure<sup>10</sup>. Some ethical and technical

considerations are essential for the safe management of chemotherapeutic agents. Surgeons require a certification to perform the PIPAC technique. This certification is obtained after completing a theoretical and practical training course under the supervision of the International Society of Pleura and Peritoneum. This certification ensures the implementation of PIPAC protocols according to international standards and minimizes the possibility of complications related to the technique. The distribution of Capnopen has been authorized in Argentina by the ANMAT (Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica) since June 2019.

Our experience includes 12 patients treated with the PIPAC technique due to colorectal cancer, gastric cancer and gynecologic cancer.

## Conclusions

This new technique offers the possibility of homogeneous delivery chemotherapy in the peritoneal cavity for the treatment of PC with lower systemic toxicity than intravenous administration. PIPAC is an alternative to HIPEC with shorter length of hospital stay and lower rate of complications.

## Referencias bibliográficas /References

1. Reymond MA et al. Feasibility of therapeutic pneumoperitoneum in a large animal model using a microvaporisator," *Surg Endosc.* 2000; 14(1): 51-5.
2. Beckert S, et al., [Surgical Management of Peritoneal Surface Malignancy with Respect to Tumour Type, Tumour Stage and Individual Tumour Biology]. *Chir. Ther. der peritonealen Metastasierung Abhängigkeit von Tumorentität, -stadium und -charakteristik(a).*2016; 141(4):415-20.
3. Mariano G, Pocard M, Eveno. PIPAC: 8 key points for a good practice with video. *J Visc Surg.* 2019; 156(2):169-7119.
4. Nowacki M, 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):991-6.
5. Sadeghi B, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: Results of the EVO-CAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88(2):358-63.
6. Sugarbaker PH, Ryan DP. Cytoreductive surgery plus hyperthermic perioperative chemotherapy to treat peritoneal metastases from colorectal cancer: Standard of care or an experimental approach? *Lancet Oncol.* 2012; 13,(8).
7. Blanco A, Giger-Pabst U, Solass W, Zieren J, Reymond MA. Renal and hepatic toxicities after pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC). *Ann SurgOncol.* 2013; 20(7):2311-6.
8. Solass W, Giger-Pabst U, Zieren J, Reymond MA. Pressurized intraperitoneal aerosol chemotherapy (PIPAC): Occupational health and safety aspects. *Ann SurgOncol.* 2013; 20(11):3504-11.
9. Solass W, Sempoux C, Detlefsen S, Carr NJ, Bibeau F. Peritoneal sampling and histological assessment of therapeutic response in peritoneal metastasis: proposal of the Peritoneal Regression Grading Score (PRGS). *Pleura and Peritoneum.* 2016; 1(2).
10. K Odendahl, W Solass, C Demtröder, U Giger-Pabst, J Zieren, C Tempfer, et al. Quality of life of patients with end-stage peritoneal metastasis treated with Pressurized IntraPeritoneal Aerosol Chemotherapy (PIPAC). *Eur J Surg Oncol.* 2015; 41(10):1379-85.