

Daniel González
Luis Ruso
Leandro Telles

Carcinomatosis peritoneal

Conceptos y tratamiento
con cirugía y quimioterapia
hipertérmica intraperitoneal

CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Conceptos y tratamiento con cirugía
y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

Daniel González · Luis Ruso · Leandro Telles

CARCINOMATOSIS PERITONEAL

Conceptos y tratamiento con cirugía
y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal



UNIVERSIDAD
DE LA REPÚBLICA
URUGUAY



CSIC

bibliotecaplural

Agradecimientos

Al profesor, doctor Bruno Camps, jefe de la Unidad Hepatobiliopancreática y Carcinomatosis Peritoneal del Hospital Clínico Universitario de Valencia por ser nuestro maestro y referente en el tema.

A la licenciada en Bibliotecología Cecilia Valenzuela, de la Sociedad de Cirugía del Uruguay y las licenciadas en Bibliotecología Beatriz Moreira y Laura Machado de la Sección Referencia de la Biblioteca de la Facultad de Medicina, Universidad de la República, por el aporte de material bibliográfico.

Al profesor adjunto de Clínica Quirúrgica, doctor Justino Zeballos por el aporte de sus casos clínicos y material iconográfico. A la profesora agregada de Anatomía Patológica, doctora Mariela Roldán y a la doctora Elisa Laca por el aporte de material bibliográfico.

La publicación de este libro fue realizada con el apoyo de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (csic) de la Universidad de la República.

Los libros publicados en la presente colección han sido evaluados por académicos de reconocida trayectoria, en las temáticas respectivas.

La Subcomisión de Apoyo a Publicaciones de la csic, integrada por Luis Bértola, Carlos Demasi, Fernando Miranda y Liliana Carmona, ha sido la encargada de recomendar los evaluadores para la convocatoria 2013.

© Daniel González, Luis Ruso, Leandro Telles, 2013

© Universidad de la República, 2014

Ediciones Universitarias,
Unidad de Comunicación de la Universidad de la República (UCUR)

18 de Julio 1824 (Facultad de Derecho, subsuelo Eduardo Acevedo)

Montevideo, CP 11200, Uruguay

Tels.: (+598) 2408 5714 - (+598) 2408 2906

Telefax: (+598) 2409 7720

Correo electrónico: <infoed@edic.edu.uy>

<www.universidad.edu.uy/bibliotecas/dpto_publicaciones.htm>

ISBN: 978-9974-0-

CONTENIDO

PRESENTACIÓN DE LA COLECCIÓN BIBLIOTECA PLURAL, <i>Rodrigo Arocena</i>	9
INTRODUCCIÓN, <i>Luis Ruso y Daniel González</i>	11
DELIMITACIÓN DEL TEMA, <i>Daniel González y Luis Ruso</i>	13
ASPECTOS HISTÓRICOS, <i>Daniel González y Leandro Telles</i>	15
EMBRIOLOGÍA Y ANATOMÍA DEL PERITONEO, <i>Luis Ruso y Leandro Telles</i>	29
EPIDEMIOLOGÍA, <i>Daniel González</i>	33
Prevalencia e incidencia.....	33
Sobrevida.....	35
CONCEPTOS FISIOPATOLÓGICOS, <i>Daniel González y Luis Ruso</i>	41
DIAGNÓSTICO, <i>Daniel González y Luis Ruso</i>	47
Presentación clínica.....	47
Diagnóstico imagenológico.....	48
Laparoscopia.....	52
ESTADIFICACIÓN, <i>Daniel González y Luis Ruso</i>	57
CIRUGÍA CITORREDUCTORA Y QUIMIOTERAPIA HIPERTÉRMICA INTRAPERITONEAL (PROCEDIMIENTO DE SUGARBAKER), <i>Daniel González, Luis Ruso y Leandro Telles</i>	61
Indicaciones.....	61
Origen de la carcinomatosis peritoneal.....	64
Cirugía citorreductora.....	64
Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.....	75
Drogas.....	79
Hipertermia.....	80
Duración de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.....	82
RESULTADOS, <i>Daniel González, Luis Ruso y Leandro Telles</i>	91
Internación hospitalaria.....	91
Morbimortalidad y recurrencia.....	91
Sobrevida.....	93
Calidad de vida.....	99
Consideraciones finales.....	100

Presentación de la Colección Biblioteca Plural

La universidad promueve la investigación en todas las áreas del conocimiento. Esa investigación constituye una dimensión relevante de la creación cultural, un componente insoslayable de la enseñanza superior, un aporte potencialmente fundamental para la mejora de la calidad de vida individual y colectiva.

La enseñanza universitaria se define como educación en un ambiente de creación. Estudien con espíritu de investigación: ese es uno de los mejores consejos que los profesores podemos darles a los estudiantes, sobre todo si se refleja en nuestra labor docente cotidiana. Aprender es ante todo desarrollar las capacidades para resolver problemas, usando el conocimiento existente, adaptándolo y aun transformándolo. Para eso hay que estudiar en profundidad, cuestionando sin temor pero con rigor, sin olvidar que la transformación del saber solo tiene lugar cuando la crítica va acompañada de nuevas propuestas. Eso es lo propio de la investigación. Por eso la mayor revolución en la larga historia de la universidad fue la que se definió por el propósito de vincular enseñanza e investigación.

Dicha revolución no solo abrió caminos nuevos para la enseñanza activa sino que convirtió a las universidades en sedes mayores de la investigación, pues en ellas se multiplican los encuentros de investigadores eruditos y fogueados con jóvenes estudiosos e iconoclastas. Esa conjunción, tan conflictiva como creativa, signa la expansión de todas las áreas del conocimiento. Las capacidades para comprender y transformar el mundo suelen conocer avances mayores en los terrenos de encuentro entre disciplinas diferentes. Ello realza el papel en la investigación de la universidad, cuando es capaz de promover tanto la generación de conocimientos en todas las áreas como la colaboración creativa por encima de fronteras disciplinarias.

Así entendida, la investigación universitaria puede colaborar grandemente a otra revolución, por la que mucho se ha hecho pero que aún está lejos de triunfar: la que vincule estrechamente enseñanza, investigación y uso socialmente valioso del conocimiento, con atención prioritaria a los problemas de los sectores más postergados.

La Universidad de la República promueve la investigación en el conjunto de las tecnologías, las ciencias, las humanidades y las artes. Contribuye así a la creación de cultura; esta se manifiesta en la vocación por conocer, hacer y expresarse de maneras nuevas y variadas, cultivando a la vez la originalidad, la tenacidad y el respeto a la diversidad; ello caracteriza a la investigación —a la mejor investigación— que es pues una de las grandes manifestaciones de la creatividad humana.

Investigación de creciente calidad en todos los campos, ligada a la expansión de la cultura, la mejora de la enseñanza y el uso socialmente útil del conocimiento: todo ello exige pluralismo. Bien escogido está el título de la colección a la que este libro hace su aporte.

La universidad pública debe practicar una sistemática Rendición Social de Cuentas acerca de cómo usa sus recursos, para qué y con cuáles resultados. ¿Qué investiga y qué publica la Universidad de la República? Una de las varias respuestas la constituye la Colección Biblioteca Plural de la CSIC.

Rodrigo Arocena

Introducción

LUIS RUSO
DANIEL GONZÁLEZ

La citorreducción completa, quimioterapia intraperitoneal agresiva y una adecuada selección de pacientes, son los tres pilares sobre los que se sustenta el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.

Paul Sugarbaker, 2003

Fundamentalmente en la segunda mitad del siglo xx, el desarrollo de las unidades de cuidados críticos, que empujó a los cirujanos a un enfoque fisiopatológico de los pacientes, los avances biotecnológicos en las áreas de la imagenología y la biología molecular, que permitieron desarrollar diagnósticos y terapéuticas más eficaces y la consolidación del equipo multidisciplinario para el manejo de los enfermos oncológicos, hicieron posible un mayor control del cáncer, prolongado la sobrevida y modificando la calidad de vida de los enfermos.

La cirugía se integró a este proceso con entusiasmo y así —entre otras— la resección de las metástasis hepáticas avanza y obtiene sobrevidas a cinco años mayores del 70%.

Sin embargo, el tratamiento del cáncer en el peritoneo continuó inmobilizado por una doctrina tradicional basada en que carcinomatosis es sinónimo de diseminación sistémica de un tumor y en que el peritoneo no era un órgano resecable.

Más allá de la evidencia de que la carcinomatosis peritoneal es una forma habitual de recurrencia o recidiva y con frecuencia única, de tumores propios de la serosa o secundarios a digestivos o ginecológicos, se continuó su manejo limitado al área de los cuidados paliativos.

El postulado de Sugarbaker de que el peritoneo es un órgano de barrera y su afectación no implica la diseminación sistémica de un tumor modificó las ideas de médicos e investigadores, que comenzaron a evaluar nuevos tratamientos sobre la base de realizar la oncorreducción quirúrgica mediante la peritonectomía, asociando quimioterapia intraperitoneal.

Ambos conceptos se fueron transformando en técnicas y resultados a partir de la década de los ochenta y luego de prolongados esfuerzos, esta estrategia se fue consolidando como tratamiento multimodal indisoluble, factible y de probada eficacia para el tratamiento de casos seleccionados de neoplasias malignas peritoneales primarias y secundarias (1).

En tal sentido, el pseudomixoma apendicular con su particular comportamiento biológico es un verdadero paradigma de diseminación peritoneal exclusiva de un tumor digestivo y con él se han logrado los mejores resultados oncológicos (2); aunque otros neoplasmas digestivos (estómago y colon) están demostrando resultados cada vez más promisorios, incluso en términos de sobrevida a largo plazo.

En este contexto comenzamos en 2007 a trabajar en el tema, al cual nos hemos integrado paulatinamente, incluyendo una experiencia clínica en desarrollo.

El presente trabajo es un estudio de la carcinomatosis peritoneal, fundamentalmente de sus mecanismos biológicos de producción, sus aspectos clínicos y de diagnóstico y una visión de su tratamiento desde la perspectiva de la peritonectomía con quimioterapia hipertérmica intraoperatoria, a través del análisis crítico de una extensa bibliografía.

La finalidad última es llegar con este material docente a médicos y a residentes, con nuestra visión de lo posible.

Bibliografía

1. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P *et al.* Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancer with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J. Clin.Oncol.* 2003; 21 (5): 799-806.
2. González-Moreno S. Cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal peroperatoria para las neoplasias con diseminación peritoneal: ha llegado el momento. *Cir Esp.* 2005; 78 (6): 341-343.

Delimitación del tema

DANIEL GONZÁLEZ
LUIS RUSO

El objetivo de la presente publicación es evaluar la eficacia de la cirugía citorrreductora y de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal frente a otras modalidades terapéuticas o frente a la abstención de tratamiento, en pacientes portadores de cánceres primarios de peritoneo o carcinomatosis peritoneal secundaria a cánceres digestivos y ginecológicos.

Considerando nuestra limitada experiencia clínica, se priorizó realizar un exhaustivo y sistemático análisis de la literatura sobre el tema, identificando aquellos trabajos con mayor nivel de evidencia, pero ante su número limitado, se incluyeron estudios observacionales analíticos y descriptivos.

Como resultado de la búsqueda electrónica y de la revisión de listas de referencias de artículos relevantes se identificó un total de 93 trabajos. Luego de realizar la evaluación inicial y de excluir aquellos estudios duplicados o que no se relacionaban con el tema, 30 publicaciones relevantes fueron consideradas. Luego de la aplicación de una serie de filtros, únicamente 2 fueron los ensayos clínicos aleatorizados.

Definición de carcinomatosis peritoneal

Representa la diseminación locorregional (peritoneal) de cánceres digestivos, ginecológicos y otros tumores malignos con o sin evidencia de metástasis sistémicas (1).

Se manifiesta por la presencia de nódulos tumorales de tamaño, número y distribución variable en la superficie peritoneal visceral o parietal.

Aspectos históricos

DANIEL GONZÁLEZ
LEANDRO TELLES

El concepto de que la carcinomatosis peritoneal resulta del implante en la serosa peritoneal de células malignas desprendidas desde un tumor primario y su posterior crecimiento fue desarrollado por Sampson (2) en 1931 y surgió del análisis de 25 casos de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario. Allí expresó este autor que si bien no se podía descartar el origen linfático o vascular de la carcinomatosis peritoneal, se podía sugerir como mecanismo fisiopatológico el implante peritoneal, que asimiló a la reacción generada por un cuerpo extraño en contacto con la superficie de dicha serosa.

En su estudio histológico de las piezas de resección planteó el siguiente mecanismo para la carcinomatosis peritoneal:

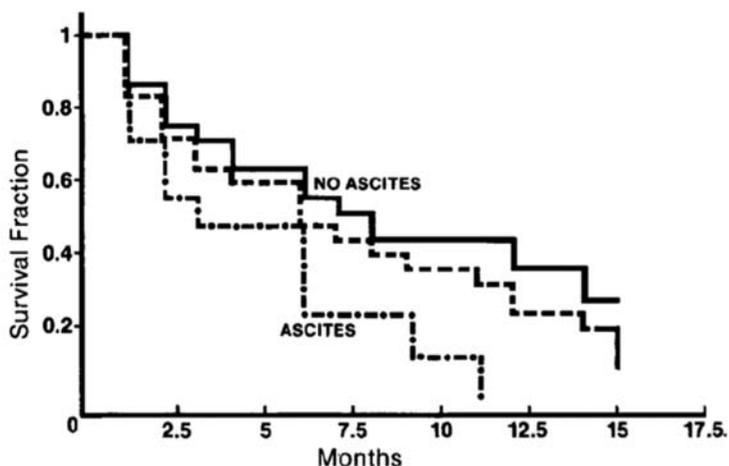
- Desprendimiento de las células tumorales a partir del cáncer de ovario.
- Transporte de las células hasta el lugar de implante. En este aspecto asignó gran importancia a la ascitis, ya que se constituiría en el principal medio de transporte de dichas células para implantarse en lugares distantes de la cavidad peritoneal como son los apéndices epiploicos, apéndice cecal y peritoneo diafragmático. A ello agregó que la ascitis se origina como una reacción del peritoneo ante la presencia de células cancerosas.
- Reacción de la serosa peritoneal ante las células cancerosas. Aquí reconoce varias etapas: a) fijación de las células por la fibrina; b) organización de la fibrina; c) organización del implante y posterior crecimiento.

Este análisis en relación con el concepto y con el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal permite objetivar que esta ha sido considerada una enfermedad incurable, generalizada, sistémica y tratada en consecuencia en forma paliativa.

En este aspecto, la ascitis como expresión peritoneal de diversos tumores malignos ha sido objeto de diferentes modalidades terapéuticas, exclusivamente orientadas a mejorar la calidad de vida del paciente.

El sustento de esta postura se encuentra en el pobre pronóstico que ello significa y así lo determinaron Chu *et al.* (1), quienes encontraron que la ascitis constituye un factor de pronóstico independiente de sobrevida con significación estadística (ausencia de ascitis, sobrevida mediana de ocho meses frente a presencia de ascitis, sobrevida mediana de dos meses, $p=0,01$).

Gráfica 1. Sobrevida en relación con la presencia de ascitis



Fuente: tomada de Chu *et al.* (1)

Esta concepción dominante en el ámbito científico y médico en general se advierte en forma incuestionable en la literatura. En tal sentido, y refiriéndonos al ámbito nacional, Aguiar (3) en el 22.º Congreso Uruguayo de Cirugía al considerar la ascitis neoplásica expresó: «tal hallazgo contraindica por lo general toda operación de excéresis más o menos amplia de la lesión primitiva».

A continuación, cuando estableció la conducta del cirujano ante el hallazgo intraoperatorio de ascitis y argumentó a favor de la biopsia para confirmar el diagnóstico de su origen neoplásico, afirmó: «deberá ser hecha absolutamente siempre, aún en aquellos casos donde la naturaleza de las lesiones sea claramente ostensible y donde parezca obvio el examen histológico». «Solo con la biopsia existirá una auténtica certificación diagnóstica de la etiología tumoral, aparte de que la misma permitirá, de acuerdo con el tipo histológico de tumor, a su grado de diferenciación, etc., plantear luego una quimioterapia adecuada al tumor en causa» (3).

Consecuente con este criterio ampliamente aceptado, dos fueron los pilares sobre los cuales se sustentó el tratamiento de la ascitis. Uno de ellos, local e invasivo, punción y aspiración con aguja, colocación de drenajes buscando únicamente degravitar la cavidad peritoneal, o intentando controlar su reproducción a través de la inyección de agentes quimioterápicos intraperitoneales.

Otro, sistémico, basado en la restricción de líquidos y sales en la dieta, administración de diuréticos y quimioterápicos por vía sistémica.

Sin embargo, ninguno de ellos demostró resultados alentadores a corto plazo.

La evolución histórica permite evidenciar los diferentes períodos por los cuales ha transitado el tratamiento para el control de la ascitis y el arsenal empleado a tal fin.

En 1743 Warrick (4) describió el tratamiento de la ascitis refractaria en una paciente de cincuenta años utilizando una mezcla de agua fresca de Bristol y clarete de Cohore (vino de Burdeos) administrada a temperatura corporal.

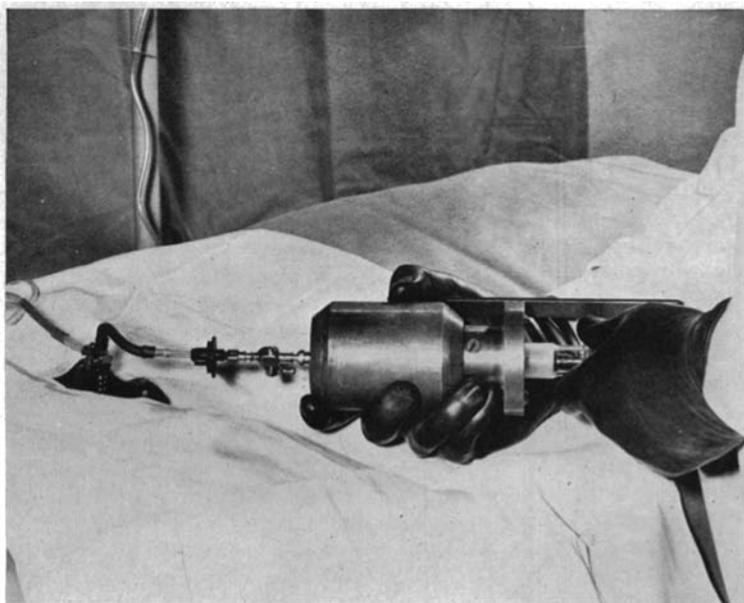
Posteriormente, a partir de la década de los cuarenta del siglo xx, se hacen públicas las primeras experiencias con el oro radioactivo coloidal (Au^{198}); que es un isótopo radioactivo que emite partículas beta y radiación gamma.

En 1945, Müller (5) comunicó por primera vez la utilización exitosa de Au^{198} en el tratamiento de la ascitis carcinomatosa secundaria a cáncer de ovario en una paciente previamente operada y a la cual se le había administrado zinc radioactivo intraperitoneal.

Al Au^{198} se le asignan las siguientes propiedades:

- Su vida media es de 2,7 días, hecho que la transforma en una sustancia adecuada para el uso clínico.
- El 90% de la ionización ocurre en el primer milímetro de la superficie serosa expuesta.
- La absorción vascular o linfática sistémica es indetectable.
- El 75% de la radiación se emite en los primeros cinco días y medio.
- Su distribución es relativamente rápida y uniforme en la cavidad peritoneal.

Foto 1. Dispositivo y protección empleados por el médico para la inyección de Au^{198}



Fuente: tomada de Kent (8)

Si bien el mecanismo de acción no se conoce con precisión, se planteó como el resultado del efecto directo de la sustancia radioactiva sobre las células neoplásicas. Estos conceptos se sustentaron sobre trabajos experimentales en

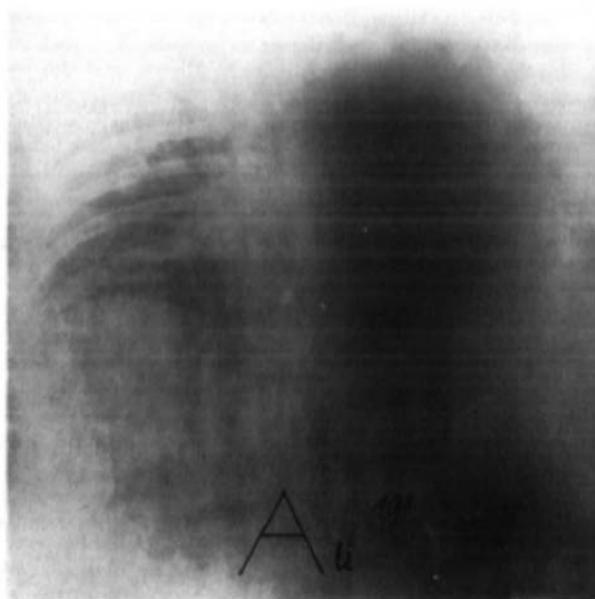
ratas, así como en humanos (6,7). Sí se demostró la mayor contribución de las emisiones beta en relación con las radiaciones gama, siendo la penetración de la primera en el tejido de 3,8mm, aunque como expresáramos precedentemente la realmente efectiva penetra 1mm. Los macrófagos ubicados en el peritoneo cumplen un rol fundamental al fagocitar el oro coloidal y así retener esta sustancia a nivel de la superficie serosa, prolongando su acción a dicho nivel.

El tratamiento era indicado en personas portadoras de ascitis refractaria de origen neoplásico, teniendo como requisito indispensable la certificación citológica o histológica de la enfermedad. La ausencia de células malignas en el líquido de ascitis obligaba a la toma de muestras de la lesión primaria o de otra metástasis.

La inyección y la instilación del Au^{198} se llevó a cabo con diversos dispositivos diseñados a tal fin (foto 1), siendo la dosis indicada de 100mc (8).

Luego de la inyección intraperitoneal, el paciente debía ser colocado en diferentes posiciones con el objetivo de lograr una distribución uniforme de la sustancia. En la foto 2 se muestra una radiografía simple tóracoabdominal luego de la inyección de Au^{198} intrapleurale e intraabdominal.

Foto 2. Radiografía tóracoabdominal luego de la inyección de Au^{198}



Fuente: tomada de Müller (5)

Como efectos secundarios se mencionan hasta en el 50% de los pacientes: náuseas, vómitos, anorexia y cefaleas. Habitualmente aparecían al segundo o al tercer día luego de la inyección y requerían únicamente tratamiento sintomático. Así también se podía advertir una leucopenia transitoria luego de la cuatro a seis semanas del tratamiento.

A nivel local, la fuga de Au¹⁹⁸ hacia el tejido celular subcutáneo en el sitio de punción era la responsable de una celulitis de extensión y gravedad variable.

King *et al.* (9) lo utilizaron con el objetivo primario de disminuir el malestar generado por la ascitis, así como la frecuencia de paracentesis para su evacuación y, en forma secundaria, para aliviar el dolor.

Trataron tres pacientes (tabla 1), dos de ellos portadores de cáncer de ovario y el restante de recto. De ellos, una paciente requirió únicamente un procedimiento, con lo cual logró la mejoría transitoria del dolor, siendo su sobrevida de siete meses.

Otra requirió tres sesiones para lograr mejorar el apetito y aumentar de peso. Al momento de comunicar el trabajo la paciente vivía.

Finalmente, el paciente portador de un cáncer de recto reprodujo la ascitis en dos semanas y no se le efectuó otra serie, dada la condición general que presentaba y falleció en menos de un mes.

Estos resultados se reproducen en series mayores (tabla 1), alcanzando sobrevidas máximas de once meses, logrando el control de la ascitis entre el 44,7% y el 75% de los casos (7, 8, 10). Teniendo en cuenta estos magros resultados, fundamentalmente en relación con la sobrevida lograda, Storaasli *et al.* (11) concluyeron que es un buen procedimiento para paliar la enfermedad en casos seleccionados, aunque no existe evidencia que prolongue la sobrevida.

A este aspecto debemos agregar que el Au¹⁹⁸ tiene una serie de desventajas:

- corta vida media;
- no encontrarse disponible fácilmente, siendo su utilización no siempre posible en todos los hospitales;
- tener un costo elevado;
- presentar efectos de la radiación sobre el personal de salud.

Es por ello que surgió una nueva etapa en el tratamiento de la ascitis en la década de los cincuenta del siglo xx, cuando se comenzó a emplear la mostaza nitrogenada, siendo el objetivo de su utilización la disminución o el control definitivo de la ascitis. En tal sentido, Weisberger *et al.* (12) reportaron una serie de once pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria mayoritariamente a cáncer de ovario (tabla 1). Este procedimiento se realizaba evacuando la mitad del líquido de ascitis y luego instilando 0,4 mg/kg de peso de mostaza nitrogenada. Previamente se administraba secobarbital y clorpromazina, repitiéndose la dosis de la primera en caso de náuseas o vómitos. Posteriormente, el paciente era colocado en diversas posiciones, rotando cada cinco o diez minutos por un período de una hora para lograr la adecuada distribución de la sustancia. Al día siguiente se efectuaba una nueva paracentesis con el objetivo de evacuar la mayor cantidad posible de ascitis y la mostaza nitrogenada. El paciente era seguido clínicamente para determinar la eficacia del procedimiento.

De los once pacientes, ocho mejoraron y tres fallecieron dentro del mes siguiente al procedimiento. Como complicaciones se reportaron náuseas y vómitos entre el segundo y el tercer día que cedieron con tratamiento sintomático.

Como aspecto a destacar de esta casuística, tres pacientes previamente habían sido tratados con Au¹⁹⁸ (no habiendo respondido en primera instancia), y sí lo hicieron con la mostaza nitrogenada. También fue válida la opción inversa, con lo que se logró una respuesta favorable con Au¹⁹⁸, luego de haber fracasado la mostaza nitrogenada.

Esto llevó a que Weisberger *et al.* (12) afirmaran que el tratamiento combinado (mostaza nitrogenada y Au¹⁹⁸) no solo tenía mejor porcentaje de respuesta favorable, sino que el tiempo en el cual se lograba la mejoría clínica era superior al uso independiente de ambas.

Otro aspecto relevante de la evolución del control de la ascitis neoplásica lo llevó a la práctica Aguiar (3) a través del empleo de quimioterapia intraperitoneal posoperatoria. Comunicó una muy breve experiencia que consistió en cuatro casos de pacientes portadores de cánceres digestivos avanzados con carcinomatosis peritoneal (dos cánceres de antro gástrico y dos de colon derecho) a los cuales realizó derivaciones internas por obstrucciones neoplásicas, comenzando a utilizar quimioterapia intraperitoneal posoperatoria al tercer o cuarto día, luego de retomar el tránsito intestinal, con el objetivo de «proteger» la anastomosis, tratando de evitar una precoz colonización neoplásica a su nivel. La sobrevida osciló entre cinco y once meses y quedó establecido que la causa de muerte no tuvo vinculación con una reestenosis neoplásica de la anastomosis y se debió a la progresión natural de la enfermedad.

Un estudio posterior llevado a cabo por Speyer *et al.* (13) en el año 1980 sobre diez pacientes portadores de cánceres confinados a la cavidad peritoneal, cinco de ovario y cinco de colon, demostraron las ventajas de la utilización de quimioterapia intraperitoneal, al lograr concentraciones peritoneales 298 veces superiores a la plasmática, además de aportar mayor volumen, a lo que se agregó la seguridad del procedimiento. Previamente Dedrick *et al.* (14) ya habían demostrado las altas concentraciones alcanzadas por las drogas instiladas en la cavidad peritoneal, muy superiores a las plasmáticas, y plantearon la utilización de la quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento de la enfermedad microscópica residual en el cáncer de ovario.

Un nuevo aspecto surgió luego de algunas experiencias con animales sobre el efecto potenciador de la hipertermia en la administración de quimioterápicos intraperitoneales. En tal sentido Spratt *et al.* (15) comunicaron en 1980 el empleo de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica utilizando un dispositivo ideado a tal fin (TIFS, *thermal infusión filtration system*), que fue diseñado y construido por Dunlap y Bull con especificaciones aportadas por el propio Spratt. Este dispositivo permitía realizar la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal a través de la instilación, la circulación y la remoción del líquido en la cavidad peritoneal en forma aséptica. Previamente a su empleo en humanos, Spratt *et al.* (16) efectuaron un ensayo en quince perros, no habiendo encontrado complicaciones letales vinculadas al procedimiento, sugiriendo finalmente que su empleo en humanos era seguro.

Tabla 1. Número de pacientes portadores de carcinomatosis peritoneal de diverso origen que recibieron distintas modalidades terapéuticas intraperitoneales

	King <i>et al.</i> 1952 (9)	Seaman <i>et al.</i> 1953 (10)	Andrews <i>et al.</i> 1953 (7)	Kent <i>et al.</i> 1954 (8)	Storaasli <i>et al.</i> 1953 (11)	Weisberger <i>et al.</i> 1955 (12)	Speyer <i>et al.</i> 1980 (13)
Ovario	2	30	8	33	11	7	5
Recto	1	1					
Estómago		5	2	3	1		
Colon			1	3			5
Páncreas			1	3			
Vesícula biliar		1					
Cuerpo de útero		2	1	2			
Cuello de útero				2			
Trompa de Falopio						1	
Mama		1		1			
Mesotelioma		1	1				
Linfosarcoma				1			
Fibrosarcoma						2	
Neuroblastoma				1			
Hepatoma				1			
Corioepitelioma				1			
Carcinoma					1		
Linfoma		1					
Indeterminado			2			1	
Total	3	42	16	51	13	11	10

Fuente: elaboración propia a partir de los autores citados en la tabla

Es así que el primer paciente que se sometió a la nueva terapéutica fue una persona de 35 años, portadora de un pseudomixoma peritoneal diagnosticado mediante una biopsia de epiplón mayor dos años antes, durante una laparotomía exploradora indicada como último gesto diagnóstico por distensión abdominal progresiva. Inevitablemente, el curso natural de la enfermedad determinó que un año después la sintomatología se reinstalara.

Ante la recidiva de su enfermedad, el paciente logró ubicar a través de una búsqueda bibliográfica en MEDLARS un artículo sobre pseudomixoma peritoneal, del que Spratt (quien se había dedicado al tratamiento del pseudomixoma peritoneal y trabajaba en un centro de referencia sobre el tema) es coautor (17). Se comunicó telefónicamente con Spratt e insistió en ser el primer paciente en ser sometido a la nueva modalidad terapéutica a sus expensas.

El paciente nuevamente fue relaparotomizado, constatándose en la exploración abundante contenido gelatinoso diseminado en toda la cavidad peritoneal y

llevándose a cabo una hemicolectomía derecha extendida, una esplenectomía y una pancreatometomía distal. Se reconstruyó el tránsito mediante una íleo descendentoanastomosis término-terminal. Se colocaron dos drenajes, uno de ellos en la región subfrénica izquierda que se abocó al exterior en hipocondrio izquierdo, en tanto el otro, en el fondo de saco de Douglas, se exteriorizó en fosa ilíaca derecha.

Luego del cierre de la laparotomía, se conectaron los drenajes a un dispositivo (TIFS) que permitió la instilación y la circulación de líquido intraperitoneal, comenzando con suero hasta lograr una temperatura intraperitoneal de 42 °C y aplicando luego quimioterapia sobre la base de trietilenetio-fosforamida (tio-tepa), con el cual existían experiencias previas en animales que evidenciaban su capacidad de destrucción de células neoplásicas (18).

Al quinto día se repitió el procedimiento, utilizando metotrexate. Luego de este, el paciente presentó una atelectasia y una bacteriemia. El procedimiento se completó con la administración de metotrexate por vía parenteral, presentando como complicación una depresión hematológica que se normalizó al quinto día. Luego de ocho meses de seguimiento, el paciente presentaba una buena calidad de vida, sin elementos clínicos de recurrencia, aunque los marcadores tumorales permanecían con valores por encima de los normales.

El estudio anatomopatológico de la pieza confirmó que el tumor primario se encontraba en el páncreas.

A partir de esta comunicación, nuevas experiencias se publicaron. En este sentido Koga *et al.* (19) la aplicaron en 23 pacientes portadores de carcinomatosis de origen gástrico, logrando mejorar la sintomatología en seis de ellos, aunque la sobrevida no se modificó.

En 1985 Sugarbaker *et al.* (20) condujeron un ensayo clínico aleatorizado que ha sido un pilar fundamental en la evolución histórica del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. En él se comparó la eficacia de la quimioterapia intravenosa y la de la intraperitoneal para el tratamiento posoperatorio de cánceres avanzados (adenopatías metastásicas) o con factores de mal pronóstico (oclusión intestinal, perforación tumoral, pacientes menores de treinta años o invasión de órganos vecinos) de origen colorrectal. La sobrevida y el tiempo libre de enfermedad fueron similares en ambos grupos, sin embargo la recidiva peritoneal fue significativamente menor en el grupo que recibió quimioterapia por vía intraperitoneal ($p < 0,003$).

En 1991 Bezwoda *et al.* (21) emplearon interferón intraperitoneal en pacientes con ascitis refractaria secundaria a cánceres de ovario, que previamente habían recibido tratamiento quirúrgico y luego quimioterapia sistémica. Incluyeron solo casos en que la ascitis era sintomática, que requerían más de dos paracentesis para su drenaje o que tenían un volumen superior a los 2 litros en un período de 4 semanas. Inicialmente trataron 19 pacientes, logrando el control de la ascitis en siete casos, tres con celularidad negativa y cuatro positiva para carcinomatosis peritoneal. La respuesta osciló entre 3 y 11 meses con una

mediana de 5 meses. Se consideró como mala respuesta la producción de ascitis superior a 200 cc por semana; esto ocurrió en dos pacientes. En los restantes 10 la respuesta fue mala, ya que no se logró una mejoría en el control de la enfermedad.

Posteriormente randomizaron 16 pacientes en dos brazos. En siete casos administraron interferón intraperitoneal más quimioterapia sistémica y lo compararon con un grupo de nueve casos únicamente con quimioterapia sistémica. Hubo una respuesta favorable, cuatro parciales y una no respuesta para el grupo experimental, en tanto cero, dos y siete respectivamente para el brazo control.

En el año 1991 Brodsky *et al.* (22), con el fin de determinar la eficacia de los nuevos planes terapéuticos, propusieron implementar ensayos clínicos aleatorizados que combinaran quimioterapia adyuvante y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal para la recurrencia peritoneal del cáncer de colon.

Finalmente el punto culminante del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal lo marcó Sugarbaker (23), quien en el año 1995 planteó un tratamiento revolucionario, la peritonectomía combinada a la quimioterapia intraperitoneal, basado en el concepto de enfermedad localizada y por tanto no terminal de la carcinomatosis peritoneal.

En nuestro país, la primera paciente tratada en forma integral (peritonectomía más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal) de una carcinomatosis peritoneal metacrónica a un cáncer de ovario con ascitis refractaria la realizó nuestro grupo en el hospital Maciel en el mes de marzo de 2009 (fotos 3 y 4). La paciente sobrevivió tres meses sin ascitis y falleció de recidiva tumoral.

Foto 3. Imagen intraoperatoria del primer caso tratado en el hospital Maciel

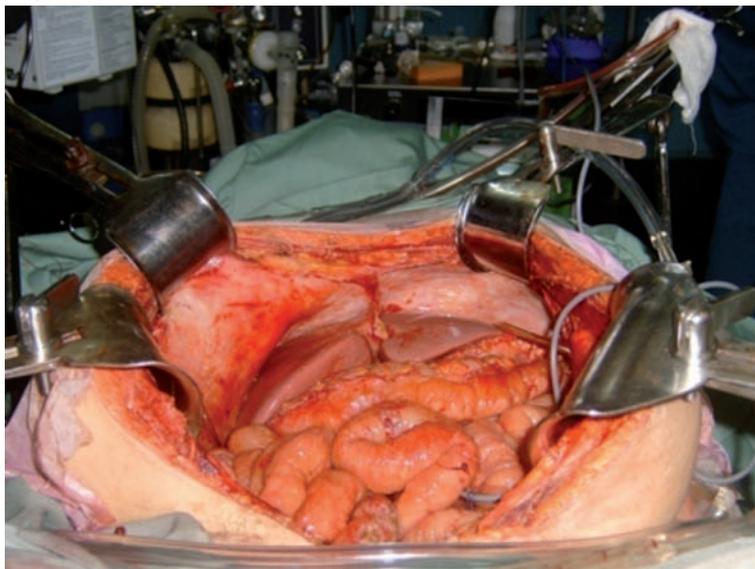


Foto tomada por los autores

Foto 4. Técnica del «coliseo» para administrar la quimioterapia hipertérmica peritoneal



Foto tomada por los autores

En la misma época, el Dr. Justino Zeballos realizó la primera peritonectomía con quimioterapia intraperitoneal posoperatoria precoz en una paciente de 34 años portadora de unseudomixoma peritoneal en la ciudad de Mercedes (fotos 5 y 6).

Foto 5. Tomografía de abdomen donde se observa la ocupación de la cavidad peritoneal por elseudomixoma

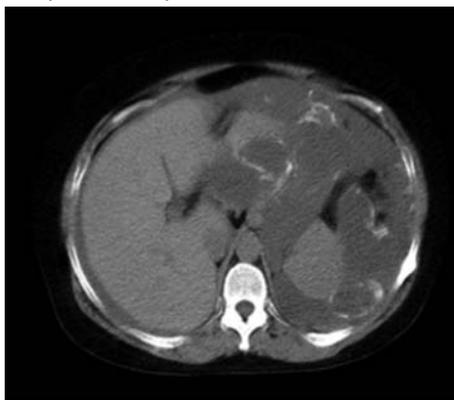


Foto aportada por Justino Zeballos

Foto 6. Imagen intraoperatoria del seudomixoma peritoneal

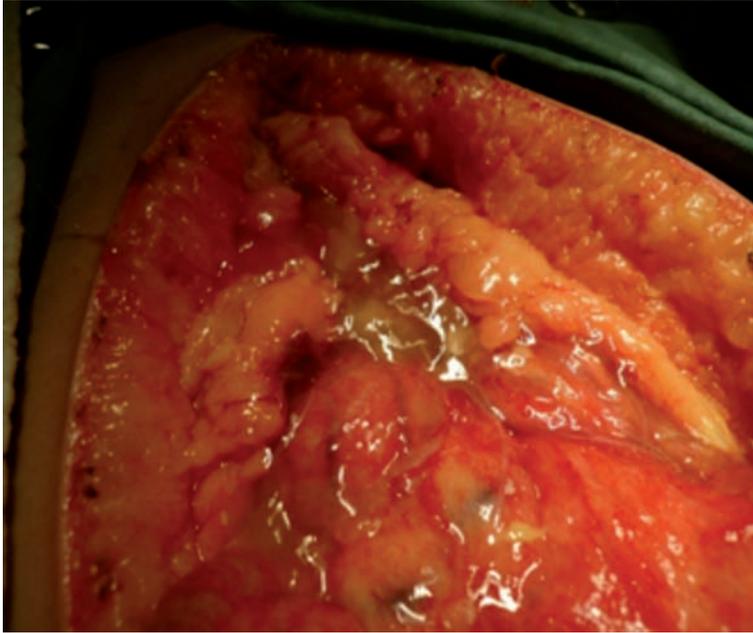


Foto aportada por Justino Zeballos

Bibliografía

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989; 63 (2): 364-367.
2. Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol*. 1931; 7 (5): 423-443.
3. Aguiar A. Cirugía y quimioterapia en pacientes con ascitis neoplásica. *Cir Uruguay*. 1972; 42 (1): 25-27.
4. Warrick C. An improvement on the practice of tapping; whereby that operation, instead of a relief for symptoms, becomes an absolute cure for an ascites, exemplified in the case of Jane Roman; and recommended to the consideration of the Royal Society. *Philosophical Transactions*. 1753; 43: 12-19. Disponible en: <<http://www.archive.org/details/philtranso8359419>>, última consulta: 20/1/2013.
5. Müller JH. Weitere entwicklung der therapie von peritonealcarcinosen bei ovarialcarcinom mit künstlicher radioaktivität (Au¹⁹⁸). *Gynaecologia*. 1950; 129 (5): 289-294.
6. Goldie H, Hahn PF. Effects of radioactive iodine on free sarcoma 37 cells in the peritoneal fluid of the mouse. *Proc Soc Exp Biol Med*. 1950; 74 (3): 634-638.
7. Andrews GA, Root SW, Kerman HD, Bigelow RR. Intracavitary colloidal radiogold in the treatment of effusions caused by malignant neoplasms. *Ann Surg*. 1953; 137 (3): 375-381.
8. Kent EM, Moses C, Ford WB, Kutzer ER, George RS. Radioactive isotopes in management of carcinomatosis of serous body cavities. *AMA Arch Intern Med*. 1954; 94 (3): 334-340.
9. King ER, Spicer DW, Dowda W, Bender MA, Noel W. The use of radioactive coloidal gold (Au¹⁹⁸) in pleural effusions and ascites associated with malignancy. *Am J Roentgenol*. 1952; 68 (3): 413-420.
10. Seaman WB, Sherman AI, Bonebrake M. Radioactive gold in the treatment of malignant effusions. *J Am Med Assoc*. 1953; 153 (7): 630-633.
11. Storaasli JP, Bonte FJ, King DP, Friedell HL. The use of radioactive coloidal gold in the treatment of serous effusions of neoplastic origin. *Surg Gynecol Obstet*. 1953; 96 (6): 707-710.
12. Weisberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *J Am Med Assoc*. 1955; 159 (18): 1704-1707.
13. Speyer JL, Collins JM, Dedrick RL, Brennan MF, Buckpitt AR, Londer H *et al*. Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracil administered intraperitoneally. *Cancer Res*. 1980; 40 (3): 567-572.
14. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep*. 1978; 62 (1): 1-11.
15. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, Mc Keown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40 (2): 256-260.
16. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res*. 1980; 40 (2): 253-255.
17. Long RT, Spratt JS, Dowling E. Pseudomyxoma peritonei. New concepts in management with a report of seventeen patients. *Am J Surg*. 1969; 117 (2): 162-169.
18. Cole WH, Roberts SS, Webb RS Jr, Strehl FW, Oates GD. Dissemination of cancer with special emphasis on vascular spread and Implantation. *Ann Surg*. 1965; 161: 753-770.

19. Koga S, Shimizu N, Maeta M, Hamazoe R, Izumi A. Application of heat combined with antineoplastic agent administration in the treatment of cancer (with special reference to malignancy of the digestive system. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1983; 10 (2 Pt 2): 358-365.
20. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*. 1985; 98 (3): 414-422.
21. Bezwoda WR, Golombick T, Dansey R, Keeping J. Treatment of malignant ascites due to recurrent/refractory ovarian cancer: the use of interferon- or Interferon- plus chemotherapy in vivo and in vitro. *Eur J Cancer*. 1991; 27 (11): 1423-1429.
22. Brodsky JF, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991; 34 (8): 723-727.
23. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg*. 1995; 221 (1): 29-42.

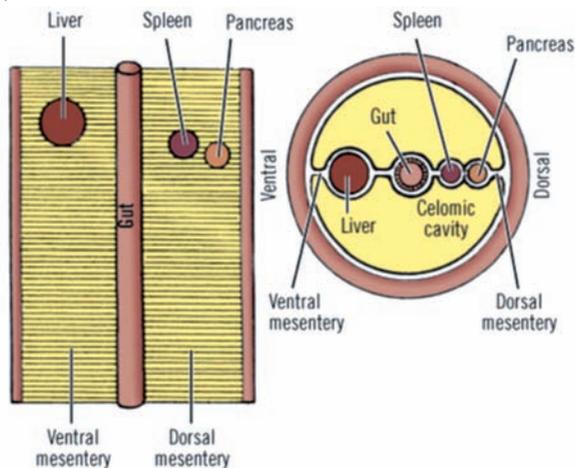
Embriología y anatomía del peritoneo

LUIS RUSO
LEANDRO TELLES

El peritoneo es una membrana serosa constituida por una hoja visceral y una parietal, las cuales se continúan indivisiblemente entre sí, tapizando la cara profunda de la cavidad abdominopélvica y su contenido visceral.

El peritoneo mantiene los órganos en su posición correcta y ayuda a distribuir la vascularización a través de sus repliegues, que forman los mesos. Además, es objeto de profundas modificaciones en el curso de la vida fetal, que hacen del peritoneo del adulto una estructura compleja con numerosos repliegues y acolamientos, cuyo conocimiento permite la movilización exangüe de las vísceras abdominales (figura 1).

Figura 1. Desarrollo embrionario de la cavidad celómica y disposición del peritoneo embrionario



Fuente: tomada de Skandalakis (2), © The McGraw Hill Companies

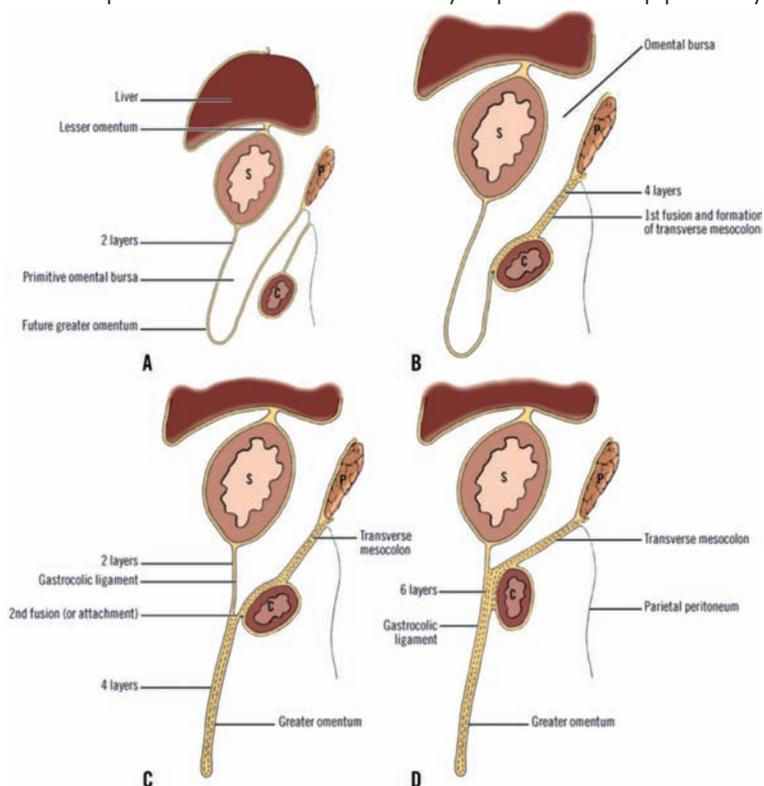
En el desarrollo embriológico, hacia la tercera semana de gestación, el mesodermo embrionario de cada lado de la línea media se diferencia en una porción paraaxial, una porción intermedia y una lámina lateral. Cuando aparecen hendiduras intercelulares en el mesodermo lateral, las láminas se dividen en dos capas: la hoja somática del mesodermo y la hoja esplácnica del mesodermo. Esta última se continúa en el mesodermo de la pared del saco vitelino. El espacio limitado por estas dos hojas forma el celoma intraembrionario, la futura cavidad corporal.

El peritoneo está formado por una capa de epitelio plano simple, con microvellosidades en su superficie, que se apoya sobre un estroma de tejido conjuntivo. La superficie peritoneal oscila entre 1 y 2 m², y se corresponde con la superficie corporal total. La cavidad peritoneal en el sexo masculino no tiene contacto con el exterior, a diferencia de la cavidad peritoneal de las mujeres, que se comunica con el exterior a través del epitelio de las trompas de Falopio.

La complejidad de los acolamientos peritoneales y los recesos que ellos determinan constituyen un desafío a la peritonectomía y le imponen a esta una sistemática de realización, imprescindible para obtener los mejores resultados en términos de citorreducción de la masa tumoral. En la figura 2 se muestra la disposición en la cavidad celómica abdominal, el peritoneo y epiplón mayor, así como los diferentes acolamientos y espacios peritoneales.

Figura 2. Desarrollo embrionario.

Acolamientos del peritoneo durante el desarrollo y disposición del epiplón mayor



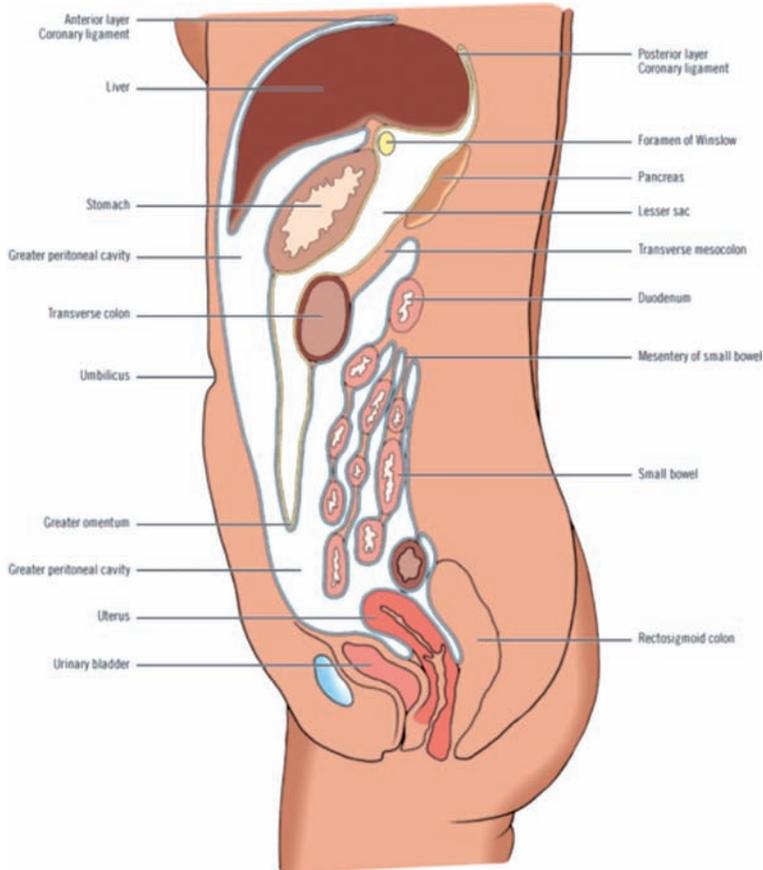
Fuente: tomada de Skandalakis (2), © The McGraw Hill Companies

La cavidad peritoneal se subdivide en espacios comunicados por once ligamentos y mesenterios. Los ligamentos o mesenterios peritoneales comprenden los ligamentos coronarios hepáticos, gastrohepático (epiplón menor), el ligamento hepatoduodenal, el ligamento falciforme, el ligamento gastrocólico (epiplón

mayor), el ligamento duodenocólico, el ligamento gastroesplénico, los ligamentos esplenorenal y frenocólico, el mesocolon transverso y el mesenterio. Estas estructuras dividen la cavidad abdominal en nueve compartimientos: subfrénico derecho e izquierdo, subhepático, supramesentérico, goteras parietocólicas derecha e izquierda, pelvis, transcavidad de los epiplones (figura 3).

Todos estos elementos y los espacios que se delimitan condicionan la dirección de la circulación de los líquidos de la cavidad peritoneal y predicen la vía de propagación de las infecciones y de las células tumorales libres (1).

Figura 3. Vista de conjunto de los espacios peritoneales



Fuente: tomada de Skandalakis (2), © The McGraw Hill Companies

Bibliografía

1. Deraco M, Elias D, Glehen O, Helm C, Sugarbaker PH, Verwaal VJ. Peritoneal surface malignancy. En: De Vita V, Lawrence T, Rosenberg S (eds.) Principles and practice of oncology. Philadelphia: Lippincot Williams & Wilkins; 2011: 2081-2089.
2. Skandalakis JE. Anatomía y técnica quirúrgica. Ciudad de México: McGraw Hill; 2002.

Prevalencia e incidencia

Diferentes publicaciones, unas basadas en casuísticas quirúrgicas y otras autopsicas, han contribuido a esclarecer la historia natural de la carcinomatosis peritoneal, estableciendo cifras en relación con su forma y su vinculación con el cáncer de origen, es decir, la prevalencia o la incidencia de la enfermedad bajo sus dos formas: sincrónica o metácrona.

Series autopsicas

Considerando las series autopsicas, Clark, citado por Kent *et al.* (1), comunicó una prevalencia de 29% en 266 autopsias consecutivas realizadas a portadores de enfermedades malignas.

En tanto trabajos que analizaron los resultados de las autopsias efectuadas a pacientes que fallecieron por recidiva de cáncer colorrectal determinaron una prevalencia de carcinomatosis peritoneal metacrónica que osciló entre 17% y 41% (2-9).

Es muy interesante el trabajo de Welch *et al.* (6), quienes analizaron 145 autopsias realizadas a pacientes que fallecieron también por recidiva de cáncer colorrectal. En primer lugar porque los casos que presentaron carcinomatosis peritoneal siempre se acompañaron de metástasis en otra topografía, es decir, que en ningún caso constituyó el único lugar de recidiva. En segundo término, establecieron el porcentaje de recidiva peritoneal de acuerdo con la topografía inicial del cáncer. En este sentido las cifras correspondieron a 31%, 41% y 25% cuando se trató de cánceres de colon derecho, izquierdo y recto respectivamente.

Series clínicas

En referencia a las series clínicas, uno de los trabajos de mayor relevancia corresponde a Sadeghi *et al.* (10), quienes en el estudio *EVOCAPÉ 1 (Evolution of peritoneal carcinomatosis)* incluyeron a 370 pacientes portadores de cánceres digestivos y primarios de peritoneo. La enfermedad sincrónica correspondió al 57% de los casos. Valores muy similares reportaron Jayne *et al.* (11), pero tomando en cuenta únicamente cánceres de origen colorrectal, representando en esta situación el 61% de los casos.

Otros autores estudiaron la prevalencia de la enfermedad, pero en forma específica de acuerdo con el tumor de origen. Bajo esta consideración apreciamos que para el cáncer colorrectal en forma global las cifras oscilaron entre 10,4% y 58,4% (10-13).

Un comentario especial merecen los trabajos de Tong *et al.* (13) y Russell *et al.* (14). Los primeros acotaron su serie al análisis de la carcinomatosis peritoneal secundaria a cánceres de ciego, y con este criterio la enfermedad sincrónica fue de 16%. Por su parte el segundo trabajo consideró únicamente los cánceres de colon ascendente y descendente, y en esta circunstancia el valor encontrado fue de 11%.

A diferencia de lo comunicado por Welch *et al.* (6), en las series clínicas se objetivó para el cáncer colorrectal que la carcinomatosis metacrónica constituye el único sitio de recidiva entre el 2,3% y 6,3% y al considerar la enfermedad sincrónica la cifra osciló entre 2,1% y 58%, destacándose que más de la mitad de estos últimos (64%) se trató de una carcinomatosis localizada (11, 13, 14). Esto es un dato de alto impacto, ya que constituye uno de los criterios de inclusión de pacientes candidatos al tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal, como analizaremos posteriormente en el capítulo de tratamiento.

En relación con la enfermedad metacrónica, Brodsky *et al.* (15) afirmaron que la carcinomatosis peritoneal representa entre el 25% y el 35% de las recidivas de los cánceres de colon tratados con un criterio con pretensión curativa. Sin embargo, otros autores comunicaron cifras menores, entre 6,1% y 13% (12, 16%).

Russell *et al.* (14), considerando únicamente los cánceres de colon ascendente y descendente tratados con igual criterio que los anteriores, reportaron 4,2% de carcinomatosis peritoneal metacrónica.

También es relevante destacar que aquellos casos operados de urgencia por complicaciones de su cáncer colorrectal presentaron 22% y 18% de recurrencia para el caso de oclusión y perforación respectivamente.

Respecto al cáncer gástrico, Bando *et al.* (17) en un análisis retrospectivo de 1297 pacientes establecieron que el 24% (296 casos) presentó citología positiva luego de la realización de lavado peritoneal. Así, también 296 casos presentaron carcinomatosis peritoneal macroscópica, 104 P1 (nódulos peritoneales localizados en la proximidad del tumor primario), 85 P2 (pocos nódulos peritoneales distantes del tumor primario), 107 P3 (múltiples nódulos peritoneales distantes del tumor primario). De ellos, 35%, 55% y 59% respectivamente presentaron citología positiva en el lavado peritoneal.

Por otro lado, Sugarbaker *et al.* (18) establecieron que entre 10% y 20% de los pacientes portadores de cánceres gástricos que son laparotomizados presentan carcinomatosis peritoneal. Finalmente, Sadeghi *et al.* (10) elevaron este valor a 58,4% cuando analizaron la historia natural de la enfermedad.

Para el cáncer de ovario la situación es aún más dramática, ya que al momento del diagnóstico entre 70% y 75% de las pacientes ya presentan compromiso peritoneal (19, 20). A esto debemos agregar que entre 30% y 50% de los casos tratados con intención curativa recurrirán en la cavidad peritoneal (21, 22).

En relación con el mesotelioma peritoneal, su incidencia es muy baja, habiéndose estimado entre trescientos y cuatrocientos nuevos casos por año en Estados Unidos (23).

En igual sentido, para el pseudomixoma peritoneal, donde la incidencia es de dos casos por cada diez mil laparotomías, lo que equivaldría de uno a dos casos por cada un millón de habitantes (24-26).

Finalmente la sarcomatosis peritoneal constituye la evolución natural de entre el 80% y el 90% de los sarcomas abdominales. Estos últimos representan aproximadamente el 18% de la totalidad de los sarcomas, correspondiendo en forma mayoritaria a los de origen retroperitoneal (15%) y en menor medida a los viscerales (3%) (27).

Sobrevida

La carcinomatosis peritoneal ha sido considerada históricamente como una enfermedad diseminada, sistémica, incurable y con pronóstico ominoso a corto plazo independientemente de su origen. Esta concepción ha sido determinante para que la terapéutica se emprenda con un criterio paliativo, ocupando la quimioterapia sistémica el lugar de pilar principal y la cirugía un lugar secundario, encontrando su indicación ante la presencia de complicaciones (perforación, oclusión o hemorragia).

Tradicionalmente la pauta de actuación de los cirujanos ante el hallazgo de una carcinomatosis peritoneal era la abstención terapéutica y la derivación del paciente al oncólogo. La presunción de un pronóstico uniformemente malo es la justificación que subyace a esta actitud y se sustenta en las pobres sobrevidas comunicadas con las terapias tradicionales.

Estos conceptos se pueden advertir en la serie de Chu *et al.* (28), quienes comunicaron cien casos de carcinomatosis peritoneal secundarios a diferentes tumores (colorrectal, 45; estómago, 6; apéndice, 2; sarcoma, 7; mama, 6; páncreas, 20; intestino delgado, 4; próstata, 2; vejiga, 2; pulmón, 1; melanoma, 1; linfoma, 1; ano, 1 e indeterminado 2) (tabla 1).

Tabla 1. Sobrevida de pacientes portadores de carcinomatosis peritoneal secundaria a diversos tumores.

Tipo de tumor	N.º pacientes	Mediana (meses)	Media (meses)
Colorrectal	45	6	8,5
Páncreas	20	0,7	2,4
Sarcoma	7	12	14
Mama	6	7	15
Estómago	6	1	2,2
Intestino delgado	4	1	8
Tracto urinario	4	1	1,2

Fuente: elaboración propia a partir de los datos aportados por Chu *et al.* (28)

Los procedimientos llevados a cabo sobre estos casos fueron: 44 realizaron resecciones tumorales, 27 derivaciones internas, 18 colostomías e ileostomías y finalmente 11 laparotomías exploradoras y biopsias. La mortalidad operatoria correspondió a 29% con una pobre sobrevida, con una mediana que osciló entre 0,7 y 12 meses.

Para el cáncer colorrectal Jayne *et al.* (11) demostraron que la mediana de la sobrevida de aquellos pacientes portadores de enfermedad sincrónica fue de 7 meses (2-11 meses), variando de acuerdo con la extensión de la carcinomatosis. Cuando esta fue localizada, la mediana de sobrevida ascendió a 9 meses (3-16 meses), en relación con 4 meses (2-9 meses) cuando se trató de carcinomatosis generalizada, diferencia considerada estadísticamente significativa ($p = 0,004$).

La mediana de sobrevida de los pacientes portadores de enfermedad metástasica fue de 28 meses (18-36 meses), siendo la diferencia en relación con los pacientes con enfermedad sincrónica estadísticamente significativa ($p < 0,001$).

Sadeghi *et al.* (10), en un estudio prospectivo multicéntrico en el que participaron nueve universidades y hospitales privados franceses, determinaron una sobrevida media y mediana de 6 meses (0,1-48 meses) y 3,1 meses respectivamente para carcinomatosis peritoneal de diverso origen, excluyendo el ginecológico.

Al discriminar de acuerdo con el tumor primario que dio origen a la carcinomatosis establecieron una sobrevida media y mediana para el cáncer gástrico, colorrectal, pancreático y de origen desconocido que fue de 6,5 y 3,1 meses; 6,9 y 5,2 meses; 2,9 y 2,1 meses; 2,9 y 1,5 meses respectivamente.

Para el cáncer de ovario estadio III, la mediana de sobrevida es de 41 meses (29).

La sobrevida para los pacientes portadores de un mesotelioma peritoneal que reciben tratamiento tradicional sobre la base de quimioterapia sistémica, cirugía paliativa y en algunas oportunidades radioterapia abdominal, en general oscila entre 9 y 12,5 meses (30-32). Cuando asocia un mesotelioma pleural, la cifra es de 9,5 a 15 meses (33-36).

Cifras similares se han comunicado para la sarcomatosis peritoneal, siendo la sobrevida global para los pacientes que no fueron pasibles de tratamiento quirúrgico de 13 meses (27).

Por otro lado, a la hora de analizar la sobrevida es muy importante considerar algunos aspectos vinculados a determinadas características de la carcinomatosis peritoneal. En este sentido, Sadeghi *et al.* (10) encontraron que los resultados se empobrecen ante cada incremento de estadio teniendo en cuenta la clasificación de Gilly (tabla 2).

Sin embargo, Chu *et al.* (28), quienes estudiaron los factores pronósticos vinculados con la carcinomatosis peritoneal, no encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la sobrevida y el número de nódulos de carcinomatosis peritoneal (< 20 nódulos; $= 20$ nódulos), así como con su tamaño (≤ 1 cm; > 1 cm).

Sí es un factor predictivo de sobrevida la citología positiva en el lavado peritoneal en el cáncer gástrico. En pacientes con citología negativa y tratados con criterio curativo, la sobrevida a cinco años fue del 58% en relación con 2% cuando esta fue positiva, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$). Por su parte, la sobrevida a uno y tres años de los pacientes con carcinomatosis peritoneal macroscópica y citología positiva fue de 18% y 2% respectivamente, en relación con 43% y 9% para aquellos casos con carcinomatosis peritoneal macroscópica y citología negativa, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,001$) (17).

Tabla 2. Sobrevida en meses de los pacientes portadores de carcinomatosis peritoneal de origen no ginecológico de acuerdo con el estadio de carcinomatosis peritoneal (10)

Estadio CP	Media	Rango	Mediana
0	19,9	0,1-24,1	10,0
I	9,8	1,6-48,0	7,0
II	6,8	0,2-40,0	5,0
III	5,6	0,1-24,1	3,9
IV	3,7	0,1-36,0	2,0

Fuente: elaboración propia

Bibliografía

1. Kent EM, Moses C, Ford WB, Kutz ER, George RS. Radioactive isotopes in management of carcinomatosis of serous body cavities. *AMA Arch Intern Med.* 1954; 94 (3): 334-340.
2. Mayo CW, Schlicke CP. Carcinoma of the colon and rectum. A study of metastases and recurrence. *Surg Gynecol Obstet.* 1942; 74: 83-91.
3. Bacon HE, Gilbert PD. Sites of metastases from carcinoma of the anus, rectum and sigmoid colon. *JAMA.* 1938; 111: 219-221.
4. Buirge RE. Carcinoma of the large intestine. Review of 416 autopsy records. *Arch Surg.* 1941; 42: 801-818.
5. Shindo K. Recurrence of carcinoma of the large intestine: a statistical review. *Am J Proctol.* 1974; 25: 80-90.
6. Welch JP, Donaldson GA. The clinical correlation of an autopsy study of recurrent colorectal cancer. *Ann Surg.* 1979; 189 (4): 496-502.
7. Abrams MS, Lerner HJ. Survival of patients at Pennsylvania Hospital with hepatic metastases from carcinoma of the colon and rectum. *Dis Colon Rectum.* 1971; 14 (6): 431-434.
8. Berge T, Ekelund G, Mellner C, Pihl B, Wenckert A. Carcinoma of the colon and rectum in a defined population. An epidemiological, clinical and postmortem investigation of colorectal carcinoma and coexisting benign polyps in Malmö, Sweden. *Acta Chir Scand.* 1973; 438: 1-86.
9. Russell AH, Pelton J, Reheis CE, Wisbeck WM, Tong DY, Dawson LE. Adenocarcinoma of the colon: an autopsy study with implications for new therapeutic strategies. *Cancer.* 1985; 56 (6): 1446-1451.
10. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer.* 2000; 88 (2): 358-363.
11. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg.* 2002; 89 (12): 1545-1550.
12. Russell AH, Tong D, Dawson L, Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer.* 1984; 53 (2): 360-367.
13. Tong D, Russell AH, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE et al. Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9 (3): 357-360.
14. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE et al. Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1983; 9 (3): 361-365.
15. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum.* 1991; 34 (8): 723-727.
16. Gunderson LL, Sosin H, Levitt S. Extrapelvic colon-areas of failure in a reoperation series: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 1985; 11 (4): 731-741.
17. Bando E, Yonemura Y, Takeshita Y, Taniguchi K, Yasui T, Yoshimitsu Y et al. Intraoperative lavage for cytological examination in 1,297 patients with gastric carcinoma. *Am J Surg.* 1999; 178 (3): 256-262.
18. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology.* 2000; 58 (2): 96-107.

19. Jemal A, Murray T, Samuels A, Ghafoor A, Ward E, Thun MJ. Cancer statistics, 2003. *CA Cancer J Clin.* 2003; 53 (1): 5-26.
20. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A et al. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005; 55 (1): 10-30.
21. Gershenson DM, Copeland LJ, Wharton JT, Atkinson EN, Sneige N, Edwards CL et al. Prognosis of surgically determined complete responders in advanced ovarian cancer. *Cancer.* 1985; 55 (5): 1129-1135.
22. Rubin SC, Hoskins WJ, Hakes TB, Markman M, Cain JM, Lewis JL Jr. Recurrence after negative second-look laparotomy for ovarian cancer: analysis of risk factors. *Am J Obstet Gynecol.* 1988; 159 (5): 1094-1098.
23. Price B. Analysis of current trends in the United States mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol.* 1997; 145 (3): 211-218.
24. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, Kass ME, Sugarbaker PH, Shmookler BM. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to «pseudomyxoma peritonei». *Am J Surg Pathol.* 1995; 19 (12): 1390-1408.
25. Sherer DM, Abulafia O, Eliakim R. Pseudomyxoma peritonei: a review of current literature. *Gynecol Obstet Invest.* 2001; 51 (2): 73-80.
26. Qu ZB, Liu LX. Management of pseudomyxoma peritonei. *World J Gastroenterol.* 2006; 12 (38): 6124-6127.
27. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PW, Patel S et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer.* 2002; 94 (9): 2441-2446.
28. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer.* 1989; 63 (2): 364-367.
29. 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 (26): 1950-1955.
30. Markman M, Kelsen D. Efficacy of cisplatin-based intraperitoneal chemotherapy as treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1992; 118 (7): 547-550.
31. Neumann V, Muller KM, Fischer M. Peritoneal mesothelioma, incidence and etiology. *Pathologe.* 1999; 20 (3): 169-176.
32. Eltabbakh GH, Piver MS, Hempling RE, Recio FO, Intengen ME. Clinical picture, response to therapy, and survival of women with diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *J Surg Oncol.* 1999; 70 (1): 6-12.
33. Chailleux E, Dabouis G, Pioche D, de Lajartre M, de Lajartre AY, Rembeaux A et al. Prognostic factors in diffuse malignant pleural mesothelioma. A study of 167 patients. *Chest.* 1988; 93 (1): 159-162.
34. Antman K, Shemin R, Ryan L, Klegar K, Osteen R, Herman T et al. Malignant mesothelioma: prognostic variables in a registry of 180 patients, the Dana-Farber Cancer Institute and Brigham and Women's Hospital experience over two decades, 1965-1985. *J Clin Oncol.* 1988; 6 (1): 147-153.
35. Sridhar KS, Doria R, Raub WA Jr, Thurer RJ, Saldana M. New strategies are needed in diffuse malignant mesothelioma. *Cancer.* 1992; 70 (12): 2969-2979.
36. Yates DH, Corrin B, Stidolph PN, Browne K. Malignant mesothelioma in south east England: clinicopathological experience of 272 cases. *Thorax.* 1997; 52 (6): 507-512.

Conceptos fisiopatológicos

DANIEL GONZÁLEZ
LUIS RUSO

La fisiopatología de la carcinomatosis peritoneal y los mecanismos moleculares subyacentes a esta son complejos, recientemente definidos y comprendidos, diferentes a los previamente conocidos para la diseminación linfática y hematológica de los tumores de origen gastrointestinal y ginecológico (1).

A partir de los estudios de Yonemura (2), la teoría de la ruptura tumoral es la que mejor sustenta los mecanismos de la diseminación peritoneal.

Esta última, considera a la exfoliación celular de tumores malignos de origen epitelial que en su progresión han logrado invadir el peritoneo visceral del órgano comprometido, de esta manera desprenderse de este y en consecuencia alcanzar la cavidad peritoneal e implantarse en la serosa. Se considera que la supresión de la molécula E-cadherina o la existencia de una alteración en el gen que la codifica, sumado a la sobreexpresión de la molécula S100-A4, son determinantes en el proceso del desprendimiento celular e implante peritoneal. Esta concepción admite que el manejo intempestivo de los tumores durante la cirugía del tumor primario favorezca este mecanismo, siendo responsable y determinante en la carcinomatosis metacrónica. Su base sería la lesión linfática y vascular durante la cirugía, que permitiría que a nivel de los coágulos generados por dicha situación se congreguen factores de crecimiento derivados del proceso de cicatrización que propenderían a crear el terreno fértil para el implante y el crecimiento tumoral.

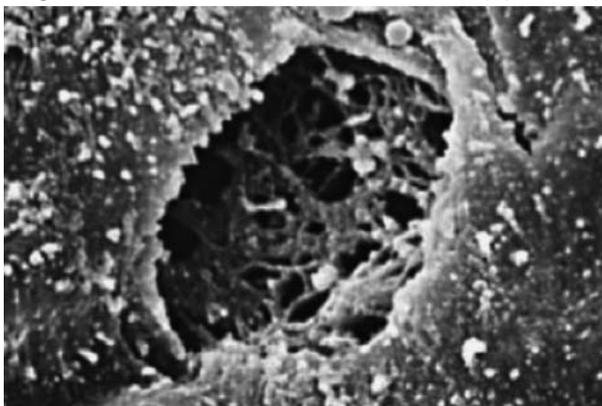
Por otro lado, se ha observado que el implante de estas células tumorales exfoliadas en la mayor parte de los casos no es errático y en cierta forma predecible.

Como previamente fue referido, contribuyendo al desarrollo de esta observación y por lo tanto a la teoría de la exfoliación celular, Yonemura (3) sienta las bases que explican dicho fenómeno al dilucidar el sustrato anatómico subyacente.

En tal sentido plantea la existencia de orificios linfáticos distribuidos en la serosa peritoneal que estarían en íntimo contacto con las manchas lechosas (fotos 1 y 2). Estas últimas son pequeños organelos constituidos por vasos linfáticos, linfocitos y macrófagos.

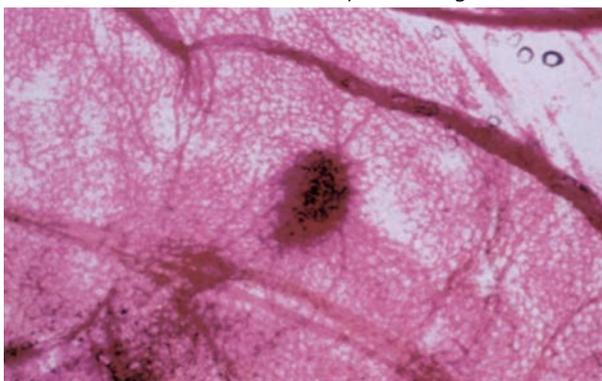
Shimotsuma (4), en 1991, tras el estudio de epiplón mayor resecado de niños portadores de neuroblastomas, encontró que en las manchas lechosas existe un número de células de 570 ± 33 , existiendo la siguiente distribución en referencia al tipo celular: macrófagos, 47,5%; linfocitos B, 29,1%; linfocitos T, 11,7% y por último mastocitos, 6,1%.

Foto 1. Microfotografía electrónica de orificio linfático de epiplón mayor



Fuente: tomada de Yomenura (3)

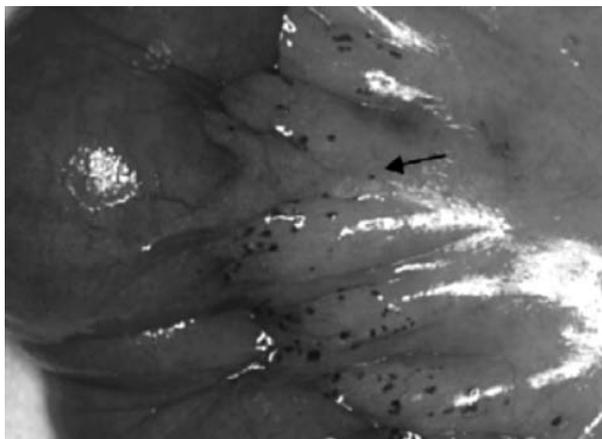
Foto 2. Manchas lechosas. Tinción de linfocitos y macrófagos con carbón activado



Fuente: tomada de Hagiwara (5)

Estos orificios y los sistemas linfáticos subperitoneales no presentan una distribución uniforme en la superficie serosa, sino que su mayor concentración se aprecia en el diafragma, el mesenterio, el epiplón mayor, los apéndices epiplóicos y el peritoneo pelviano. A su vez, dentro del mesenterio se concentran en una superficie que dista entre 1 y 3 centímetros del borde mesentérico del intestino delgado (foto 3). En contraposición, estas estructuras no existen sobre la superficie hepática, esplénica, del intestino delgado y el estómago, que únicamente se comprometen en estadios avanzados de la enfermedad. De esta manera se confirma la observación de que la carcinomatosis peritoneal en sus etapas iniciales se topografía en zonas bien determinadas.

Foto 3. Orificios linfáticos en mesenterio. Tinción con carbón activado

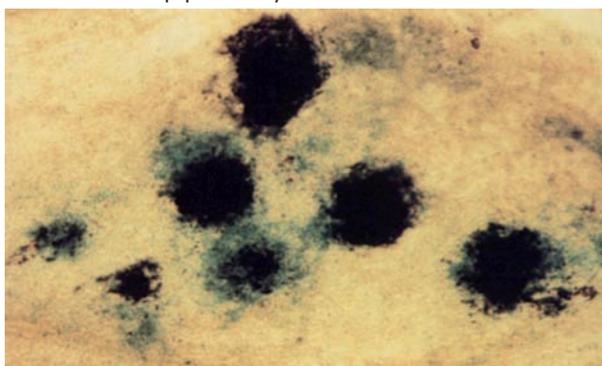


Fuente: tomada de Yomenura (3)

Dentro de los trabajos que dan sustento experimental a esta concepción se encuentra el de Hagiwara (5), quien inoculó en la cavidad peritoneal de 180 ratones una solución que contenía células de leucemia P388 con una viabilidad celular superior al 95% a diferentes concentraciones.

Demostró que sobre la superficie hepática, gástrica, del intestino delgado y el peritoneo parietal anterior no existen manchas lechosas. En cambio, sí las hubo sobre el epiplón mayor, el peritoneo parietal posterior, el mesenterio y el tejido adiposo gonadal, que en ratones se ubica en el piso de la pelvis (foto 4).

Foto 4. Manchas lechosas en epiplón mayor de ratón



Fuente: tomada de Hagiwara (5)

En 1996, Tsujimoto (6) reprodujo resultados similares a los anteriores, utilizando en este caso tres tipos celulares: leucemia P388 al igual que el trabajo precedente, a los que agregó células de cáncer de colon 26 y melanoma B16 PC. También fueron inoculadas en la cavidad peritoneal de ratones. Los sitios donde predominaron estas células previamente marcadas luego del sacrificio de los

animales a las 24 horas y 7 días, fueron las manchas lechosas del epiplón mayor y el mesenterio.

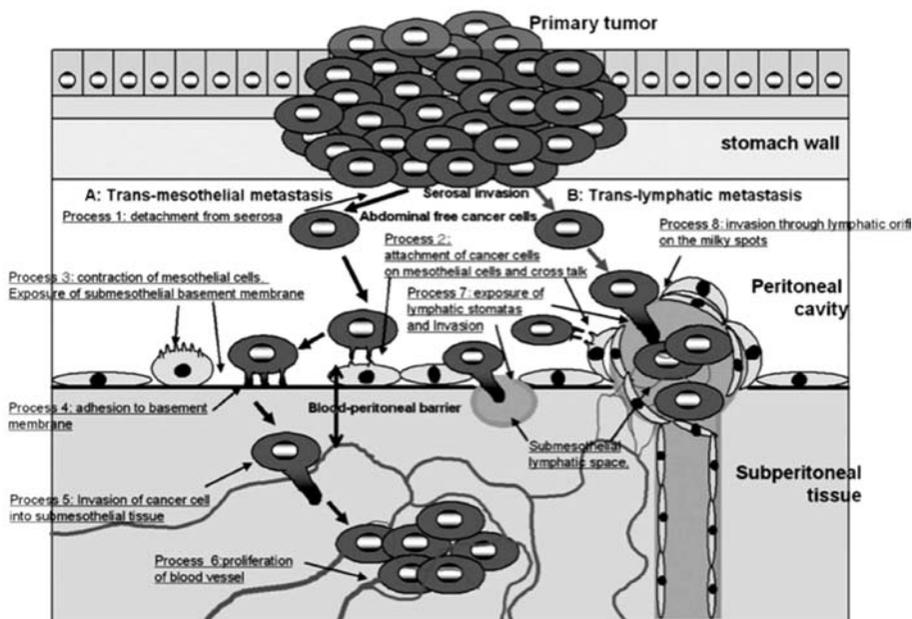
Sobre esta base concluyó que la diseminación peritoneal de los tumores se realiza hacia aquellos sectores donde se ubican las manchas lechosas.

Por tanto, ante estas evidencias es posible considerar un mecanismo multietápico, mediante el cual las células tumorales exfoliadas se pondrían en contacto con las células mesoteliales peritoneales, y en un paso posterior, atravesarían esta capa para alcanzar el espacio subperitoneal donde comenzaría el proceso de proliferación celular y neoangiogénesis (7).

Se aceptan dos mecanismos por los cuales se producirían las metástasis peritoneales: transmesotelial y translinfático (2, 8) (figura 1).

En el primero de ellos, las células tumorales alcanzarían el espacio subperitoneal a través de la contracción de las células mesoteliales determinada por las citoquinas producidas por las células tumorales. Una vez en este espacio, la proliferación ocurre como consecuencia de factores de crecimiento provenientes de las propias células tumorales o estromales. Concomitantemente, la neoangiogénesis se produce por la liberación de factores angiogénicos, también producidos por las células tumorales.

Figura 1. Esquema de los dos mecanismos posibles en el implante subperitoneal de las células tumorales



Fuente: tomada de Yonemura (2)

En cambio, en la vía translinfática, la llegada de las células tumorales al espacio subperitoneal se establece a través de los orificios peritoneales, produciéndose la proliferación sobre las manchas lechosas.

Esta teoría lógica y aceptable es capaz de dar respuesta a ciertas situaciones particulares.

En ese sentido, los cánceres de recto bajo que no contactan con la serosa peritoneal pueden diseminarse a dicha estructura a través del desprendimiento celular de ganglios colonizados en contacto con el peritoneo o de metástasis hepáticas.

Por otro lado, es una realidad que el pseudomixoma peritoneal que se disemina fundamentalmente a través del mecanismo translinfático tiene cierta tendencia a proliferar en sectores en los que no existen orificios linfáticos, como son la superficie hepática y la esplénica. La misma sería consecuencia del compromiso de dichas estructuras por contigüidad a partir del peritoneo diafragmático, que, como ya se definió, es una de las estructuras con mayor porcentaje de orificios linfáticos.

Contribuyendo a las consideraciones fisiopatológicas, Carmignani (9) planteó que la distribución de la carcinomatosis no siempre evoluciona en sus etapas iniciales en relación con los orificios peritoneales, por lo cual expuso dos modelos de diseminación —distribución arbitraria proximal y de redistribución— de acuerdo con el grado de diferenciación celular del tumor primario y su relación con los orificios linfáticos.

El primero acepta que el crecimiento de las células tumorales se lleva a cabo en la proximidad del tumor primario, como ocurre en los cánceres de colon y estómago de alto y mediano grado de diferenciación, en tanto en el segundo las células desprendidas, al tener bajo poder de adhesividad, son capaces de llegar a los orificios linfáticos o los sitios distantes, siendo esta la situación planteada por los cánceres de bajo grado de diferenciación.

Bibliografía

1. Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future. *J Surg Oncol.* 2009; 100 (4): 335-344.
2. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Tsukiyama G, Endou Y, Miura M. The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity. *Recent Results Cancer Res.* 2007; 169: 11-23.
3. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 602-606.
4. Shimotsuma M, Simpson-Morgan M. Omental milky spots. *Lancet.* 1991; 338 (8782-8783): 1596.
5. Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Taniguchi H, Shimotsuma M, Okano S et al. Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *Cancer Res.* 1993; 53 (3): 687-692.
6. Tsujimoto H, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, Sasaki S et al. Role of milky spots as selective implantation sites for malignant cells in peritoneal dissemination in mice. *J Cancer Res Clin Oncol.* 1996; 122 (10): 590-595.
7. Al-Shammaa HA, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (8): 1159-1166.
8. Carmignani P. Fisiopatología e historia natural de la carcinomatosis peritoneal. *Rev Argent Cirug.* 2012; (número extraordinario): 2-6.
9. Carmignani P, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread. *Cancer Metastasis Rev* 2003; 22 (4): 465-472.

Diagnóstico

DANIEL GONZÁLEZ
LUIS RUSO

Presentación clínica

La presentación clínica de la carcinomatosis peritoneal es variable. En oportunidades predomina la sintomatología vinculada al tumor primario que la originó, en otras la de la propia carcinomatosis y finalmente, es posible la concomitancia de síntomas y signos de ambos, incluso dependiendo de las formas sincrónica y metacrónica que puede adoptar esta enfermedad. Su diagnóstico es clínico, imagenológico e incluso intraoperatorio.

La sintomatología propia de la carcinomatosis peritoneal es amplia y en inicio es asintomática, agregando sucesivamente molestias abdominales mal sistematizadas, dolor gravativo leve, tolerado, pero progresivo, distensión abdominal vinculada a la creciente ascitis, alteraciones del tránsito digestivo y en etapas avanzadas tumoración palpable y desnutrición hasta la caquexia. Finalmente, llega la etapa de complicaciones, donde la oclusión intestinal (foto 1) es la de mayor prevalencia, alcanzando cifras que oscilan entre 16% y 52% (1, 2), siendo la perforación y la fístula enterocutánea de mucho menor frecuencia que la anterior.

Foto 1. Oclusión intestinal por carcinomatosis peritoneal. Hospital Maciel



Foto tomada por Luis Ruso

La ascitis (foto 2) como única manifestación de esta enfermedad se ha podido objetivar entre el 4,1% y 34,3% de los casos en series que consideraron diversos tipos de tumores primarios (3).

Foto 2. Ascitis carcinomatosa. Caso: cáncer de ovario. Hospital Maciel



Foto tomada por los autores

Diagnóstico imagenológico

El rendimiento de las diferentes modalidades imagenológicas en relación con el diagnóstico de carcinomatosis peritoneal depende de la eficacia del método utilizado y del estadio de la enfermedad.

Estos conceptos fueron comunicados por Sadeghi *et al.* (2), donde únicamente el 15,6% de los estudios imagenológicos (TAC y ecografía) fueron sugestivos para el diagnóstico de carcinomatosis. En ellos, la ascitis fue el principal signo imagenológico reconocido, en tanto no ocurrió lo mismo ante los nódulos de carcinomatosis peritoneal, lo que llevó al planteo de estos autores de que la identificación de nódulos menores a 2 cm en estudios ecográficos y menores a 5 mm en la tomografía es extremadamente difícil.

Es posible advertir cómo se modifica la sensibilidad tomográfica de acuerdo con el tamaño de los nódulos, habiéndose establecido para aquellos mayores a 5 cm una sensibilidad de 90%, para los menores de 1 cm entre 25% y 50%, en tanto para los menores de 5 mm desciende al 28% (4-7). La foto 3 muestra una carcinomatosis visceral a micronódulos, cuyo diagnóstico suele ser intraoperatorio.

Sugarbaker *et al.* (7) afirmaron que la ascitis o las pequeñas alteraciones en la densidad tomográfica del epiplón mayor o el mesenterio son sugestivas de carcinomatosis peritoneal.

La utilización de otras herramientas como el contraste aplicado en forma oral o intravenosa contribuyó a mejorar la sensibilidad frente a los estudios simples (8), y es por ello que teniendo en cuenta la variabilidad de la presentación imagenológica de la enfermedad y el avance tecnológico permanente se ha establecido una sensibilidad global para este método que oscila entre 41% y 93%, y una especificidad de entre 78% y 96% (4, 5, 9-12).

Desglosando la sensibilidad de acuerdo con el tipo de tumor que le dio origen a la carcinomatosis peritoneal, las cifras para el cáncer de ovario son las mayores, 85% y 93% y para colon, recto y apéndice entre 41% y 79% (4, 11).

Foto 3. Carcinomatosis visceral. Caso: cáncer de colon. Hospital Maciel



Foto tomada por los autores

Con base en estas consideraciones fue que en el encuentro de Consenso sobre Carcinomatosis Peritoneal llevado a cabo en Milán, Italia, en el año 2006, se estableciera a la TAC con contraste vía oral e intravenoso como el estudio de elección para la valoración de la extensión peritoneal del cáncer colónico (13).

La nueva generación de tomógrafos helicoidales mejoró la sensibilidad a cifras que oscilan entre 85% y 93% (6) y la utilización de tomógrafos multicorte y la reconstrucción multiplanar han permitido nuevas posibilidades, habiéndose demostrado que los cortes de 5 mm son suficientes para la detección de carcinomatosis peritoneal (14, 15).

Es importante destacar que además del valor que adquiere la TAC en el diagnóstico de la carcinomatosis peritoneal, ofrece la posibilidad de establecer criterios de presunción de radicalidad quirúrgica. Así lo demostraron Jacquet *et al.* (16) en relación con la carcinomatosis peritoneal de origen mucinoso (foto 4), ya que en el 88% de los casos en que existió una obstrucción del íleon distal por un tumor

mayor a 0,5 cm, la resección fue incompleta, mientras que en aquellos que no lo presentaron, la resección se pudo llevar a cabo en el 92% de los casos.

Foto 4. TAC seudomixoma apendicular. Caso Hospital Maciel

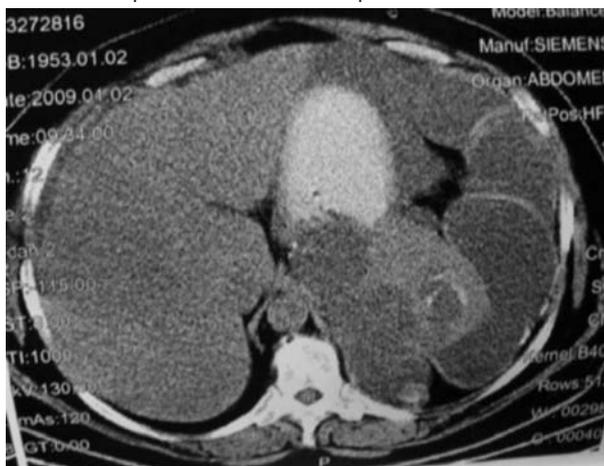


Foto tomada por los autores

Yan *et al.* (17) hicieron lo propio para los mestoteliomas y establecieron que la ausencia de una masa tumoral epigástrica y de modificaciones morfológicas del mesenterio e intestino delgado tienen una probabilidad de 94% de citorreducción completa.

Estudios similares fueron realizados mediante resonancia nuclear magnética con la utilización de gadolinio, en la determinación de factores preoperatorios de reseccabilidad completa para carcinomatosis peritoneal de origen apendicular. Se pudo establecer que la presencia de un tumor mesentérico mayor a 5 cm, compromiso difuso del mesenterio o intestino delgado son factores determinantes de una citorreducción incompleta (18).

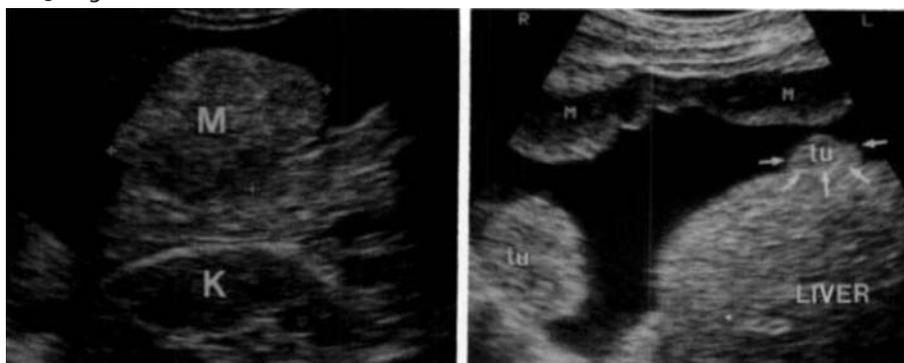
Finalmente, la tomografía por emisión de positrones (PET) se agregó al arsenal en el diagnóstico de la enfermedad. Los estudios demuestran que tomografía por emisión de positrones con fluorodeoxiglucosa (PET FDG) tiene una sensibilidad de 66,7% y una especificidad de 94,1% y un valor predictivo positivo de 92,3% (19).

Estudios comparativos establecieron (20) sensibilidad y valor predictivo positivo del PET, la TAC y el PET TC de 57% y 93%; 43% y 100%; 78% y 95% respectivamente.

Mientras que cuando se consideró la sensibilidad y la especificidad de la TAC, PET FDG y PET FDG, más TAC multidetector, la sensibilidad fue de: 88%; 88% y 100% y la especificidad de: 97%, 94% y 97% respectivamente (21).

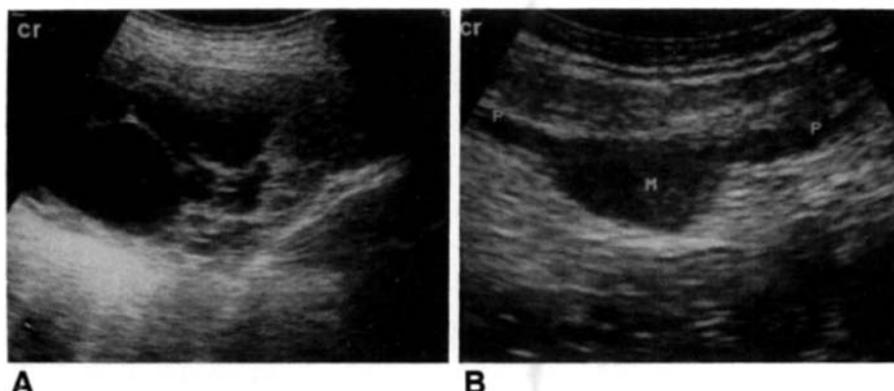
A modo de síntesis, siguiendo el consenso del año 2006, el PET scan está indicado únicamente si existen dudas sobre la extensión extraperitoneal de la enfermedad (13).

Foto 5. Signos directos de carcinomatosis



A: tumoración en peritoneo parietal. B: nódulo peritoneal en peritoneo visceral.
Fuente: tomada de Goerg *et al.* (22)

Foto 6. Signos indirectos de carcinomatosis



A: ascitis tabicada. B: nódulo en peritoneo parietal. Fuente: tomada de Goerg *et al.* (22)

En referencia a la ecografía abdominal, Goerg *et al.* (22), sobre el concepto de una mejor visualización del peritoneo frente a la ascitis (al establecerse un espacio real entre la pared abdominal y las vísceras), establecieron con base en una casuística de 65 pacientes con ascitis originada en tumores malignos, signos ecográficos directos e indirectos de carcinomatosis peritoneal. Con respecto a los primeros, la presencia de nódulos o masas tumorales sobre la superficie peritoneal o su combinación son patognomónicas de la enfermedad (foto 5).

Sin embargo, hay una serie de signos indirectos (ecos dentro de la ascitis, tabiques intraperitoneales, adherencias intestinales con formación de bucles y alteraciones del epiplón mayor que puede estar unido al intestino o infiltrado por tumor) cuya presencia puede ser debida tanto a enfermedades malignas como benignas, por lo que estos signos deben contextualizarse ante el cuadro clínico particular (foto 6). En esta situación adquiere un enorme valor orientador de

carcinomatosis peritoneal la asociación de otras lesiones intraabdominales, como son: conglomerados adenopáticos, masas tumorales o metástasis hepáticas.

Los mismos autores, sobre una casuística de 65 pacientes con ascitis neoplásica confirmada citológicamente, encontraron alteraciones ecográficas en el 90% de los casos. Estos hallazgos se distribuyeron de la siguiente manera: nódulos o tumores peritoneales, 25%; adherencias intestinales y formación de bucles, 26%; ascitis tabicada, 29%; ecos en el líquido de ascitis, 5%; alteraciones del epiplón mayor, 12%; masas asociadas, 32%; conglomerados adenopáticos, 48% y metástasis hepáticas, 40% (23).

Un estudio prospectivo realizado posteriormente otorga gran importancia a las alteraciones del epiplón mayor, presentes en el 97% de los casos (24). Testa *et al.* (25) para tumores de origen ginecológico y utilizando ecografía con eco-doppler color detectaron su compromiso en 60,1% de los casos, siendo el valor predictivo positivo y valor predictivo negativo del estudio para los tumores de origen ovárico de 91,9% y 94,6% respectivamente.

En este mismo sentido, Levitt *et al.* (26) evaluaron tomográficamente a 39 pacientes portadores de diversos cánceres que posteriormente fueron operados y a los cuales se les realizó biopsia de mesenterio o epiplón mayor. En 27 casos la biopsia fue positiva, siendo 18 de ellos diagnosticados tomográficamente (12 fueron adenopatías mesentéricas y 6 nódulos de carcinomatosis peritoneal). Los falsos negativos fueron vinculados a la pequeñez de los nódulos de carcinomatosis, su presencia cercana al tumor primario o la escasa presencia de tejido adiposo intraabdominal.

Laparoscopia

Sin dudas, la videolaparoscopia, procedimiento miniinvasivo, seguro, con muy baja morbilidad (1%), mortalidad nula y sin producción de implantes tumorales en los puertos utilizados para la colocación de trócares, se ha constituido en la herramienta más valiosa al momento de la confirmación diagnóstica y la estadificación de la carcinomatosis peritoneal (27-31). Esto debido a la objetivación en forma directa de los nódulos en la serosa peritoneal o ascitis y a la toma de muestras biópsicas o líquido para estudio citológico, que en definitiva sellarán el diagnóstico de la enfermedad y en consecuencia se podrá iniciar la etapa de evaluación de las diversas opciones terapéuticas (32-34). Denzer *et al.* (35) así lo demostraron en un estudio comparativo, donde su sensibilidad fue de 100% para el diagnóstico en relación con la TAC, cuyo valor fue de 47,8%, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,01$). Como lo expresáramos, la posibilidad de estadificar la enfermedad permitirá seleccionar pacientes candidatos al tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal. En este aspecto hay trabajos que demostraron que entre 10,5% y 40% de los casos a los cuales se les realizó una videolaparoscopia diagnóstica y estadificadora y que en el preoperatorio no había sido posible determinar la extensión intraperitoneal, fueron

excluidos del tratamiento integral por lo avanzado de la enfermedad. De esta forma se evitó una laparotomía en aquellos casos no complicados, reduciéndose la estadía hospitalaria y en consecuencia se logró el reintegro precoz al domicilio del paciente junto a su familia (36-38).

Sin embargo, coincidimos con la opinión de Pomel *et al.* (39) al considerar limitaciones en el rol de la videolaparoscopia en la evaluación de la carcinomatosis peritoneal, quienes afirmaron que ni siquiera ella brinda información suficiente en este aspecto, ya que no permite valorar zonas críticas como son el sector yuxta, retro y suprahepático, hiliohepático, trascavidad de los epiplones, espacio precavo y prepancreático y trígono vesical.

Bibliografía

1. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989; 63 (2): 364-367.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J *et al.* Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000; 88 (2): 358-363.
3. Russell AH, Tong D, Dawson L, Wisbeck W. Adenocarcinoma of the proximal colon. Sites of initial dissemination and patterns of recurrence following surgery alone. *Cancer*. 1984; 53 (2): 360-367.
4. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993; 72 (5): 1631-1636.
5. Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D *et al.* Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer. *Radiology*. 2002; 223 (2): 495-499.
6. 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 (2): 327-333.
7. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000; 58 (2): 96-107.
8. Nelson RC, Chezmar JL, Hoel MJ, Buck DR, Sugarbaker PH. Peritoneal carcinomatosis: preoperative CT with intraperitoneal contrast material. *Radiology*. 1992; 182 (1): 133-138.
9. Ha HK, Jung JI, Lee MS, Choi BG, Lee MG, Kim YH *et al.* CT differentiation of tuberculous peritonitis and peritoneal carcinomatosis. *AJR Am J Roentgenol*. 1996; 167 (3): 743-748.
10. Buy JN, Moss AA, Ghossain MA, Sciote C, Malbec L, Vadrot D *et al.* Peritoneal implants from ovarian tumors: CT findings. *Radiology*. 1988; 169 (3): 691-694.
11. De Bree E, Koops W, Kroger R, Van Ruth S, Witkamp AJ, Zoetmulder FA. Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement. *J Surg Oncol*. 2004; 86 (2): 64-73.
12. Fultz PJ, Jacobs CV, Hall WJ, Gottlieb R, Rubens D, Totterman SM *et al.* Ovarian cancer: comparison of observer performance for four methods of interpreting CT scans. *Radiology*. 1999; 212 (2): 401-410.
13. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Society of Surgical Oncology. Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (1): 128-133.
14. Franiel T, Diederichs G, Engelken F, Elgeti T, Rost J, Rogalla P. Multi-detector CT in peritoneal carcinomatosis: diagnostic role of thin slices and multiplanar reconstructions. *Abdom Imaging*. 2009; 34 (1): 49-54.
15. Pannu HK, Bristow RE, Montz FJ, Fishman EK. Multidetector CT of peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Radiographics*. 2003; 23 (3): 687-701.
16. Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery. *J Am Coll Surg*. 1995; 181 (6): 530-538.

17. Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH. Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2005; 103 (4): 839-849.
18. Low RN, Barone RM, Gurney JM, Muller WD. Mucinous appendiceal neoplasms: preoperative MR staging and classification compared with surgical and histopathologic findings. *AJR Am J Roentgenol*. 2008; 190 (3): 656-665.
19. Suzuki A, Kawano T, Takahashi N, Lee J, Nakagami Y, Miyagi E *et al*. Value of 18F-FDG PET in the detection of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2004; 31 (10): 1413-1420.
20. Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM. Peritoneal carcinomatosis: role of (18) F-FDG PET *J Nucl Med*. 2003; 44 (9): 1407-1412.
21. Dirisamer A, Schima W, Heinisch M, Weber M, Lehner HP, Haller J *et al*. Detection of histologically proven peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG-PET/MDCT. *Eur J Radiol*. 2009; 69 (3): 536-541.
22. Goerg C, Schwerek WB. Peritoneal carcinomatosis with ascites. *AJR Am J Roentgenol*. 1991; 156 (6): 1185-1187.
23. Goerg C, Schwerek WB. Malignant ascites: sonographic signs of peritoneal carcinomatosis. *Eur J Cancer*. 1991; 27 (6): 720-723.
24. Rioux M, Michaud C. Sonographic detection of peritoneal carcinomatosis: a prospective study of 37 cases. *Abdom Imaging*. 1995; 20 (1): 47-51.
25. Testa AC, Ludovisi M, Savelli L, Fruscella E, Ghi T, Fagotti A *et al*. Ultrasound and color power Doppler in the detection of metastatic omentum: a prospective study. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2006; 27 (1): 65-70.
26. Levitt RG, Sagel SS, Stanley RJ. Detection of neoplastic involvement of the mesentery and omentum by computed tomography. *AJR Am J Roentgenol*. 1978; 131 (5): 835-838.
27. Nieveen van Dijkum EJ, De Wit LT, Van Delden OM, Kruijt PM, Van Lanschot JJ, Rauws EA *et al*. Staging laparoscopy and laparoscopic ultrasonography in more than 400 patients with upper gastrointestinal carcinoma. *J Am Coll Surg*. 1999; 189 (5): 459-465.
28. Paraskeva PA, Purkayastha S, Darzi A. Laparoscopy for malignancy: current status. *Semin Laparosc Surg*. 2004; 11 (1): 27-36.
29. Valle M, Garofalo A. Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32 (6): 625-627.
30. Garofalo A, Valle M. Staging videolaparoscopy of peritoneal carcinomatosis *Tumori*. 2003; 89 (4 Suppl): 70-77.
31. Yang F, Wang J, Li H, Tong X. Prognosis of primary peritoneal carcinoma: effect of cytoreductive surgery combined with neoadjuvant chemotherapy after laparoscopic diagnosis and evaluation: a multi-center trial. *Eur J Gynaecol Oncol*. 2012; 33 (1): 56-59.
32. Valle M, Federici O, Garofalo A. Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am*. 2012; 21 (4): 515-531.
33. Ribeiro-Júnior U, Leonardi PC, De Melo GR, Pollara WM, Ceconello I. Método laparoscópico no diagnóstico e extensão da carcinomatose peritoneal. *ABCD Arq Bras Cir Cig*; 2010; 23 (3): 196-199.
34. Iversen LH, Rasmussen PC, Laurberg S. Value of laparoscopy before cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Br J Surg*. 2013; 100 (2): 285-292.

35. Denzer U, Hoffmann S, Helmreich-Becker I, Kauczor HU, Thelen M, Kanzler S *et al.* Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography. *Surg Endosc.* 2004; 18 (7): 1067-1070.
36. Oliveira DR, Ribeiro Jr U, Bitelman B, Polak M, Bresciani C, Gama-Rodrigues J *et al.* O método laparoscópico na avaliação pré-operatória de pacientes com neoplasia maligna do estômago. *Rev Hosp Clin Fac Med S Paulo.* 1993; 48 (1): 4-7.
37. Silva AO, Franca SV, Silva AT, Ceara AA, Cunha ACE, Moreira AH *et al.* A laparoscopic no estadiamento do câncer gástrico. *Gastioenterologia e Endoscopia Digestiva.* 1983; 2: 79-83.
38. Karanicolas PJ, Elkin EB, Jacks LM, Atoria CL, Strong VE, Brennan MF *et al.* Staging laparoscopy in the management of gastric cancer: a population-based analysis. *J Am Coll Surg.* 2011; 213 (5): 644-665.
39. Pomel C, Appleyard TL, Gouy S, Rouzier R, Elías D. The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31 (5): 540-543.

Estadificación

DANIEL GONZÁLEZ
LUIS RUSO

Con la finalidad de establecer criterios que permitan uniformizar el manejo terapéutico y establecer factores de pronósticos diversos grupos y autores han propuesto sistemas de puntuación de complejidad variada, sin lograrse hasta el momento un consenso al respecto y por consecuencia persiste la búsqueda para establecer un sistema de clasificación de la afectación peritoneal por cáncer.

Todas las clasificaciones tienen como base los hallazgos quirúrgicos; debido a que en un alto porcentaje de casos la estadificación preoperatoria no coincide con los hallazgos operatorios.

Dentro de los principales sistemas comunicados en la literatura, destacamos el recomendado por el consenso de expertos de Milán (1), el Peritoneal Cancer Index (PCI) descrito por Jacquet *et al.* (2) en 1996 y que fuera adoptado como sistema de estadificación de la carcinomatosis peritoneal de origen colónico en el año 2006 (1). Este se basa en la apreciación cuantitativa de la extensión y el tamaño de los implantes tumorales en el abdomen y la pelvis, mediante dos componentes: la distribución de los implantes en la cavidad abdominopélvica y el tamaño de los implantes mediante el «lesión *size score*» (LS) (1).

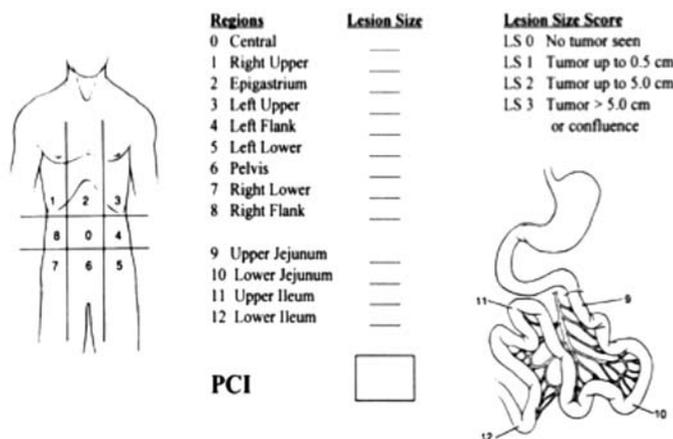
En referencia al primer punto trece son las regiones a considerar, mientras que de acuerdo con el tamaño cuatro son las posibilidades: LS 0, donde no hay tumor visible; LS 1, donde el tumor mide hasta 0,5 cm; LS 2, si mide hasta 5 cm y LS 3, cuando es mayor a 5 cm o se establece la confluencia tumoral (figura 1). Esto permite establecer una puntuación que oscilará entre 0 y 39, ya que cada una de las regiones fluctuará entre 0 y 3 según el tamaño de lesión tumoral, por lo que la sumatoria de las 13 regiones determinará el índice definitivo.

El PCI debe realizarse en el pre y posoperatorio a los efectos de estimar el nivel de citorreducción logrado. Esquivel *et al.* (1) estiman que los candidatos que se beneficiarían con el tratamiento multimodal son los que presenten un PCI menor a veinte. En estos pacientes se logra una mejora en la sobrevida en términos de calidad de vida y tiempo libre de enfermedad.

Posteriormente, en el posoperatorio, se realiza la evaluación de la citorreducción mediante el Completeness of Cytoreduction Score (CC), lo cual añade otro factor de pronóstico. Se cuantifica entre CC-0 y CC-3, siendo CC-0 cuando no hay nódulos peritoneales visibles; CC-1 cuando quedan nódulos residuales menores a 2,5 mm de diámetro mayor —estos son los nódulos que pueden ser penetrados por la quimioterapia intraperitoneal—; CC-2 cuando los nódulos tienen entre 2,5 mm y 2,5 cm de diámetro mayor y CC-3, cuando los nódulos son

mayores a 2,5 cm en su diámetro mayor; nódulos confluyentes o nódulos que asientan en sectores irresecables (3).

Figura 1. Peritoneal Cancer Index Regions



Fuente: tomada de Jacquet *et al.* (2)

Por su parte, el grupo holandés de Verwaal *et al.* (4), que publicó el único ensayo clínico aleatorizado en relación con el tratamiento de la carcinomatosis de origen colorrectal mediante cirugía citorrreductora y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, utiliza una clasificación que toma en cuenta, al igual que el PCI, la topografía de la carcinomatosis y el tamaño de las lesiones, y que se la conoce como Simplified Peritoneal Cancer Index (spci). Se definen siete regiones abdominales: pelvis y colon sigmoides; abdomen inferior derecho; intestino delgado y mesenterio; epiplón mayor y colon transversos; espacio subhepático y estómago; región subfrénica derecha y región subfrénica izquierda y en cuanto al tamaño de las lesiones: ausencia de lesión; menores de 1 cm; entre 1 cm y 5 cm y finalmente mayores de 5 cm.

Previamente Gilly *et al.* (5) habían establecido otra clasificación que detalla el tamaño tumoral, pero que es poco precisa al momento de considerar su distribución y reconoce dos posibilidades: localizadas a un cuadrante o generalizadas a la cavidad peritoneal (tabla 1).

Finalmente, la clasificación establecida por la Sociedad Japonesa de Investigación en Cáncer Gástrico, inicialmente utilizada para estadificar el cáncer gástrico, pero posteriormente aplicada al cáncer colorrectal (6, 7). Esta se basa únicamente en la distribución de los nódulos de carcinomatosis peritoneal y obtiene cuatro grupos: P₀, ausencia de carcinomatosis peritoneal; P₁, carcinomatosis adyacente al tumor primario; P₂, pocos nódulos de carcinomatosis diseminados en la cavidad peritoneal; P₃, múltiples nódulos de carcinomatosis diseminados en toda la cavidad peritoneal.

A modo de correlacionar estas clasificaciones es posible asumir la existencia de dos grandes categorías, aquellas con extensión limitada que incluye a los estadios I y II de la clasificación de Gilly, P₁ y P₂ de la clasificación japonesa y un índice de carcinomatosis peritoneal < 13. La otra, que representa un compromiso extenso de la cavidad peritoneal, agrupa a los estadios III y IV de la clasificación de Gilly, P₃ de la clasificación japonesa y un índice de carcinomatosis peritoneal => 13 (8).

Tabla 1. Estadificación de la carcinomatosis peritoneal de acuerdo con la clasificación de Gilly *et al.* (5)

Estadio	Características de la CP
0	Sin evidencia de lesión macroscópica
I	Nódulos < 5mm localizados
II	Nódulos > 5mm diseminados
III	Nódulos entre 5mm y 2cm
IV	Nódulos > 2cm

Fuente: tomada de Gilly *et al.*

El conocimiento por parte del cirujano de estas clasificaciones, especialmente el PCI, constituye una herramienta fundamental ante el hallazgo inesperado de una carcinomatosis peritoneal durante una cirugía, ya que permitirá en primer lugar estadificar en forma precisa la enfermedad, resolver en forma puntual la situación por la cual el paciente fue laparotomizado y posteriormente derivarlo a un centro de referencia si la extensión de la enfermedad y la condición general del paciente lo ameritan.

Bibliografía

1. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (1): 128-133.
2. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. *J Exp Clin Cancer Res.* 1996; 15: 46-58.
3. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6: 727-731.
4. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Sloothen 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 (20): 3737-3743.
5. Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B *et al.* Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41 (2): 124-129.
6. Japanese Research Society for Gastric Cancer. The general rules for gastric cancer study. 1st English ed. Tokyo: Kanehara Shuppan; 1995.
7. Kobayashi H, Enomoto M, Higuchi T, Uetake H, Iida S, Ishikawa T *et al.* Validation and clinical use of the Japanese classification of colorectal carcinomatosis: benefit of surgical cytoreduction even without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Dig Surg.* 2010; 27 (6): 473-480.
8. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 602-606.

Cirugía citorreductora y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (procedimiento de Sugarbaker)

DANIEL GONZÁLEZ

LUIS RUSO

LEANDRO TELLES

A partir del concepto postulado por Sugarbaker (1), que considera a la carcinomatosis peritoneal como una enfermedad localizada y confinada a la cavidad peritoneal, siendo el peritoneo la barrera que sustenta esta situación, y en forma consecuente plantea un tratamiento radical de la enfermedad mediante cirugía citorreductora y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, múltiples han sido los centros que comenzaron a desarrollar dicho procedimiento y a comunicar sus resultados (2).

El tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal tiene un doble objetivo. En primer lugar el control de la enfermedad macroscópica, a través de la cirugía citorreductora y de la enfermedad microscópica residual mediante quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (3-5). La eficacia de este tratamiento se vincula estrechamente al cumplimiento estricto de estos principios rectores.

Indicaciones

La revisión de la literatura permite evidenciar la opinión coincidente de los expertos acerca de la necesidad de establecer una rigurosa selección de pacientes, de forma de optimizar los resultados de un tratamiento altamente demandante, en primer lugar para el propio paciente, pero también para cirujanos, instituciones asistenciales y sistemas de salud.

El precursor de este tratamiento, Sugarbaker (3), expresó: una citorreducción completa, una quimioterapia intraperitoneal agresiva y una adecuada selección de pacientes son los tres pilares sobre los que se sustenta el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal.

Noguchi (6), al comentar una de las primeras series publicadas por Sugarbaker, expresó su coincidencia con las conclusiones acerca de que la carcinomatosis peritoneal es tratable en pacientes seleccionados.

González Moreno (7) es enfático en afirmar que «una selección adecuada de pacientes y el concurso de equipos cohesionados y especializados son las claves para el éxito».

Elias *et al.* (8) consideran que son pasibles de este tratamiento aquellos pacientes con buen estado general y que solo presenten un cáncer con extensión

peritoneal, dado que es difícil de soportar para el paciente y difícil de asumir para la sociedad desde el punto de vista económico.

Enfatizado este aspecto, serán expuestos los criterios de inclusión para la cirugía citorreductora y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

El primero y el más importante es la confirmación histológica de la enfermedad, luego de la cual tres aspectos condicionarán nuestra conducta: estado general del paciente, extensión de la enfermedad (enfermedad extraperitoneal) y de la carcinomatosis (índice de carcinomatosis peritoneal) (9).

En el año 2006 se publicó un consenso sobre el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colónico basado en la experiencia de los mayores centros mundiales dedicados a este tipo de enfermedad. En el consenso se insistió en la selección de pacientes como elemento crucial en la planificación del tratamiento (10).

Aquí fueron considerados como variables asociadas a mayor probabilidad de lograr una citorreducción completa:

- El estado funcional del paciente. Para ello, en este consenso se tomó en cuenta la clasificación Eastern Cooperative Oncology Group, debiendo ser su valor de dos o menor. No obstante, otros centros utilizan otras clasificaciones con este fin, entre otras la World Health Organization Performance Status, donde se adjudica también un valor igual o menor a 2; otros prefieren el índice de Karnofsky, que debe ser mayor a 75% (11).
- No evidencia de enfermedad extraabdominal.
- Hasta tres metástasis hepáticas pequeñas y resecables.
- Sin evidencia de obstrucción biliar.
- Sin evidencia de obstrucción ureteral.
- Sin evidencia de obstrucción intestinal en más de un sitio.
- Sin evidencia de enfermedad extensa en mesenterio con varios segmentos de intestino obstruidos parcialmente.
- Pequeño volumen de enfermedad del ligamento gastrohepático.

Son considerados criterios de exclusión:

- La existencia de ganglios metastásicos pericavaoárticos.
- La insuficiencia cardíaca o renal.
- La quimioterapia un mes antes de la cirugía.
- La existencia de enfermedad del sistema nervioso central de origen vascular o tumoral.

Asimismo, Elias *et al.* (12) excluyeron aquellos pacientes en que la enfermedad progresó bajo neoadyuvancia.

La opinión mayoritaria en relación con la edad es considerar los 70 años como límite superior (13). Sin embargo, es posible advertir que este se desplazó en ambos sentidos según los criterios manejados por diferentes grupos. Así Elias *et al.* (12) incluyeron a los menores de 66 años, en tanto en el protocolo de Gómez Portilla (14) se estableció un rango que osciló entre 18 y 75 años y

Verwaal *et al.* (15) en su ensayo clínico aleatorizado lo hicieron con menores de 71 años.

En relación con la extensión de la carcinomatosis peritoneal, a partir del trabajo de Da Silva *et al.* (16) se ha propuesto como referencia para emprender un tratamiento radical un índice de carcinomatosis peritoneal (PCI) < 20, ya que demostraron para este caso una sobrevida de 41 meses en relación con 16 meses cuando el PCI fue > 20, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,004). Posteriormente, Pavlov *et al.* (17) encontraron diferencias estadísticamente significativas cuando el PCI era = 0 < 12 (p < 0,01). Otros autores confirman estos resultados (18,19).

Sin embargo es posible encontrar límites amplios en relación con esta propuesta. Yan *et al.* (20) establecieron el valor ≤ 13, en tanto Elias *et al.* (21) consideraron que un índice de carcinomatosis peritoneal > 24 contraindica el procedimiento.

En la serie de Gómez Portilla (14) si bien el promedio fue de 20,9, con una mediana de 19, el extremo superior del rango fue de 39. Lo mismo para Pavlov *et al.* (17), que llegaron a 28

Lo mismo ocurrió en la serie de Elias *et al.* (22), donde el rango superior fue de 35, habiendo concluido en su trabajo que un PCI > 24 se asocia a un mayor número de recurrencias (p = 0,005).

Múltiples trabajos demuestran la importancia de este factor en la sobrevida (23-28) (tabla 1).

Tabla 2. Estadificación CC

r	Tamaño de la lesión residual
CC-0	No lesión residual macroscópica
CC-1	Lesión < 0,25 cm
CC-2	Lesión entre 0,25 y 2,5 cm
CC-3	Lesión > 2,5 cm

Fuente: Tomada de Sugarbaker (33)

Con la finalidad de optimizar los resultados y asegurar el objetivo de una adecuada selección de pacientes en vistas al tratamiento radical de la enfermedad peritoneal, la ecografía intraoperatoria ha sido utilizada y es una buena herramienta en aquellos casos donde persiste la duda de la existencia de metástasis hepáticas (29).

Finalmente el paciente debe ser informado y conocer suficientemente su enfermedad y el tratamiento al cual va a ser sometido; así, luego de haber evaluado en forma personal y en su ámbito familiar los riesgos y los beneficios, debe otorgar su consentimiento en forma libre y autónoma.

Origen de la carcinomatosis peritoneal

Al momento actual, la experiencia permite avalar este tipo de tratamiento para la carcinomatosis peritoneal secundaria a tumores de colon, recto peritoneal, apéndice, estómago, ovario, pseudomixomas y mesoteliomas (30). No está indicada en cáncer de páncreas, vía biliar, recto extraperitoneal, sarcomas y tumores extrabdominales.

Cirugía citorreductora

El objetivo de la cirugía citorreductora es la erradicación de la enfermedad macroscópica, es decir, lograr una resección tipo CC-0-CC-1 (nódulos < 2,5 mm) (tabla 2) o R0-R1 (tabla 3), también utilizada en el consenso de carcinomatosis peritoneal de origen colónico y en otras series en las que se excluyen los tumores de origen colorrectal (10, 31, 32).

Si bien existe opinión mayoritaria en emplear la clasificación propuesta por Sugarbaker (33), CC (Completeness of Cytoreduction) que establece cuatro niveles de citorreducción de acuerdo con el tamaño de la lesión residual (tabla 2), es posible advertir en la literatura otras clasificaciones (tabla 3). Esto es necesario tenerlo en consideración, ya que la disparidad de criterios utilizados dificulta el análisis comparativo de los resultados.

Reafirmando lo ya expresado, se aprecia que el grupo de Verwaal (15) utiliza una clasificación similar a la RR. En ella establece 3 grupos: R1, sin enfermedad residual macroscópica; R2a, enfermedad residual < 2,5 mm y R2b, enfermedad residual => 2,5 mm (15).

Este espectro se amplía si continuamos indagando en la literatura. Así, Piso *et al.* (34) establecieron como límite los 2 mm; De Bree *et al.* (35) y Van der Vange *et al.* (36) < 5mm; Ryu *et al.* (37) y Rufián *et al.* (38) < 1 cm; Chatzigeorgiou *et al.* (39) < 1,5 cm.

Por lo tanto, lograr una citorreducción completa debe ser el principio que guíe al cirujano para alcanzar el objetivo de prolongar la sobrevida de aquellos pacientes en los que se emprendió el tratamiento con un criterio pretendidamente curativo. Para ello se dispone de diferentes procedimientos que pueden emplearse en forma exclusiva o combinada (peritonectomía, electrofulguración, resección visceral), lo que en general demanda entre 5,5 y 12,6 horas de labor (rango entre 5,25 y 16 horas), dependiendo de la extensión y la distribución de la carcinomatosis peritoneal (tabla 4) (14, 15, 17, 22, 25, 29, 40-46).

Tabla 2. Estadificación cc

	PCI	Sobrevida mediana (meses)
Pestieau <i>et al.</i> (23)	<= 10	48
	11 - 20	24
	> 20	12
Glehen <i>et al.</i> (24)	< 13	34,8
	= > 13	14,4
Kecmanovic <i>et al.</i> (25)	<= 13	16,8
	> 13	6,9
Yan <i>et al.</i> (26)	< 20	29
	= > 20	27
Elias <i>et al.</i> (27)	1 - 6	40
	7 - 12	29
	13 - 19	25
	> 19	18
Cavaliere <i>et al.</i> (28)	< 11	23
	11 - 20	16
	> 20	11

Fuente: tomada de Sugarbaker (33)

Tabla 3. Estadificación RR

R0	Resección de toda la lesión macroscópica con márgenes o citología negativa
R1	Resección completa de la lesión macroscópica con márgenes o citología positiva
R2a	Tumor residual mínimo, nódulo(s) <= 0,5 cm
R2b	Tumor residual grande, nódulo(s) > 0,5 y <= 2 cm
R2c	Enfermedad residual extensa, nódulo(s) > 2cm

Fuente: tomada de Esquivel (10)

El procedimiento se realiza con anestesia general, requiriendo de un monitoreo hemodinámico estricto y permanente, debido a los cambios inducidos por la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (aumento del gasto cardíaco, disminución de las resistencias vasculares periféricas, aumento del ritmo cardíaco y del CO₂ espirado) (47-49).

Tabla 4. Duración de la cirugía citorreductora y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal de acuerdo con diversas series

	Mediana (min)	Mínima (min)	Máxima (min)
Ojea Quintana <i>et al.</i> (29)	720	295	930
Gómez Portilla (14)	585	255	960
Verwaal <i>et al.</i> (15)	485	315	765
De Simone <i>et al.</i> (44)	720	480	960
Cavaliere <i>et al.</i> (45)	540	360	720
Pavlov <i>et al.</i> (17)	279	190	500
Eliás <i>et al.</i> (22)	490	220	868
Raspagliese <i>et al.</i> (46)	410	240	660

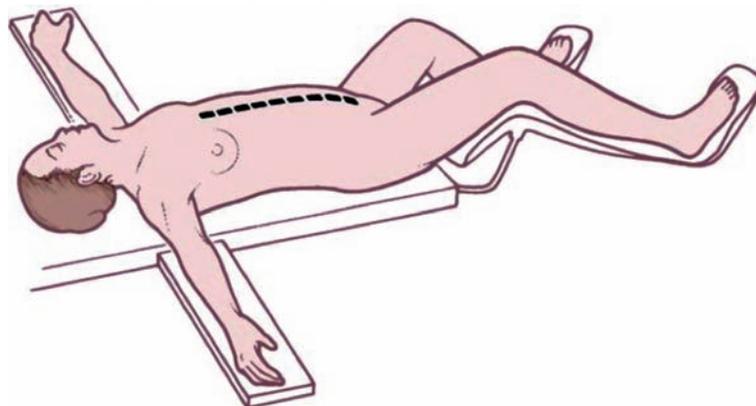
Fuente: elaboración propia

La técnica descrita por Sugarbaker (2, 50, 51) se inicia con el paciente en decúbito dorsal en posición de litotomía modificada (figura 1) (foto 1).

Dado lo prolongado del procedimiento y la amplia exposición visceral que requiere, es necesario asegurar un sistema de calefacción permanente para evitar la hipotermia. Así, también los miembros inferiores deben protegerse en forma adecuada, de manera de evitar complicaciones vinculadas con malas posiciones de estos, responsables de secuelas posteriores.

Para mantener degravitados el estómago y la vejiga, además de permitir el control hemodinámico en el último caso, se requiere la colocación de sonda nasogástrica y vesical previa al inicio del procedimiento.

Figura 1. Posición del paciente para el procedimiento



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

El abordaje se realiza a través de una incisión mediana suprainfraumbilical extendida desde el xifoides (que habitualmente se reseca) hasta el pubis, de forma elíptica y centrada en el ombligo (figura 2). Su resección es aconsejable por

su frecuente compromiso y por constituir un lugar habitual de recidiva. Igual conducta debe adoptarse de existir una incisión previa (52).

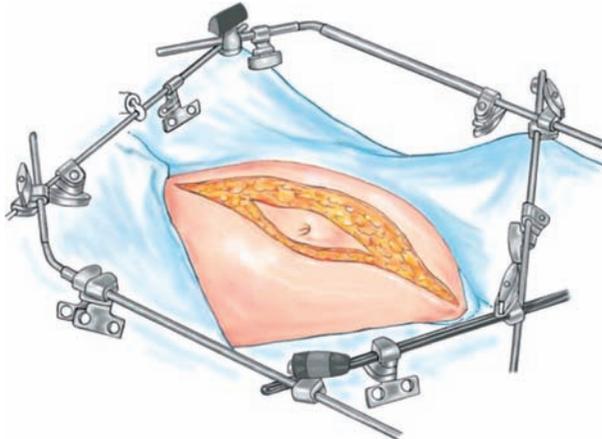
Foto 1. Posición del paciente. Caso: cáncer de ovario 1. Hospital Maciel



Foto tomada por los autores

Lograr una adecuada exposición de toda la cavidad peritoneal es un punto crucial, por lo que el empleo de separadores adecuados (autoportante, autoestático) se impone (figura 2, foto 2).

Figura 2. Incisión y colocación de separadores para lograr una correcta exposición de la cavidad peritoneal



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

Foto 2. Exposición visceral amplia. Caso: cáncer de estómago. Hospital Maciel



Foto tomada por los autores

La peritonectomía se inicia con la resección del peritoneo parietal anterior (53) (foto 3). Esto se logra a través de un plano que se labra entre la pared muscular y el peritoneo por el que se avanza lateralmente hasta la línea axilar anterior, hasta el ligamento falciforme hacia arriba, el que se reseca junto al ligamento redondo que se liga y secciona en su inserción hepática y finalmente se llega hasta el uraco, que constituye el límite inferior. Alcanzados estos límites, el peritoneo se secciona en forma circular (figura 3).

Foto 3. Inicio de la peritonectomía parietal lateral.
Caso: seudomixoma apendicular. Hospital Maciel



Foto tomada por los autores

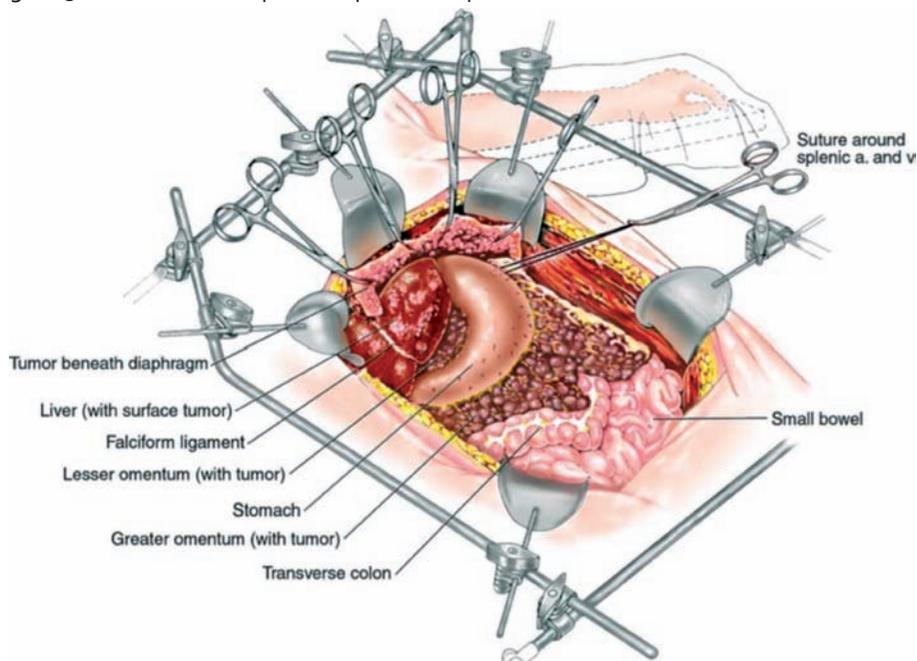
Una vez evaluada la factibilidad de realizar el procedimiento completo se continúa, avanzando cuadrante por cuadrante.

La erradicación de la enfermedad macroscópica se logra a través de dos procedimientos, la resección visceral o peritonectomía, o la electrofulguración.

Para esta última se utiliza un bisturí con punta esférica, debiendo efectuarse el procedimiento en modo de corte y con alto voltaje, lo que produce la destrucción por evaporación de los tejidos. Esto conlleva la producción de cantidades variables de humo, para lo cual es recomendable la utilización de filtros

específicos. Cuando se realiza sobre vísceras huecas, la superficie debe enfriarse inmediatamente con suero para evitar de esta forma las perforaciones (8).

Figura 3. Disección centrípeta del peritoneo parietal anterior

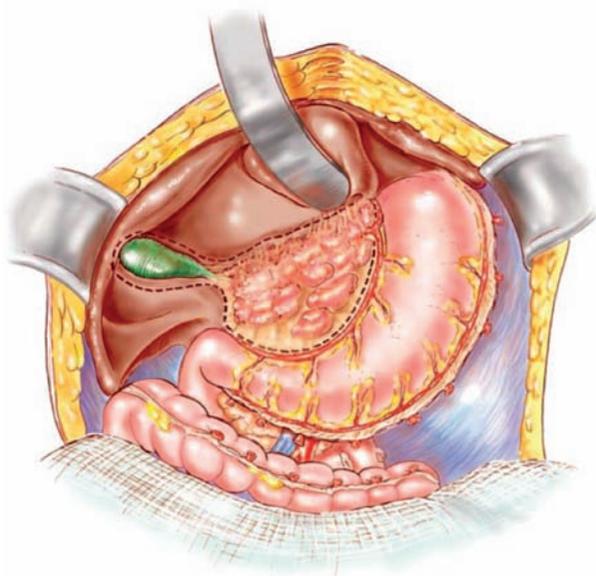


Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

La peritonectomía debe limitarse a los sectores afectados, siendo los epiploones mayor y menor los únicos en los que existe consenso de su resección en forma sistemática por la alta incidencia de carcinomatosis microscópica a su nivel. Sin perjuicio de ello, de la revisión bibliográfica surge que no todos los centros la llevan a cabo, ítem que analizaremos posteriormente (15). De la omentectomía mayor y menor, la menor es la que requiere de una exploración y una técnica meticulosa, debiendo incluir la colecistectomía en forma rutinaria para evitar el riesgo de una colecistitis posoperatoria (figura 4, foto 4).

Como lo expresáramos anteriormente, en este tiempo quirúrgico es imprescindible explorar detenidamente los dos extremos del pedículo hepático: a nivel del hilio, ya que debemos asegurar que la enfermedad no haya progresado hacia el parénquima hepático y haga imposible continuar con el tratamiento pretendidamente curativo; y en su sector distal y posterior, zona frecuentemente comprometida por tumor y difícil abordaje, con riesgos de lesión de vía biliar o vena porta (54).

Figura 4. Omentectomía menor y colecistectomía



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

Foto 4. Detalle de la peritonectomía del epiplón menor y pedículo hepático. Caso: cáncer de estómago. Hospital Maciel



Foto tomada por los autores

La peritonectomía de ambos hipocondrios se comienza desde la línea de sección de la peritonectomía anterior avanzando hacia ambas cúpulas diafragmáticas (foto 5). A izquierda es necesario el descenso del ángulo izquierdo de colon, así como del bazo para lograr una adecuada exposición de la cola del páncreas, la glándula suprarrenal izquierda y la fascia de Gerota (figura 5). La invasión del diafragma obliga a su resección, siempre y cuando no se trate de resecciones extensas que contraindicarían continuar con la peritonectomía. La esplenectomía únicamente debe realizarse si el órgano se encuentra comprometido por el proceso tumoral.

Foto 5. Inicio de la peritonectomía diafragmática.
Caso: cáncer de ovario 2. Hospital Maciel

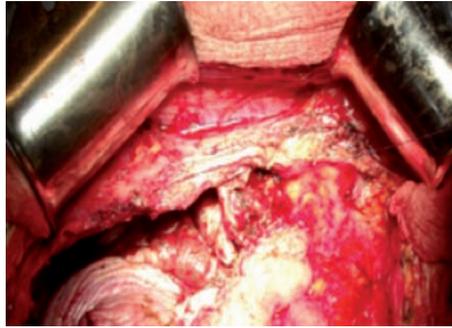
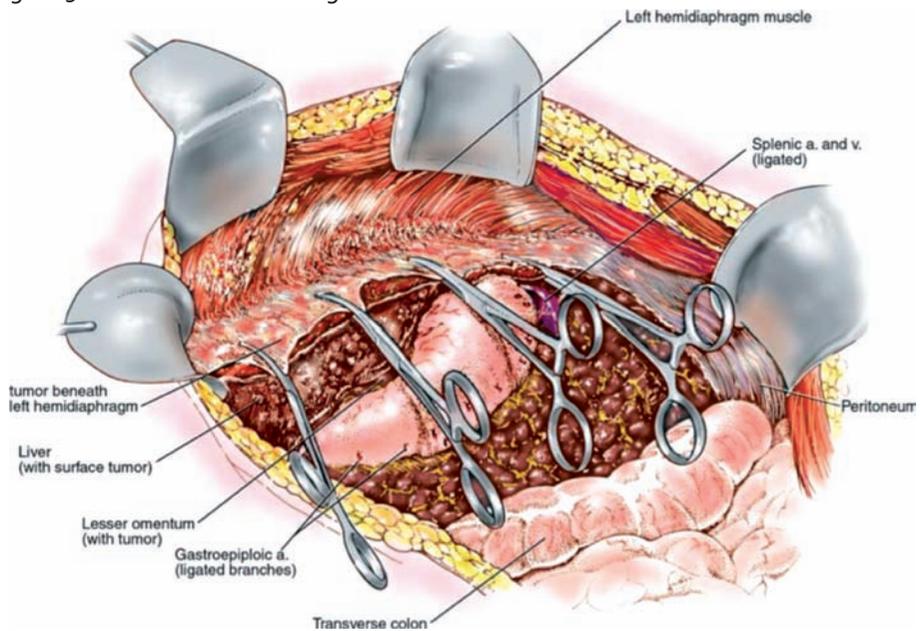


Foto tomada por los autores

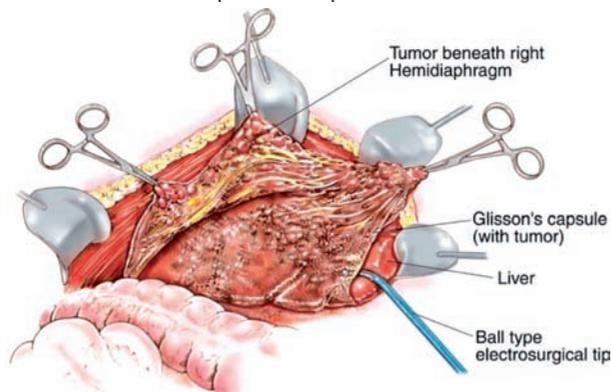
Figura 5. Peritonectomía diafragmática



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

Sobre el hipocondrio derecho es necesario realizar la movilización completa del hígado, exponer y disecar la vena cava suprahepática, retrohepática, y alcanzar la glándula suprarrenal derecha y la fascia de Gerota (figura 6). La presencia de nódulos sobre la superficie hepática se trata mediante electrofulguración.

Figura 6. Procedimiento sobre la superficie hepática



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

En la pelvis es preciso determinar el compromiso visceral. De no existir, se procede a la douglasectomía cuando se comprueba carcinomatosis a su nivel. Cuando el proceso tumoral compromete las vísceras pelvianas, obliga a la histerectomía, a la colpectomía posterior y a la resección anterior del recto en las mujeres, mientras que en el hombre únicamente obliga a la resección de recto. La invasión del trigono vesical contraindica la peritonectomía.

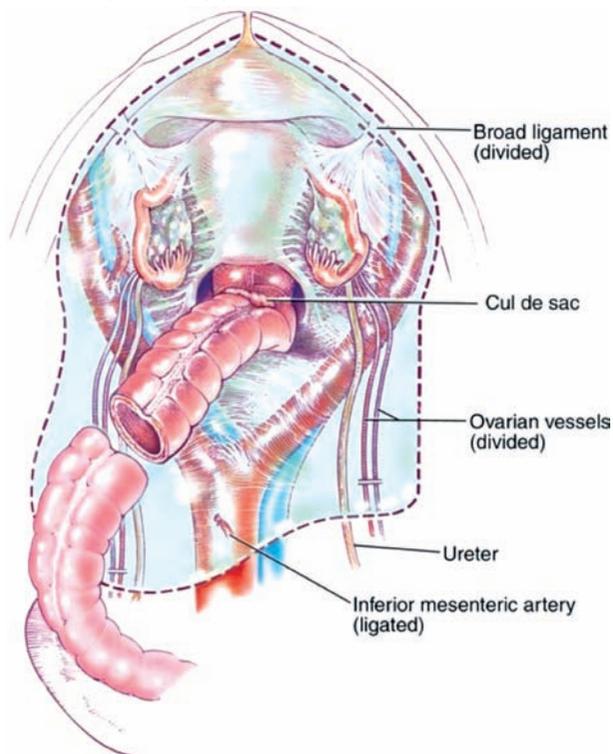
Técnicamente la peritonectomía pelviana continúa hacia abajo la peritonectomía anterior, extendiéndose hasta las caras laterales de la pelvis, llegando sobre el peritoneo parietal posterior hasta la tercera y la cuarta porción de duodeno (figura 7).

En relación con el compromiso de peritoneo visceral, es necesario evaluar la carga tumoral de cada cuadrante de la cavidad peritoneal para poder determinar la zona de mayor complejidad y así comenzar por ella y luego proseguir, cuadrante por cuadrante, tal como se recomienda en esta cirugía.

El intestino delgado y el mesenterio constituyen dos estructuras fundamentales a la hora de decidir el tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal. Su compromiso extenso contraindica el procedimiento, ya que su resección inevitablemente conduciría a un síndrome de intestino corto. Son suficientes 1,5 m a condición de la conservación de parte del estómago y colon. De lo contrario se impone la preservación del 50%, situación que puede ocurrir cuando se realizó una antrectomía y una colectomía total o una gastrectomía total y una colectomía segmentaria.

El procedimiento que se realice sobre el intestino debe decidirse de acuerdo con la clasificación sobre el tipo de compromiso, que incluye cinco categorías (55) (tabla 5). Los procedimientos pueden ir desde la excéresis del nódulo únicamente hasta la resección segmentaria del órgano.

Figura 7. Peritonectomía pelviana y posterior



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

Tabla 5. Clasificación del tipo de compromiso de intestino delgado por carcinomatosis peritoneal

Tipo 1	Nódulos no invasivos
Tipo 2	Nódulos invasivos pequeños en el borde antimesentérico del intestino delgado
Tipo 3	Nódulos invasivos medianos en el borde antimesentérico del intestino delgado
Tipo 4	Nódulos invasivos de cualquier tamaño en la unión del intestino y mesenterio
Tipo 5	Nódulo invasivos grandes

Fuente: Bijelic *et al.* (5,5)

En relación con el colon y sus mesos, lo más frecuente es el compromiso de la gotera parietocólica derecha, lo que obliga a una hemicolectomía derecha. No obstante, especial atención debe prestarse a la exploración de los mesos, ya que, de acuerdo con la extensión de la enfermedad sobre ellos, podrán ser necesarias diferentes modalidades de colectomías.

El estómago o sus pedículos también pueden estar afectados, por lo que podrá requerirse una gastrectomía total o subtotal, que se decidirán según los hallazgos intraoperatorios. Cuando se asocia a una colectomía total y a resección

anterior de recto, debe evaluarse la conservación de la cúpula si no está comprometida o determinar si es pasible de tratarse mediante electrofulguración.

Las resecciones viscerales, las anastomosis y las reconstrucciones del tránsito deben realizarse con posterioridad a la quimioterapia intraperitoneal, criterio sustentado en el concepto de atrapamiento de células tumorales en la línea de sutura, que posteriormente serán las responsables de la recidiva a dicho nivel. El único órgano que queda excluido de regla es la vagina, cuyo cierre se puede efectuar previo a la quimioterapia.

Finalizada la cirugía citorreductora se impone evaluar la radicalidad del procedimiento y de esta forma evaluar la factibilidad de continuar con la quimioterapia intraperitoneal con criterio curativo.

En el trabajo multiinstitucional conducido por Glehen *et al.* (24) con una de las mayores casuísticas, los niveles de citorreducción logrados fueron: CC-0, 271 casos (53,5%); CC-1, 106 (21%); CC-2, 129 (25,5%).

La citorreducción completa alcanzada de acuerdo con los resultados de las diversas publicaciones osciló entre 57% y 100% (tabla 6) (12, 14, 15, 17, 46, 56-59).

Este es un aspecto fundamental, dado que la citorreducción completa implica sobrevidas mayores en relación con los casos en los cuales no se logró, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (50, 60, 61).

Tabla 6. Porcentaje de citorreducción completa alcanzada en diversas publicaciones

Autor	Citorreducción completa (%)
Elias <i>et al.</i> (12)	100
Raspagliesi <i>et al.</i> (46)	100
Pavlov <i>et al.</i> (17)	92,8
Franko <i>et al.</i> (56)	91,9
Reichman <i>et al.</i> (57)	85
Gómez Portilla (14)	83
Verwaal <i>et al.</i> (15)	79,5
Zanon <i>et al.</i> (58)	77
Glehen <i>et al.</i> (24)	74,5
Look <i>et al.</i> (59)	57

Fuente: elaboración propia a partir de los autores citados en la tabla

En relación con las peritonectomías Gómez Portilla (14), en sus 71 pacientes, realizó peritonectomía anterolateral en 100% de los casos, peritonectomía diafragmática derecha, 57,7%; peritonectomía diafragmática izquierda, 50%; peritonectomía pelviana, 83%; peritonectomía parietocólica derecha, 54,9%; peritonectomía parietocólica izquierda, 25,3%. Esto determina un total de 264 peritonectomías.

El número de órganos resecaados de acuerdo con las principales series publicadas osciló entre 1,8 y 3,4 como promedio, con una mediana de 4 y un rango de 0 a 8 por paciente (14, 15).

En referencia al número de anastomosis digestivas, estas variaron entre 1,3 y 2 como promedio con un rango de 0 a 7, con una mediana de 1 y un rango de 0 a 5 (14, 15). Es de destacar que Verwaal *et al.* (15) optaron por no reconstruir el tránsito en forma primaria cuando realizaron resección de recto, hecho que ocurrió en el 96% de los casos en los que confeccionaron una colostomía.

Por su parte, los órganos más frecuentemente resecaados fueron: epiplón mayor, 84,5%; epiplón menor, 67,6%; bazo, 29,5%; vesícula biliar, 63,3%; apéndice cecal, 32,3%; estómago (gastrectomía parcial o total), 9,8%; yeyuno proximal, 5,6%; yeyuno distal, 1,4%; intestino delgado, 45,9%-91,8%; ciego o colon derecho, 21,1%; rerresección ileocólica, 15,4%; colon transversal, 11,2%; colon izquierdo, 7%; sigmoidees o recto, 36,6%-48,9%; útero o anexos (41 mujeres), 36,5%; vejiga o uréter, 9,8%; otras resecciones, 38%. (14, 15, 62).

Cuando fueron necesarias resecciones extensas y se ha debido emplear electrofulguración sobre amplias superficies de la serosa, el comportamiento que adopta el paciente es similar al de un gran quemado. Este es un concepto fundamental a la hora del manejo tanto en el intra como en el posoperatorio, hecho de enorme relevancia que anestesistas e intensivistas deberán tomar en cuenta para llevar adelante una adecuada reposición.

La yeyunostomía de alimentación fue realizada en el 72,9% de los casos tratados por De Simone *et al.* (44) y la yeyunostomía de protección en el 45,8%.

Quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

Esta debe realizarse en forma inmediata a la citorreducción, ya que se ha demostrado que las células tumorales residuales son rápidamente aisladas por el proceso adherencial peritoneal, ya evidente a los treinta minutos. De producirse este, la quimioterapia será totalmente inefectiva, dado que los citostáticos no logran penetrar esta barrera. Precisamente una de las características de los quimioterápicos es su escasa penetración en el peritoneo, que se ha demostrado que no supera los 2 mm, hecho que además condiciona el nivel de citorreducción que se debe obtener para que la quimioterapia sea efectiva (63, 64).

Por su parte, la penetración tiene una relación directa con la presión intra-abdominal, determinando su aumento una mayor difusibilidad del fármaco y por lo tanto, mayor distancia de penetración y efecto citotóxico (65).

Este procedimiento permite lograr altas concentraciones del quimioterápico en la cavidad peritoneal, con bajas concentraciones plasmáticas y en consecuencia un menor número de complicaciones sistémicas. Se ha demostrado que las concentraciones de 5 fluorouracilo y mitomicina C son 100 y 70 veces superiores a la plasmática respectivamente. Lo mismo se demostró para la gemcitabina (66), ya que en general se trata de moléculas grandes e hidrofílicas, hecho

que reduce su absorción a la circulación sistémica, siendo esto posible gracias a la barrera peritoneal-plasmática que le ha valido la denominación de «santuario farmacológico» (44, 67-69).

Por otra parte, estas ventajas descritas de la quimioterapia intraperitoneal afectan escasamente la farmacocinética de los quimioterápicos (70, 71).

En relación con la técnica para efectuarla, algunos autores prefieren la técnica cerrada (35, 37, 39, 46, 56, 58, 72) y otros la abierta (34, 36, 38, 57, 59, 73, 74), habiendo centros que comenzaron utilizando una de ellas, optando por la otra en los últimos casos tratados (29). En nuestra pequeña serie hemos utilizado en forma sistemática la técnica abierta.

Estas preferencias se basan en ventajas y desventajas que a cada una se le atribuyen.

Particularmente para la técnica abierta o del Coliseo, el principal beneficio lo constituye la posibilidad de distribuir uniformemente el citostático y el calor en la cavidad peritoneal, además de impedir lesiones por quemadura de contacto (15, 75, 76) (foto 6).

En cambio, a la técnica cerrada se le atribuyen las siguientes ventajas: menor pérdida de calor y menor riesgo de exposición del personal actuante. Como variante de esta técnica se ha utilizado el dispositivo para la cirugía asistida con la mano en laparoscopia, previo al cierre de la cavidad abdominal con un campo transparente autoadhesivo (77).

Foto 6. Coliseo acondicionado para la quimioterapia hipertérmica.

Caso: cáncer de ovario 2. Hospital Maciel



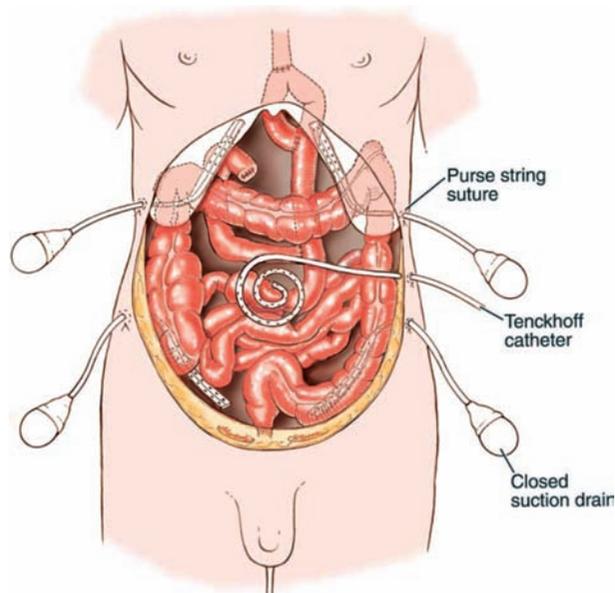
Foto tomada por los autores

A pesar de ello no se ha demostrado que la técnica constituya un factor de pronóstico independiente de la enfermedad, así como tampoco se han comprobado los riegos laborales a ella atribuidos, con base en estudios llevados a cabo en el aire de la sala de operaciones, en los guantes y en la orina de cirujanos y perfusionistas (78-80). Benoit *et al.* (77) no comparten las conclusiones previas, respaldándose en una serie muy pequeña que se reduce a diez casos. Independientemente de esta discusión, es recomendable que el personal actuante

tome todas las medidas de protección necesarias para evitar la exposición directa de los agentes quimioterápicos utilizados en este procedimiento (81).

Una variante a estas dos alternativas es la técnica semiabierta utilizada por De Simone *et al.* y Cattell *et al.* (44, 82), quienes cubren la laparostomía con un campo de nailon, presentando su sector central una abertura que permite colocar la mano al cirujano dentro de la cavidad peritoneal y así distribuir homogéneamente el líquido de perfusión.

Figura 8. Disposición de los catéteres para la realización de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal



Fuente: tomada de Sugarbaker (3)

El dispositivo utilizado para la perfusión de la solución con el quimioterápico es variable, habiendo sido diseñado alguno de ellos en los propios centros asistenciales. Como ejemplo, la bomba de irrigación utilizada por Ojea Quintana *et al.*, construida por el Instituto de Ciencias Básicas del Hospital Italiano de Buenos Aires (29).

Independientemente de la técnica empleada, uno o dos catéteres para la instilación del líquido de perfusión deben ser colocados por vía transparietal, debiendo quedar posicionados en la parte media de la cavidad peritoneal. Otros cuatro catéteres para la aspiración del líquido, dos de ellos en los hipocondrios derecho e izquierdo respectivamente y otros dos en la cavidad pélvica, uno a cada lado (figura 8). Estos últimos en muchas oportunidades no se retiran al finalizar el procedimiento, dado que son utilizados como drenajes peritoneales en el posoperatorio (15).

En relación con el volumen a perfundir se ha propuesto calcularlo de acuerdo con la superficie corporal, utilizando para ello la siguiente regla: 2 l/m² (83). Sin embargo, la revisión de la literatura permite observar que se ha empleado con un amplio rango que varió desde 1 a 6 l (15, 37, 39, 56-58, 72, 73).

Estas variaciones se vinculan a que un mayor volumen determina una mayor penetración del quimioterápico, como ya lo expresáramos previamente. Pero es necesario tener en cuenta que también es capaz de producir un pasaje mayor a la circulación sistémica y por tanto efectos no deseados. El cálculo del volumen según la fórmula anterior evita hacerlo sobre la base de la capacidad abdominal que es sumamente variable y que haría sumamente errática la absorción del quimioterápico (84, 85).

Respecto a las soluciones empleadas, las hipotónicas han sido contraindicadas, pues no tienen buena penetración y sí un alto porcentaje de hemorragia peritoneal posoperatoria y trombocitopenia severa (86).

El procedimiento se inicia con la perfusión de líquido de diálisis isotónico a razón de 1 o 2 litros/minuto, hasta alcanzar una temperatura intraperitoneal de 40°C para luego agregar el quimioterápico (15).

Un aspecto crucial lo constituye el efecto de la quimioterapia intraperitoneal sobre las anastomosis digestivas. Un trabajo experimental llevado a cabo en 78 ratas a las cuales se les realizó anastomosis de colon y que fueron randomizadas en seis grupos.

Tres grupos recibieron 5 fluoracilo intraperitoneal a partir del primer, tercer y séptimo día del posoperatorio respectivamente, siendo la duración de la administración cinco días.

Con los restantes tres se procedió de igual manera, pero se inyectó suero fisiológico.

Los animales fueron sacrificados al 14.º día del posoperatorio.

Hubo cuatro fallas de sutura, tres de ellas en los grupos que recibieron 5 fluorouracilo y una en el control con suero fisiológico. Al comparar el grupo tratamiento con el control de acuerdo con el momento del posoperatorio en que recibieron la inyección intraperitoneal, no hubo diferencias estadísticamente significativas. En cambio, si se compara todo el grupo que recibió 5 fluorouracilo en relación con todos los que recibieron suero fisiológico, sí hubo una diferencia estadísticamente significativa, siendo menor la falla de sutura en el grupo control (87).

Un nuevo trabajo experimental realizado por Graf *et al.* (88) en ratas demostró que la falla de sutura colónica no se incrementó con la dosis de 5 fluorouracilo utilizada.

Posteriormente Graf *et al.* (89), en un estudio llevado a cabo en humanos para determinar la influencia de la quimioterapia intraperitoneal en la cicatrización de las heridas, compararon un grupo de once pacientes que fueron operados de cáncer de colon y luego se les realizó quimioterapia intraperitoneal desde el día uno al seis del posoperatorio con 5 fluorouracilo, más ácido folínico por vía

intravenosa, y otro grupo control de quince que únicamente fueron operados. A ambos se les implantaron prótesis de politetrafluoroetileno a nivel subcutáneo y allí se midió la concentración de hidroxiprolina. Durante la primera semana esta fue menor en el grupo que recibió quimioterapia intraperitoneal en relación con el grupo al que únicamente se le realizó el tratamiento quirúrgico ($0,35 \pm 0,33$ g/cm contra $0,73 \pm 0,37$ g/cm). Sin embargo, en la segunda semana la concentración de hidroxiprolina se multiplicó por seis en el primer grupo y por tres en el segundo. Con ello se demostró que durante la realización de quimioterapia intraperitoneal la concentración de colágeno en las heridas desciende, normalizándose luego de concluido el tratamiento.

Drogas

En referencia a las drogas utilizadas, amplios son el espectro, las asociaciones farmacológicas y la dosis empleada (90). Estas variaciones se observan tanto para el tratamiento de la carcinomatosis de un mismo tipo de tumor primario como para las diversas variedades tumorales (primarias y secundarias) responsables de la enfermedad peritoneal.

La mitomicina C ha sido el quimioterápico de elección para el tratamiento de la carcinomatosis de origen colorrectal a dosis de 15 a 35 mg/m² (15, 91-95). Así quedó establecido en el consenso del 2006 llevado a cabo en Milán (10), aunque en dicho momento se dieron a conocer nuevas experiencias con base en oxaliplatino, que posteriormente se fueron incrementando (24, 83, 96-99).

Específicamente en relación con este último aspecto, Elias *et al.* (22) lo emplearon a dosis de 460 mg/m² en 2 l/m² de solución destrozada. Previamente administraron por vía intravenosa 5 fluorouracilo a dosis de 400 mg/m² y leucovorin 20 mg/m² para potenciar la actividad del oxaliplatino.

Así, también cabe mencionar que dentro de los diversos planes de quimioterapia intraperitoneal, la mitomicina C ha sido empleada en algunas ocasiones asociada al cisplatino (24, 100, 101).

A esto debemos agregar que ambos, mitomicina C y oxaliplatino, constituyen también los fármacos de elección para el tratamiento de la carcinomatosis de origen apendicular, gástrico y pseudomixoma peritoneal (15, 29, 56, 60, 102).

En relación con la dosis recomendada para la mitomicina C, se puede apreciar en la literatura que se adecua al rango establecido (29), existiendo centros que inician la perfusión con una dosis de 17,5 mg/m² y la continúan posteriormente a razón de 8,8 mg/m² (15).

Teniendo en cuenta que su dosis máxima es de 70 mg, hay autores que inician el tratamiento con una dosis de 30 mg en 3 l de líquido de perfusión durante una hora y luego adicionan 10 mg, prosiguiendo con esta concentración durante 40 minutos (56).

Para la carcinomatosis de origen ovárico, la elección es cisplatino, siendo el rango de la dosis empleada muy variable, oscilando entre 25 y 250 mg/m² (29,

34, 42, 45, 57, 103-106). Otras opciones son paclitaxel 60 mg/m² (38, 107), docetaxel 75 mg/m² (35), mitomicina C a dosis de 10 a 12,5 mg/m² (73), doxorubicina 15 mg/m² (108), mitoxantrone (109), carboplatin (110).

El cisplatino también se emplea en mesoteliomas y sarcomas (14) y asociado a la mitomicina C para el pseudomixoma y los mesoteliomas (40, 43, 111). Junto a la doxorubicina, para el mesotelioma (112). La dosis para el cisplatino en el caso del pseudomixoma es de 100 mg/m² y para la mitomicina C 16 mg/m² (44).

El cálculo de la dosis se realiza con base en la superficie corporal, aunque se sabe que no existe una correlación entre esta y la superficie peritoneal, a pesar de lo cual se la emplea, pues constituye un buen predictor del metabolismo de la droga (84, 113).

Hipertermia

La hipertermia definida como aquella temperatura igual o superior a 41°C encuentra su aplicación en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal sobre la base de dos mecanismos fundamentalmente:

- Potenciar el efecto de la quimioterapia a través del mecanismo de quimiosensibilización, aumentando la permeabilidad de la membrana de la célula tumoral y la penetración de la droga, así como sobrepasar la resistencia a la quimioterapia (114-117).
- Producir por sí misma la destrucción específica de las células tumorales en rangos de temperatura que oscilan entre 41°C y 43°C, es decir, tiene un efecto citotóxico.

El mecanismo exacto por el cual se produce este efecto directo no se conoce con precisión, sin embargo se propone que determinaría alteraciones en la reparación del ADN, desnaturalización de las proteínas, inducción de proteínas de shock térmicas, inducción de la apoptosis, inducción de los lisosomas que se hacen más lábiles, alteración de la respiración celular e inhibición de la angiogénesis, entre otros (116, 118).

Pero así también es preciso señalar que es discutida la magnitud de este efecto, ya que se ha comprobado el desarrollo de tolerancia de las células tumorales a la hipertermia (119).

Como se puede apreciar en la revisión de la literatura, no hay un consenso sobre la temperatura ideal para realizar el procedimiento. Sí es claro que el efecto quimiosensibilizador de los citostáticos comienza a temperaturas de 39°C y que temperaturas superiores a los 43°C no agregan beneficios al tratamiento y sí complicaciones vinculadas directamente con el efecto térmico como son las lesiones intestinales (120, 121).

Mantener este rango de temperatura es clave para el logro de los objetivos, ya que por cada grado de temperatura perdido, se pierde la mitad de la ganancia obtenida con la hipertermia (120, 121).

En el consenso del 2006 se propuso como ideal una temperatura que oscile entre 39°C y 42°C (10) y así se aprecia en la literatura también para el tratamiento de la carcinomatosis de origen no colorrectal (24, 29, 36, 38, 39, 44, 58, 122), aunque en algún caso particular se ha llegado a 44°C y 44,5°C (37, 123).

Desde el punto de vista práctico, para lograrlo es recomendable que la temperatura en los catéteres de entrada sea de 45°C y en los de salida 42°C.

Estas propiedades que adiciona la hipertermia han quedado claramente demostradas en el trabajo de Cashin *et al.* (124), un estudio tipo caso control donde compararon la utilización de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal con la quimioterapia normotérmica posoperatoria para la carcinomatosis de origen colónico.

En el estudio se trató a 16 pacientes con quimioterapia hipertérmica intraperitoneal y a 16 con quimioterapia normotérmica posoperatoria. La sobrevida mediana fue de 36,5 meses para el primer grupo, en relación con 23,9 meses para el segundo, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$). Lo mismo ocurrió en relación con la sobrevida libre de enfermedad, que fue de 22,8 meses contra 13 meses, respectivamente ($p = 0,02$). En relación con la morbimortalidad, no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Finalmente, queremos mencionar otras modalidades de quimioterapia intraperitoneal, la posoperatoria precoz y la posoperatoria secuencial, que a pesar de no constituir el motivo de nuestro trabajo, son variantes a tener en cuenta. Ambas se caracterizan por ser normotérmicas.

En relación con la quimioterapia posoperatoria secuencial, nos remitimos a la publicación de Mahteme *et al.* (125), un trabajo tipo de caso control, donde compararon un grupo de dieciocho pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (cuatro sincrónicos y catorce metacrónicos) que recibieron cirugía citoreductora y quimioterapia intraperitoneal y el grupo control constituido por una serie histórica de dieciocho pacientes que recibieron un tratamiento basado en quimioterapia sistémica (diez 5 fluorouracilo, más levamisol y ocho leucovorin).

El tratamiento basado en quimioterapia intraperitoneal comenzó al día siguiente de la cirugía y recibió 5 fluorouracilo a dosis de 550 mg/m² en 500 cc de solución salina al 0,9%. Luego de haber transcurrido una hora del inicio del procedimiento se administró leucovorin intravenoso a dosis de 60 mg/m² para potenciar el efecto del primero. Cada serie tuvo una duración de seis días, separadas por un intervalo de cuatro a seis semanas.

En promedio se realizaron tres series (1-8). En dos casos hubo que cambiar las drogas, ya que un estudio *in vitro* demostró resistencia al 5 fluorouracilo, utilizando en estos casos irinotecan y cisplatino.

La sobrevida demostrada en este trabajo fue superior, con diferencias estadísticamente significativas para el grupo que recibió quimioterapia intraperitoneal

más cirugía citorreductora, siendo de 32 meses (IC 95%: 22,2-62,6 meses), en relación con el grupo control, 14 meses (IC 95%: 5,6-24,9 meses), $p = 0,01$.

La supervivencia a 2 y 5 años para el grupo de cirugía y quimioterapia intraperitoneal fue de 60 y 28 meses, respectivamente. En tanto para el grupo control fue de 10% y 5%.

Es de destacar el papel fundamental de la cirugía en lograr la citorreducción completa, ya que en los once casos donde se pudo lograr una mediana de supervivencia de 34,5 meses (IC 95%: 28,7-75,7 meses), frente a los que no la lograron, que fue de 10 meses (IC 95%: 15,7-70 meses).

Duración de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

De forma similar a lo analizado para los diferentes ítems previos, el tiempo en el cual se realiza la quimioterapia también es variable. Elias *et al.* (83, 97, 122) son partidarios de una quimioterapia de treinta minutos con la condición de aumentar la dosis del quimioterápico y de esta manera reducir el tiempo quirúrgico.

Sin embargo, la literatura es clara en evidenciar que el tiempo empleado por la mayoría de los autores promedia los noventa minutos, alcanzando hasta cien minutos (14, 29, 56). En el consenso de 2006 se planteó un tiempo que oscila entre 60 y 120 minutos para la carcinomatosis de origen colónico (10, 15, 24), al igual que para el pseudomixoma peritoneal (44).

En general estas variaciones se vinculan con la farmacocinética del quimioterápico y su dosis.

Bibliografía

1. Sugarbaker PH. Peritoneum as the first-line of defense in carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2007; 95 (2): 93-96.
2. Piso P, Nissan A. Two decades of multimodality treatment for peritoneal surface malignancies: A tribute to the pioneers of this field. *J Surg Oncol.* 2009; 100 (4): 285-286.
3. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12 (3): 703-727.
4. Sugarbaker PH. Colorectal carcinomatosis: a new oncologic frontier. *Curr Opin Oncol.* 2005; 17 (4): 397-399.
5. Klaver YL, Lemmens VE, Nienhuijs SW, Luyer MD, de Hingh IH. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence, prognosis and treatment options. *World J Gastroenterol.* 2012; 18 (39): 5489-5494.
6. Noguchi M. Peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg.* 1995; 222 (6): 760.
7. González Moreno S. Carcinomatosis peritoneal: ¿dónde estamos? [Internet]. Noviembre de 2006. Disponible en: <www.seoq.org/download.php?fichero=descargas/actividades/...pdf>, última consulta: 18/8/2012.
8. Elias D, Sideris L, Baton O, Lasser P, Pocard M. Tratamiento quirúrgico curativo de las carcinomatosis peritoneales. En: *Enciclopedia Médico Quirúrgica-E-40-085*. París: Elsevier SAS; 2004: 1-9.
9. Al-Shammaa HA, Li Y, Yonemura Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J Gastroenterol.* 2008; 14 (8): 1159-1166.
10. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a Consensus Statement. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (1): 128-133.
11. Chua TC, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimeed K, Fransi S, Zhao J *et al.* Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg.* 2011; 201 (2): 149-156.
12. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, *et al.* Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (5): 681-685.
13. Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (10): 765-777.
14. Gómez Portilla A. Carcinomatosis peritoneal. Diez años aplicando la nueva triple terapia combinada. Experiencia personal. *Cir Esp.* 2007; 82 (6): 346-351.
15. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Sloothen 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 (20): 3737-3743.
16. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006; 203 (6): 878-886.
17. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy

- (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer-12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 (11): 1186-1191.
18. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, Sugarbaker PH. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer.* 1999; 35 (3): 413-419.
 19. Sebbag G, Yan H, Shmookler BM, Chang D, Sugarbaker PH. Results of treatment of 33 patients with peritoneal mesothelioma. *Br J Surg.* 2000; 87 (11): 1587-1593.
 20. Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (10): 1119-1124.
 21. Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12 (3): 755-769.
 22. 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 (5): 781-785.
 23. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (10): 1341-1346.
 24. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M *et al.* Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (16): 3284-3292.
 25. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Sepetkovski AV, Kovacevic PA, Stamenkovic AB. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31 (2): 147-1452.
 26. Yan TD, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for isolated colorectal peritoneal carcinomatosis: experimental therapy or standard of care? *Ann Surg.* 2008; 248 (5): 829-835.
 27. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B *et al.* Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol.* 2010; 28 (1): 63-68.
 28. Cavaliere F, De Simone M, Virzi S, Deraco M, Rossi CR, Garofalo A *et al.* Prognostic factors and oncologic outcome in 146 patients with colorectal peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: Italian multicenter study S.I.T.I.L.O. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37 (2): 148-154.
 29. Ojea Quintana GM, Viaña B, Bonadeo Lasalle F, Lastiri JM, Beguelin Z, Benatti M *et al.* Carcinomatosis peritoneal: resultados quirúrgicos de la cirugía de citorreducción y quimioterapia hipertérmica intraoperatoria. Experiencia preliminar del Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Argent Cirug.* 2008; 95 (3-4): 133-145.
 30. González-Moreno S. Cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria para las neoplasias con diseminación peritoneal: ha llegado el momento. *Cir Esp.* 2005; 78 (6): 341-343.
 31. Shen P, Stewart JH 4th, Levine EA. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: non-colorectal indications. *Curr Probl Cancer.* 2009; 33 (3): 168-193.

32. Teo M. Peritoneal-based malignancies and their treatment. *Ann Acad Med Singapore*. 2010; 39 (1): 54-57.
33. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6 (8): 727-731.
34. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2004; 2: 21.
35. De Bree E, Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulas V, Melissas J *et al*. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res*. 2003; 23 (3C): 3019-3027.
36. Van der Vange N, Van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, Van de Vaart PJ, Ten Bokkel Huinink WW *et al*. Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol*. 2000; 26 (7): 663-668.
37. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG *et al*. Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol*. 2004; 94 (2): 325-332.
38. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Díaz CJ, Rubio MJ, Ortega R *et al*. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2006; 94 (4): 316-324.
39. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K *et al*. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIPHP). *Zentralbl Gynakol*. 2003; 125 (10): 424-429.
40. Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klempnauer J, Piso P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis*. 2005; 20 (2): 155-160.
41. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA *et al*. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11 (2): 178-186.
42. 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 (24): 4560-4567.
43. Deraco M, Baratti D, Inglese MG, Allaria B, Andreola S, Gavazzi C *et al*. Peritonectomy and intraperitoneal hyperthermic perfusion (IHP): a strategy that has confirmed its efficacy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2004; 11 (4): 393-398.
44. De Simone M, Vaira M, Caponi A, Ciaccio B, Fiorentini G, Turrisi G *et al*. Ten years experience in the treatment of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction, peritonectomy and semi-closed hyperthermic antitlastic peritoneal perfusion. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 725-727.
45. Cavaliere F, Giannarelli D, Valle M, Federici O, Liotta G, Perri P *et al*. Peritoneal carcinomatosis from ovarian epithelial primary: combined aggressive treatment. *In Vivo*. 2009; 23 (3): 441-446.
46. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F *et al*. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32 (6): 671-675.

47. Rothfield KP, Crowley K. Anesthesia considerations during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Surg Oncol Clin N Am.* 2012; 21 (4): 533-541.
48. Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P *et al.* Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol.* 2009; 100 (4): 297-301.
49. López-Berlanga JL, De Miguel A, Elvira A. Experiencia en la anestesia y cuidados posoperatorios de 11 casos de peritonectomía y quimioterapia intraperitoneal caliente. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2004; 51(8): 423-428.
50. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg.* 1995; 221 (1): 29-42.
51. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Cancer Treat Res.* 1996; 82: 235-253.
52. Vazquez V de L, Sugarbaker PH. Total anterior parietal peritonectomy. *J Surg Oncol.* 2003; 83 (4): 261-263.
53. Sugarbaker PH. Parietal peritonectomy. *Ann Surg Oncol.* 2012; 19 (4): 1250.
54. Wirtzfeld DA, Rodriguez-Bigas M, Weber T, Petrelli NJ. Disseminated peritoneal adenomucinosis: a critical review. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6 (8): 797-801.
55. Bijelic L, Sugarbaker PH. Cytoreduction of the small bowel surfaces. *J Surg Oncol.* 2008; 97 (2): 176-179.
56. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh III HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010; 116 (16): 3756-3762.
57. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L *et al.* Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 90 (2): 51-56.
58. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg.* 2004; 28 (10): 1040-1045.
59. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14 (1): 35-41.
60. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, Sugiyama K, Fujimura K, Sawa T *et al.* Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. *World J Surg.* 1995; 19 (3): 450-455.
61. Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann Surg* 2006; 243 (2): 212-222.
62. Cascales PA, Gil J, Alarcón CM, Galindo P, Gómez G, Parrilla P. Cirugía del tracto urinario en pacientes con carcinomatosis peritoneal ovárica tratadas con citorreducción y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica. *Cir Esp.* 2012; 90 (3): 162-168.
63. Los G, Mutsaers PH, Lenglet WJ, Baldew GS, McVie JG. Platinum distribution in intraperitoneal tumors after intraperitoneal cisplatin treatment. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1990; 25 (6): 389-394.
64. Los G, Verdegaal EM, Mutsaers PH, McVie JG. Penetration of carboplatin and cisplatin into rat peritoneal tumor nodules after intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1991; 28 (3): 159-165.
65. Barrasa A, Van de Speeten K, Stuartc OA, Sugarbakerc PH, Zappa L. Bases farmacológicas de la quimioterapia perioperatoria en la carcinomatosis peritoneal. *Cir Esp.* 2009; 85 (1): 3-13.

66. Morgan RJ Jr, Synold TW, Xi B, Lim D, Shibata S, Margolin K *et al.* Phase I trial of intraperitoneal gemcitabine in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity. *Clin Cancer Res.* 2007; 13 (4): 1232-1237.
67. Sugarbaker PH, Graves T, DeBriijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE *et al.* Early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant therapy to surgery for peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer: pharmacological studies. *Cancer Res.* 1990; 50 (18): 5790-5794.
68. Katz M, Barone R. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12 (3): 673-688.
69. Torres IL, Litterst CL, Guarino AM. Transport of model compounds across the peritoneal membrane in the rat. *Pharmacology.* 1978; 17 (6): 330-340.
70. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Mohamed F, Sugarbaker PH. Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2003; 52 (2): 108-112.
71. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology.* 1998; 55 (2): 130-138.
72. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29 (4): 315-320.
73. Hadi R, Saunders V, Utkina O, Clingan P, Kam P, Links M *et al.* Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg.* 2006; 76 (3): 156-161.
74. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N *et al.* Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg.* 1999; 84 (1): 60-66.
75. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G *et al.* Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6 (8): 790-796.
76. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *J Nippon Med Sch.* 2000; 67 (1): 5-8.
77. Benoit L, Cheynel N, Ortega-Deballon P, Giacomo GD, Chauffert B, Rat P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (2): 542-546.
78. Guerbet M, Goullé JP, Lubrano J. Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol.* 2007; 33 (5): 623-626.
79. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol.* 2002; 9 (2): 186-191.
80. Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, Meyer T, Korinth G, Angerer J *et al.* Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (10): 1222-1225.
81. González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 619-624.

82. Cattel L, De Simone M, Passera R, Verlengo MC, Delprino L. Pharmacokinetics of cisplatin in semi-closed hyperthermic peritoneal perfusion (HPP) for treatment of peritoneal carcinomatosis. *Anticancer Res.* 2004; 24 (3b): 2041-2045.
83. Elias D, Bonnay M, Puizillou JM, Antoun S, Demirdjian S, El Otmani A *et al.* Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution. *Ann Oncol.* 2002; 13 (2): 267-272.
84. Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2006; 57 (5): 703-708.
85. Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC. Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 1994; 4 (10): 1820-1826.
86. Elias D, El Otmány A, Bonnay M, Paci A, Ducreux M, Antoun S, *et al.* Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology.* 2002; 63 (4): 346-352.
87. Hillan K, Nordlinger B, Ballet F, Puts JP, Infante R. The healing of colonic anastomoses after early intraperitoneal chemotherapy: an experimental study in rats. *J Surg Res.* 1988; 44 (2): 166-171.
88. Graf W, Weiber S, Jiborn H, Pählman L, Glimelius B, Zederfeldt B. The role of nutritional depletion and drug concentration in 5-fluorouracil induced inhibition of colonic healing. *J Surg Res.* 1994; 56 (5): 452-456.
89. Graf W, Ivarsson M, Gerdin B, Hellsing K, Pählman L, Glimelius B. The influence of early postoperative intraperitoneal chemotherapy on human wound healing. *J Surg Res.* 1994; 57 (3): 394-400.
90. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist.* 2005; 10 (2): 112-122.
91. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg.* 2004; 91 (6): 747-754.
92. Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, Young DC, Dumond D, Martin EW Jr. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol.* 1996; 3 (1): 44-50.
93. Esquivel J. Cytoreductive surgery for peritoneal malignancies - development of standards of care for the community. *Surg Oncol Clin N Am.* 2007; 16 (3): 653-666.
94. González-Moreno S. Peritoneal surface oncology: a progress report *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 593-596.
95. Suo T, Mahteme H, Qin XY. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for gastric and colorectal cancer in Mainland China. *World J Gastroenterol.* 2011; 17 (8): 1071-1075.
96. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B *et al.* Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol.* 2004; 15 (10): 1558-1565.
97. Elias D, Pocard M, Goere D. HIPEC with oxaliplatin in the treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Cancer Treat Res.* 2007; 134: 303-318.
98. Elias D, Raynard B, Bonnay M, Pocard M. Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin alone and in combination with intraperitoneal irinotecan: Pharmacologic studies. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 607-613.

99. Gómez Portilla A, Cendoya I, Olabarria I, Martínez de Lecea C, Gómez Martínez de Lecea C, Gil A *et al.* The European contribution to «Sugarbaker's protocol» for the treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009; 101 (2): 97-102.
100. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol.* 2000; 74 (1): 41-44.
101. Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D *et al.* Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10 (5): 508-513.
102. Sayag-Beaujard AC, Francois Y, Glehen O, Sadeghi-Looyeh B, Bienvenu J, Panteix G *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis in patients with digestive cancers with combination of intraperitoneal hyperthermia and mitomycin C. *Bull Cancer.* 2004; 91 (5): E 113-132.
103. 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 (26): 1950-1955.
104. 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 (4): 1001-1007.
105. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S *et al.* Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006; 354 (1): 34-43.
106. Deraco M, Baratti D, Laterza B, Balestra MR, Mingrone E, Macrì A *et al.* Advanced cytoreduction as surgical standard of care and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as promising treatment in epithelial ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2011; 37 (1): 4-9.
107. Markman M, Brady MF, Spirtos NM, Hanjani P, Rubin SC. Phase II trial of intraperitoneal paclitaxel in carcinoma of the ovary, tube and peritoneum: a Gynecologic Oncology Group Study. *J Clin Oncol.* 1998; 16 (8): 2620-2624.
108. Ozols RF, Young RC, Speyer JL, Sugarbaker PH, Greene R, Jenkins J *et al.* Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer. *Cancer Res.* 1982; 42 (10): 4265-4269.
109. Nicoletto MO, Padrini R, Galeotti F, Ferrazzi E, Cartei G, Riddi F *et al.* Pharmacokinetics of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitoxantrone in ovarian cancer. *Cancer Chemother Pharmacol.* 2000; 45 (6): 457-462.
110. Lentz SS, Miller BE, Kucera GL, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy using carboplatin: a phase I analysis in ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 106 (1): 207-210.
111. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN *et al.* Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (3): 405-412.
112. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R *et al.* Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (2): 229-237.
113. Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q. Measurements of peritoneal surface area in man and rat. *Am J Med Sci.* 1988; 295 (5): 453-458.

114. González Bayón L. Justificación y fundamentos de un tratamiento con intención curativa: cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Carcinomatosis peritoneal: ¿Dónde estamos? [Internet]. Noviembre de 2006 [aprox 3 p.]. Disponible en: <www.seoq.org/download.php?fichero=descargas/actividades/...pdf>, última consulta: 14/1/2013.
115. Michalakis J, Georgatos SD, De Bree E, Polioudaki H, Romanos J, Georgoulas V *et al.* Short-term exposure of cancer cells to micromolar doses of paclitaxel, with or without hyperthermia, induces long-term inhibition of cell proliferation and cell death in vitro. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (3): 1220-1228.
116. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003; 12 (3): 689-701.
117. Mohamed F, Marchettini P, Stuart OA, Urano M, Sugarbaker PH. Thermal enhancement of new chemotherapeutic agents at moderate hyperthermia. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10 (4): 463-468.
118. Gómez-Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarria I, Magrach L, Martínez de Lecea C *et al.* Bases y fundamentos del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal. Revisión actual y puesta al día. *Cir Esp.* 2005; 77 (1): 6-17.
119. Lepock JR. How do cells respond to their thermal environment? *Int J Hyperthermia.* 2005; 21 (8): 681-687.
120. Elias D, Detroz B, Debaene B, Damia E, Leclercq B, Rougier P *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology.* 1994; 41 (3): 207-213.
121. Elias DM, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am.* 2001; 10 (4): 915-933.
122. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N *et al.* Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (6): 1818-1824.
123. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K *et al.* Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg.* 1988; 208 (1): 36-41.
124. Cashin PH, Graf W, Nygren P, Mahteme H. Intraoperative hyperthermic versus postoperative normothermic intraperitoneal chemotherapy for colonic peritoneal carcinomatosis: a case-control study. *Ann Oncol.* 2012; 23 (3): 647-652.
125. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pählman L, Glimelius B, Nygren P *et al.* Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: a preliminary study. *Br J Cancer.* 2004; 90 (2): 403-407.

Resultados

DANIEL GONZÁLEZ
LUIS RUSO
LEANDRO TELLES

El análisis de los resultados del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal mediante cirugía citorreductora más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal se sustenta en la vasta literatura referente al tema. En este contexto es preciso señalar que el nivel de evidencia aportado por cada uno de los trabajos es muy variable, siendo los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas escasos (1).

Con tal motivo abordaremos el presente capítulo desde un análisis inicial que incluirá los trabajos con menor nivel de evidencia (observacionales descriptivos) escalando posteriormente hasta aquellos metodológicamente más rigurosos (observacionales analíticos, ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas).

Internación hospitalaria

El análisis de las diferentes series publicadas permite concluir que este procedimiento se asocia en general con una internación prolongada, estrechamente vinculada a las complicaciones posoperatorias.

El período de internación es amplio, oscila entre 7 y 48 días, con una mediana de 21 días, aunque es posible advertir rangos tan extremos como 1 y 300 días (2-18).

Es interesante destacar el aporte de Verwaal *et al.* (14), quienes relacionaron la mediana y rangos de los días de internación con las regiones peritoneales comprometidas. En tal sentido, cuando se trató de 0 a 5 regiones, la mediana fue de 23 días (rango entre 13 y 90 días); sin embargo, cuando se trató de 6 y 7 regiones, la mediana fue de 38 días, con un rango entre 6 y 166 días.

Morbimortalidad y recurrencia

La exeresis peritoneal asociando quimioterapia hipertérmica se vincula con una elevada morbilidad, que oscila entre 17,8% y 74%, usualmente determinados por los efectos tóxicos producidos por el quimioterápico utilizado y la propia cirugía (4, 5, 7, 10-14, 18-33).

A pesar de ello, algunas casuísticas atribuyen la toxicidad de la médula ósea en forma exclusiva a la droga empleada, alcanzando cifras de 14% para las complicaciones grado 3 de la clasificación WHO y 5% de las de grado 4 (14, 18, 34).

Son múltiples el tipo y la gravedad de las complicaciones que se han descrito: fiebre (6%), leucopenia (16%), atelectasia (76%), trombocitopenia (4%), neuropatía (4%), derrame pleural (2%-64%), tromboembolismo pulmonar (0,5-10%), neumopatía aguda (2-16%), edema pulmonar (24%), neumotórax (2,5-5%), obstrucción ureteral (4%), necrosis tubular aguda (6%), infección urinaria (7-9,2%), arritmia (2%), falla cardíaca (12,5%), fístula gastrointestinal (3,5-34%), sepsis (5-8%), abscesos (4-10%), pancreatitis (2-6%), infección por catéter (6%), hemorragia (3-14,5%) y alteraciones psicológicas (10,4%) (4, 5, 11, 14, 18, 22, 23, 26, 31, 35-40).

Dos casos de una excepcional complicación fueron reportados por Bouchereau *et al.* (41), hemoperitoneo a consecuencia de necrosis hepática en pacientes portadoras de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario y mesotelioma, respectivamente; en ambos casos se empleó oxaliplatino como droga en la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

Diversos análisis multivariados han permitido concluir que las complicaciones se vinculan directamente con el estadio de la carcinomatosis ($p = 0,008$), la duración de la cirugía ($p = 0,001$), el número de órganos resecaos ($p = 0,001$), el número de suturas ($p = 0,0078$), la edad < 65 años ($p < 0,002$) y las pérdidas sanguíneas ($p = 0,0001$) (22, 24, 26, 31).

Sobre este último aspecto es posible evidenciar que las pérdidas sanguíneas se relacionan con la extensión de la peritonectomía y la exéresis visceral. La mediana varía entre 0,850-3,9 l (12, 14, 19, 29, 42, 43) con un rango de 0,25 a 30 l (14, 15, 18, 19, 29).

Como consecuencia directa de las complicaciones, muchas de ellas requieren reintervenciones para su resolución, entre 0% y 21% (7, 21-23, 28, 35, 36, 42, 44, 45).

Gómez Portilla *et al.* (46) consideran que la cirugía citorreductora y la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica constituyen el peor escenario posible en la cirugía abdominal en caso de surgir una complicación posoperatoria. Esta afirmación se sustenta en que los pacientes se encuentran desprovistos de los mecanismos locales de defensa (peritoneo parietal y epiplón), estando expuestos a los efectos deletéreos locorregionales y sistémicos que implican las peritonectomías y las resecciones viscerales múltiples, sumados a la hipertermia y los citostáticos, todos factores contribuyentes a una alta morbilidad.

Estos autores consideran al *vacuum pack* la técnica de elección a aplicar en caso de surgir una complicación posoperatoria, ya que cumple con todos los requisitos exigibles al cierre temporal de la cavidad abdominal ideal: garantiza la contención del contenido abdominal, protege las vísceras, asegura la evacuación de los fluidos, evita la contaminación, es fácil y rápido en su ejecución, previene el síndrome compartimental abdominal, preserva y mantiene la integridad de la pared abdominal y es sumamente económico. La utilizaron en 17 casos de 108 citorreducciones con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica de su serie,

requiriendo entre uno y diez procedimientos para lograr el control definitivo de la complicación.

Finalmente, en relación con la mortalidad, también es amplio el rango, desde aquellas series que no reportaron mortalidad hasta las que alcanzaron el 19% (5-7, 10-12, 14-16, 19-24, 26, 27, 31, 35, 42, 45, 47-53), siendo las causas más frecuentes de muerte: shock séptico, falla de sutura de intestino delgado y sepsis, perforación intestinal, aplasia medular, falla respiratoria, falla renal aguda, infección por estafilococo dorado meticilino resistente, tromboembolismo pulmonar, hemorragia cerebral y algunas de causa desconocida (15, 22, 24, 26, 52).

En la serie de Gómez Portilla *et al.* (18) la muerte ocurrió a los 20 días promedio, con un rango entre 7 y 32 días. En seis de ellos la causa de muerte fue la falla multiorgánica y en uno, una muerte súbita. A todos se les realizó autopsia, y reafirmando conceptos anteriores a tres casos, se les encontró perforaciones intestinales y en dos, aplasia medular.

Otro aspecto relevante a tener en cuenta se refiere a la recurrencia de la enfermedad, ya que de acuerdo con diversas series las cifras a uno, dos y tres años oscilan entre 11%, 32% y 41% respectivamente (15, 54).

En forma global, la recurrencia varía entre 47,5% y 73,3% (9, 22). Es de destacar que en la serie de Glehen *et al.* (22), en aquellos casos en los que se había logrado una resección CC-0 o CC-1, la recurrencia fue de 64,2%. De ellas 41,9% fueron peritoneales, en tanto las restantes fueron hepáticas, pulmonares, óseas o encefálicas.

Para el cáncer de ovario Raspagliese *et al.* (9) comunicaron 21% de recidiva a distancia, 63%, locorregional y 26%, ambas localizaciones.

Sobrevida

Desde las primeras series publicadas es claro advertir la superioridad en los resultados logrados con este tratamiento en relación con los casos en que únicamente se aplicaba tratamiento sintomático. Sin embargo, estos buenos resultados resultan de estudios observacionales sin grupo control, por lo que la evidencia que ellos aportan es baja. Por lo tanto, se impone el análisis de aquellas escasas publicaciones que metodológicamente cumplen los criterios necesarios para dilucidar definitivamente este punto.

Los trabajos observacionales descriptivos comunicaron los siguientes resultados para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de diverso origen.

Para el cáncer colorrectal la sobrevida global varió entre 12,8 y 60,1 meses (8, 16, 29, 34, 55-59).

En tanto la sobrevida a un año osciló entre 55% y 97%; dos años entre 31% y 74%; tres años entre 23% y 65%; cuatro años, 49% y cinco años entre 11% y 48% (5, 8, 15, 22, 28, 30, 52, 60-64).

La sobrevida libre de enfermedad a uno, dos y tres años es de 61%, 50% y 50%, respectivamente (15).

Para el cáncer de apéndice la mediana de supervivencia oscila entre 37,6 y 104 meses (16, 47), en tanto la supervivencia a tres años varía entre 60% y 73% (64, 65) y 86% a los cinco años, cuando se logró la citorreducción completa en los tumores adenomucinosos (66).

Para el cáncer gástrico la mediana de supervivencia oscila entre 6,6 y 14,6 meses (67-70) y la supervivencia a uno, tres y cinco años varía entre 48,1% y 80%; 9,8% y 55% y 11% y 33%, respectivamente (69, 71-74).

Para el cáncer de ovario la mediana de supervivencia es de 41 meses, con una mediana que varía entre 22 y 64 meses. La supervivencia a dos años es de 60% (75), a tres años entre 35% y 63% y a cinco años entre 12% y 67% (19, 20, 35, 76) La supervivencia libre de enfermedad osciló entre 10 y 57 meses, siendo a los dos, tres y cinco años de 61,9%, 37,5% y 32,1%, respectivamente (3, 4, 6, 9, 16, 19, 20, 37, 44, 50, 77-82).

Para el pseudomixoma peritoneal la supervivencia global es de 97 meses. A cinco años entre 75% y 97% y diez años entre 36% y 84,6% respectivamente. En tanto la supervivencia libre de enfermedad es al año de 71%, a los tres de 51%, a los cinco años entre 38% y 80% y 70% a los diez años (16, 27, 30, 54, 83).

Para el mesotelioma la mediana de supervivencia oscila entre 26 y 94 meses (16, 23, 25, 84-88). La supervivencia a uno, tres y cinco años es de 77%, 53% y entre 36% y 44%, respectivamente (89).

Para la sarcomatosis, la supervivencia a cinco años reportada por Sugarbaker (89) es de 40%.

Avanzando en la revisión de la literatura, identificamos tres trabajos observacionales analíticos, tipo caso control que comparan la cirugía citoreductora y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, más quimioterapia sistémica posoperatoria, con un grupo control que recibió quimioterapia sistémica con nuevas drogas, para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (90, 91, 92).

Elias *et al.* (90) compararon un grupo de 48 pacientes que recibieron quimioterapia neoadyuvante y luego cirugía citoreductora, más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, más quimioterapia sistémica posoperatoria con el grupo control constituido por 48 pacientes, que recibieron quimioterapia sistémica con base en diversos planes que incluyeron las siguientes drogas: 5 fluorouracilo, irinotecan, oxaliplatino, leucovorin, capecitabine, mitomicina, cetuximab, erlotinib, taxano, raltitrexed, tafluposide.

Es de resaltar que las únicas variables con diferencias estadísticamente significativas en relación con las características de ambos grupos fueron: la edad y el grado de diferenciación tumoral. El análisis determinó una supervivencia a dos años de 65% (IC 95%: 55-74%) para el grupo control y de 81% (IC 95%: 68-90%) para el grupo de cirugía. En tanto a cinco años de supervivencia fue de 13% (IC 95%: 6-26%) y 51% (IC 95%: 36-65%), respectivamente.

Finalmente, la supervivencia global fue de 23,9 meses para el grupo control contra 62,7 meses para el grupo de cirugía ($p < 0,05$).

Franko *et al.* (91) publicaron los resultados del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal que incluyó a 105 pacientes. De estos, a 67 se les realizó cirugía citorreductora, más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, seguida de quimioterapia sistémica posoperatoria. A 38 pacientes del grupo control (que fue seleccionado de un registro multicéntrico) se les realizó únicamente quimioterapia sistémica, recibiendo diversos quimioterápicos, al igual que el grupo que recibió tratamiento quirúrgico (5 fluorouracilo, irinotecan, oxaliplatino, bevacizumab, cetuximab).

Debe destacarse que los grupos no fueron completamente homogéneos, ya que hubo diferencias estadísticamente significativas en relación con la edad media, el porcentaje de carcinomatosis sincrónica y las metástasis hepáticas. También se registraron diferencias en el porcentaje de pacientes que recibió oxaliplatino y bevacizumab o cetuximab. Teniendo en cuenta estos aspectos, la sobrevida global fue de 34,7 meses para los pacientes tratados con cirugía y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal contra 16,8 meses para el grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, $p < 0,001$.

El análisis univariado permitió establecer que la presencia de metástasis hepáticas y la utilización de agentes biológicos (bevacizumab o cetuximab) son las únicas variables que demostraron diferencias estadísticamente significativas en relación con la sobrevida global. El análisis multivariado permitió confirmar que la cirugía citorreductora más la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal es un factor de pronóstico independiente favorable para la sobrevida, a diferencia de las metástasis hepáticas, que demostraron ser un factor pronóstico negativo.

Finalmente, en el trabajo de Chua *et al.* (92) se incluyeron 294 pacientes. A 110 se les realizó cirugía citorreductora más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal seguida de quimioterapia posoperatoria precoz y a 184, que constituyeron el grupo control, se les realizó quimioterapia sistémica.

La sobrevida global fue de 38 meses para el grupo tratamiento en relación con 9 para el control ($p < 0,001$), siendo la sobrevida a un año de 92 meses para el grupo tratamiento y 45 para el grupo control y a los cinco años de 30 y 5 meses, respectivamente.

Por lo tanto, el análisis de estos trabajos demostró el beneficio del tratamiento radical de la carcinomatosis de origen colorrectal en relación con la quimioterapia sistémica, aun la de última generación.

En referencia a las revisiones sistemáticas, siete fueron identificadas en la búsqueda bibliográfica (93-99).

Queremos hacer especial mención a una revisión sistemática llevada a cabo por Yan *et al.* (100) sobre el cáncer gástrico y en la que se incluyeron cuatro ensayos clínicos aleatorizados, pero que comparan gastrectomía oncológica y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en cánceres con invasión serosa local, excluyendo la carcinomatosis diseminada y en el otro brazo gastrectomía oncológica. Si bien el objetivo de los ensayos clínicos aleatorizados es la prevención de la

recidiva del cáncer gástrico, pudieron objetivar que la sobrevida es superior en el grupo tratamiento, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

En relación con el cáncer colorrectal, tres son las revisiones sistemáticas, una de ellas llevada a cabo por Yan *et al.* (93) en el año 2006, otra por Cao *et al.* (94) en el año 2009 y finalmente, la última, por Weber *et al.* (95) en el año 2012. En la primera se incluyeron 13 estudios. De ellos, uno es un ensayo clínico aleatorizado, uno comparativo, pero no randomizado y finalmente once observacionales de series de casos sin grupo control. Debe mencionarse que dos de ellos realizaron en forma exclusiva quimioterapia intraperitoneal posoperatoria precoz sin quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (101, 102).

En tanto, en la revisión de Cao *et al.* (94) se incluyeron 47 trabajos. Al igual que la revisión anterior, únicamente incluye el ensayo clínico aleatorizado de Verwaal *et al.* (14). Es preciso decir que de los restantes, nueve utilizaron la quimioterapia posoperatoria precoz o intraoperatoria normotérmica (62, 64, 101-107).

Weber *et al.* (95) analizaron la sobrevida en 21 trabajos y al igual que las revisiones anteriores, el único ensayo clínico aleatorizado es el de Verwaal *et al.* (14).

Con estas precisiones y con una mediana de entre 10 y 113 meses de seguimiento, la mediana de sobrevida fue de entre 12 y 60,1 meses.

En tanto la sobrevida a un año varió entre 55% y 100%; dos años, 31-100%; tres años, 23-100%; cuatro años, 16-100%; cinco años, 11-100%, respectivamente.

Cuando la citorreducción fue completa CCo, la mediana de sobrevida fue 28-60 meses. En tanto la sobrevida en los casos en que se logró la citorreducción completa a uno, dos, tres y cinco años osciló entre 77-94%, 54-73%, 42-56% y 22-49%, respectivamente.

Dos son las revisiones sistemáticas en relación con el tratamiento del cáncer de ovario y la recidiva. Una de ellas, de Bijelic *et al.* (96), del 2007 y otra, de Chua *et al.* (97), del 2009. Bijelic *et al.* (96) incluyeron 14 trabajos, destacando que únicamente uno de ellos compara un grupo experimental y otro control tomando dos series históricas (50), mientras que los restantes se tratan de estudios retrospectivos de serie de casos. En tanto Chua *et al.* (97) incluyeron 19 trabajos. De ellos, cuatro son comparativos no randomizados (6, 50, 77, 81) y los restantes son estudios observacionales de tipo descriptivo. Con una mediana de seguimiento entre 13,7 y 60 meses, la sobrevida global osciló entre 21,9 meses y 64 meses, siendo entre 26 y 66 meses cuando se logró la resección completa. La sobrevida libre de enfermedad osciló entre 10 y 26 meses (4, 6, 7, 9, 35-37, 44, 45).

La sobrevida a dos, tres y cinco años osciló entre 60-71%; 20-63%; 12-63,4%, respectivamente (6, 36, 45, 50). Esta se encuentra directamente vinculada al grado de citorreducción obtenida; de tal forma que cuando esta fue completa, la mediana de sobrevida fue de 55,8 meses en relación con ocho meses para casos con tumor remanente ($p = 0,037$).

Muy similar a las anteriores desde el punto de vista del tipo de trabajos seleccionados es la revisión de Yan *et al.* (98) sobre pseudomixoma peritoneal, en la que se identificaron diez trabajos, siendo todos ellos observacionales y sin grupo control, por lo que fueron catalogados por los autores con un nivel de evidencia cuatro. Tres de ellos asociaron quimioterapia intraperitoneal posoperatoria precoz a la citorreducción y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (10, 51, 108) y solamente uno fue sometido a quimioterapia intraperitoneal posoperatoria precoz luego de la cirugía citorréductora (32).

Con una mediana de seguimiento de entre 22 y 52 meses, la sobrevida osciló entre 51 y 156 meses (51, 108); siendo a uno, dos, tres, cinco y diez años variable entre 80% y 100%; 76% y 96%; 59% y 96%; 52% y 96%; y 55% respectivamente (27, 38, 51, 108, 109).

Yan *et al.* (99), en su revisión sistemática para mesotelioma peritoneal, identificaron siete trabajos observacionales, prospectivos y sin grupo control calificados con un nivel de evidencia 4 por los autores. La mediana de sobrevida osciló entre 34 y 92 meses y a uno, dos, tres, cinco y siete años de 60-88%; 60-77%; 43-65%; 29-59% y 33-39%, respectivamente (13, 23, 25, 86).

Finalmente, los trabajos de mayor nivel de evidencia son dos ensayos clínicos aleatorizados, uno de ellos referido al tratamiento de la carcinomatosis de origen colorrectal y el otro, gástrico.

El grupo holandés de Verwaal en 2003 comunicó sus resultados con cirugía citorréductora más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal contra quimioterapia sistémica y cirugía paliativa para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (14). Ciento cinco pacientes fueron incluidos en el estudio, habiéndose realizado la randomización en dos brazos: tratamiento estándar y experimental mediante un sistema computarizado centralizado y estratificados de acuerdo con su forma de presentación: sincrónica o metacrónica, y la topografía del tumor: colon, recto o apéndice cecal. En este trabajo existen diversos puntos a considerar desde el punto metodológico. En primer lugar, no hay información sobre la forma de generación de la secuencia, a pesar de lo cual los grupos fueron comparables, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos en relación con las características de los pacientes y de los tumores.

No hubo cegamiento de los participantes ni del personal, ya que el grupo control inició quimioterapia sistémica luego de la randomización (a excepción de los casos que se presentaron con una oclusión intestinal, a los que se les realizó cirugía paliativa) y el grupo experimental fue operado. No se especifica si hubo cegamiento de los evaluadores.

Se randomizaron los 105 pacientes en dos grupos: 51 para el brazo control y 54 para el experimental. Del grupo control, siete no iniciaron el tratamiento, cinco de ellos revocaron su consentimiento y en dos se produjo una rápida evolución de la enfermedad con deterioro general, hecho que no permitió la realización de quimioterapia sistémica.

De los 44 pacientes que iniciaron el tratamiento de quimioterapia sistémica, 38 lo hicieron con el plan de 5 fluorouracilo más leucovorin, en tanto 8 lo hicieron con irinotecan.

De los 38 que comenzaron el tratamiento con 5 fluorouracilo más leucovorin, 21 lo completaron, en tanto 14 debieron suspenderlo. Doce por progresión de la enfermedad y dos por la toxicidad vinculada a la quimioterapia. Al momento de la presentación del estudio, tres de ellos aún continuaban el tratamiento. De los seis que recibieron irinotecan, dos completaron el tratamiento.

En relación con el brazo experimental, cinco no fueron tratados (uno por rápida progresión de la enfermedad y muerte; dos porque desarrollaron metástasis pulmonares y hepáticas, por lo que fueron excluidos y recibieron quimioterapia sistémica paliativa; uno porque era portador de un cáncer primario de pulmón y falleció rápidamente; y finalmente uno porque revocó su consentimiento). Un paciente se perdió luego de siete meses de seguimiento.

Si bien el protocolo de investigación no se encuentra disponible, la publicación incluye el resultado primario, así como los resultados de factores de riesgo preespecificados para el grupo experimental.

El resultado primario fue la sobrevida, definiéndola como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa.

En el grupo experimental se analizaron los siguientes factores de riesgo: carcinomatosis primaria o como recidiva; topografía del tumor primario (apéndice, colon o recto); número de regiones comprometidas (< 5 o > 5), nivel de citorreducción lograda (R1, R2a, R2b).

Teniendo en cuenta estos aspectos y con un seguimiento de 21,6 meses, 20 de los 44 pacientes de grupo de tratamiento estándar y 30 de los 49 del experimental sobrevivían a ese momento. La mediana de sobrevida para el grupo de tratamiento estándar fue de 12,6 meses en relación con el grupo tratamiento, que fue de 22,4 meses, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,032$).

Además, este estudio permitió identificar factores que se relacionan estrechamente con la sobrevida, entre ellos el número de regiones comprometidas. En este sentido, la sobrevida tiene una mediana de 29 meses cuando se trata de 0 a 5 en relación con 5,4 meses de mediana cuando son seis o siete las regiones afectadas ($p < 0,0001$).

En el mismo sentido, para el residuo tumoral, R1 (1 fallecido de 18), R2a (14 fallecidos de 21) y R2b (7 fallecidos de 10), siendo la mediana de sobrevida para estos dos últimos grupos de 20 y 5 meses, respectivamente ($p < 0,0001$).

Es de destacar que este mismo grupo comunicó en un nuevo trabajo los resultados a partir de un seguimiento de 94 meses de mediana (72 y 115 meses) de la serie. En este caso, la sobrevida fue de 12,6 meses para el grupo de tratamiento estándar contra 22,2 para el experimental ($p = 0,020$), siendo la sobrevida libre de enfermedad de 7,7 meses y 12,6 meses respectivamente ($p = 0,028$) (110).

Por su parte, la sobrevida a cinco años de los pacientes a los cuales se logró una resección R1 fue de 45%.

Finalmente, Yang *et al.* (111) realizaron un ensayo clínico aleatorizado, comparando el resultado de la cirugía citorreductora y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal más quimioterapia adyuvante para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico y un grupo control que recibió cirugía citorreductora más quimioterapia adyuvante.

Sesenta y ocho pacientes fueron incluidos en el trabajo, habiéndose randomizado en dos grupos: experimental y control, mediante un generador de números aleatorios por ordenador, por lo que los investigadores no podían prever la asignación.

Ambos brazos fueron comparables, no habiendo diferencias estadísticamente significativas entre ellos.

Hubo cegamiento de los participantes, ya que ambos grupos fueron sometidos a cirugía, agregándose la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal a uno de ellos, hecho no objetivable por el paciente. Sin embargo, no hubo cegamiento del personal, ya que el grupo de investigadores estuvo encabezado por el investigador principal, jefe del equipo quirúrgico.

No se especifica si hubo cegamiento de los evaluadores.

La publicación incluye los resultados primarios, secundarios, así como los resultados de factores de riesgo preespecificados.

El resultado primario fue la sobrevida, definiéndola como el tiempo transcurrido desde la randomización hasta la muerte por cualquier causa.

Con estas consideraciones y con una mediana de seguimiento de 32 meses (7,5 a 83,5 meses), la sobrevida fue de 2,9% para el grupo control y de 14,7% para el grupo experimental.

La mediana de sobrevida fue de 6,5 meses (4,8 a 8,2 meses) para el grupo control contra 11 meses (10,9 a 11,9 meses) para el grupo experimental ($p = 0,046$).

La sobrevida a uno, dos y tres años fue de 29,4%, 5,9% y 0% para el grupo control y de 41,2%, 14,7% y 5,9% para el grupo experimental.

Calidad de vida

La calidad de vida alcanzada por los pacientes sometidos a este tratamiento constituye un aspecto imprescindible, ya que no tendría sentido lograr mayores sobrevidas a expensas de una mala calidad de vida.

En este sentido se ha establecido que en forma inicial la calidad de vida decrece, aunque en el plazo de tres a seis meses del tratamiento se llega a un nivel comparable con la población normal. Luego de un año, 74% de los pacientes retoman más del 50% de sus actividades normales. Se demostró con un seguimiento a largo plazo (tres años) que el 90% de los pacientes tienen mínimas limitaciones para las tareas habituales (112-116). Sin embargo, 24% de los pacientes presentan síntomas depresivos luego de un año del procedimiento, así como dificultad para su inserción social (117, 118).

Asimismo, existe evidencia que demuestra que los resultados dependen del efecto volumen y el efecto centro. En relación con el volumen los resultados, se optimizan luego de haber alcanzado los 130 procedimientos o una experiencia mayor a siete años. Así, también la experiencia del centro en el cual se desarrolla el procedimiento constituye un factor pronóstico independiente de los resultados alcanzados. Todo esto confirma la necesaria curva de aprendizaje que implica el dominio de esta técnica (16, 119-124).

Gómez Portilla afirma, a la luz de los resultados del tratamiento radical de esta enfermedad, que:

hoy día no debería negarse a ningún paciente con esta enfermedad poder ser tratado mediante la opción terapéutica, que mejores resultados ha mostrado hasta el momento, si cumple criterios para ello. Por todo ello, desde luego ya no es éticamente aceptable privar de esta opción a pacientes potencialmente curables, y puede que en el futuro implique responsabilidades legales (125).

Consideraciones finales

A modo de síntesis podemos decir que la cirugía citorreductora más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal es un procedimiento indicado en pacientes portadores de carcinomatosis peritoneal secundaria a cánceres de colon, recto peritoneal, apéndice, estómago, ovario, pseudomixomas y primarios de peritoneo, con un buen estado general, a condición de que la enfermedad se encuentre confinada a la cavidad abdominal; es decir, sin enfermedad sistémica y cuya extensión locorregional no supere un índice de carcinomatosis peritoneal de 20.

Bibliografía

1. Sano T. Is peritoneal carcinomatosis an incurable disease or controllable locoregional condition? Challenge of surgeons with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31 (12): 571-572.
2. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009; 249 (6): 900-907.
3. Reichman TW, Cracchiolo B, Sama J, Bryan M, Harrison J, Pliner L *et al.* Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic chemoperfusion for advanced ovarian carcinoma. *J Surg Oncol.* 2005; 90 (2): 51-56.
4. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Díaz CJ, Rubio MJ, Ortega R *et al.* Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol.* 2006; 94 (4): 316-324.
5. Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11 (2): 178-186.
6. Zanon C, Clara R, Chiappino I, Bortolini M, Cornaglia S, Simone P *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for recurrent peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg.* 2004; 28 (10): 1040-1045.
7. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB. Cytoreductive surgery for ovarian cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2003; 29 (4): 315-320.
8. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg.* 2004; 91 (6): 747-754.
9. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F *et al.* Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 671-675.
10. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt ChE, Gushchin V, Esquivel J *et al.* Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (5): 635-644.
11. Hadi R, Saunders V, Utkina O, Clingan P, Kam P, Links M *et al.* Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg.* 2006; 76 (3): 156-161.
12. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FAN. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei—a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (2): 186-190.
13. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN *et al.* Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (3): 405-412.
14. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen 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 (20): 3737-3743.

15. 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 (5): 781-785.
16. Chua TC, Liau W, Saxena A, Al-Mohaimed K, Fransi S, Zhao J *et al.* Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg.* 2011; 201 (2): 149-156.
17. Ojea Quintana GM, Viaña B, Bonadeo Lasalle F, Lastiri JM, Beguelin Z, Benatti M *et al.* Carcinomatosis peritoneal: resultados quirúrgicos de la cirugía de citorreducción y quimioterapia hipertérmica intraoperatoria. Experiencia preliminar del Hospital Italiano de Buenos Aires. *Rev Argent Cirug.* 2008; 95 (3-4): 133-145.
18. Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarria I, Martínez de Lecea C, Magrach L *et al.* Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig.* 2005; 97 (10): 716-737.
19. Pavlov MJ, Kovacevic PA, Ceranic MS, Stamenkovic AB, Ivanovic AM, Kecmanovic DM. Cytoreductive surgery and modified heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for advanced and recurrent ovarian cancer - 12-year single center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 (11): 1186-1191.
20. Cavaliere F, Giannarelli D, Valle M, Federici O, Liotta G, Perri P *et al.* Peritoneal carcinomatosis from ovarian epithelial primary: combined aggressive treatment. *In Vivo.* 2009; 23 (3): 441-446.
21. Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Follow-up of patients treated by cytoreduction and chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30 (3): 280-285.
22. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M *et al.* Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol.* 2004; 22 (16): 3284-3292.
23. 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 (24): 4560-4567.
24. Stewart JH 4th, Shen P, Levine EA. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (10): 765-777.
25. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R *et al.* Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (2): 229-237.
26. Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N *et al.* Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (6): 1818-1824.
27. 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 (4): 393-398.
28. Pilati P, Mocellin S, Rossi CR, Foletto M, Campana L, Nitti D *et al.* Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for

- peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2003; 10 (5): 508-513.
29. Kecmanovic DM, Pavlov MJ, Ceranic MS, Sepetkovski AV, Kovacevic PA, Stamenkovic AB. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer by cytoreductive surgery and hyperthermic perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31 (2): 147-152.
 30. De Simone M, Vaira M, Caponi A, Ciaccio B, Fiorentini G, Turrisi G *et al*. Ten years experience in the treatment of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction, peritonectomy and semi-closed hyperthermic antituberculous peritoneal perfusion. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 725-727.
 31. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G *et al*. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999; 6 (8): 790-796.
 32. Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah AM, McGregor GI. Morbidity and mortality associated with intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg*. 2002; 183 (5): 529-532.
 33. Kusamura S, Younan R, Baratti D, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C *et al*. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Cancer*. 2006; 106 (5): 1144-1153.
 34. Vaira M, Cioppa T, D'Amico S, de Marco G, D'Alessandro M, Fiorentini G *et al*. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colonic cancer by cytoreduction, peritonectomy and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). Experience of ten years. *In Vivo*. 2010; 24 (1): 79-84.
 35. Piso P, Dahlke MH, Loss M, Schlitt HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *World J Surg Oncol*. 2004; 2: 21.
 36. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N *et al*. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg*. 1999; 84 (1): 60-66.
 37. Chatzigeorgiou K, Economou S, Chrysafis G, Dimasis A, Zafiriou G, Setzis K *et al*. Treatment of recurrent epithelial ovarian cancer with secondary cytoreduction and continuous intraoperative intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (CIRP). *Zentralbl Gynakol*. 2003; 125 (10): 424-429.
 38. Stewart JH 4th, Shen P, Russell GB, Bradley RF, Hundley JC, Loggie BL *et al*. Appendiceal neoplasms with peritoneal dissemination: outcomes after cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13 (5): 624-634.
 39. Chen MY, Chiles C, Loggie BW, Choplin RH, Perini MA, Fleming RA. Thoracic complications in patients undergoing intraperitoneal heated chemotherapy with mitomycin following cytoreductive surgery. *J Surg Oncol*. 1997; 66 (1): 19-23.
 40. La Manna G, Virzi S, Deraco M, Capelli I, Accorsi A, Dalmastrì V *et al*. Tubular dysfunction after peritonectomy and chemohyperthermic treatment with cisplatin. *In Vivo*. 2006; 20 (6A): 703-706.
 41. Bouchereau M, Gervais MK, Sideris L, Loriot MH, Ahern SP, Dubé P. Hepatic necrosis and hemorrhage following hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin: A review of two cases. *J Gastrointest Oncol*. 2011; 2 (2): 113-116.
 42. Güner Z, Schmidt U, Dahlke MH, Schlitt HJ, Klempnauer J, Piso P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Int J Colorectal Dis*. 2005; 20 (2): 155-160.

43. Khan AB, Al Suhaibani Y, Al Mohaimed K, Morris DL. Application of advanced multi-modality care to pseudomyxoma peritonei patient: report of first patient treated at a tertiary center. *Indian J Surg Oncol.* 2010; 1 (3): 270-273.
44. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. *Int J Gynecol Cancer.* 2004; 14 (1): 35-41.
45. De Bree E, Romanos J, Michalakis J, Relakis K, Georgoulis V, Melissas J *et al.* Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with docetaxel as second-line treatment for peritoneal carcinomatosis of gynaecological origin. *Anticancer Res.* 2003; 23 (3C): 3019-3027.
46. Gómez Portilla A, Cendoya Ansola I, Olavaria Muñoz I, Martínez de Lecea Hervías C. Vacuum pack como técnica de elección en el síndrome compartimental abdominal, incluso tras cirugía citoreductora y quimiohipertermia. *Cir Esp.* 2007; 82 (2): 132-133.
47. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: a new standard of care for appendiceal mucinous tumors with peritoneal dissemination. *Clin Colon Rectal Surg.* 2005; 18 (3): 204-214.
48. Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra MR, Deraco M. Early and long-term post-operative management following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2 (1): 36-43.
49. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Schlitt HJ, Piso P. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Surg Oncol.* 2009; 100 (4): 306-310.
50. Ryu KS, Kim JH, Ko HS, Kim JW, Ahn WS, Park YG *et al.* Effects of intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Gynecol Oncol.* 2004; 94 (2): 325-332.
51. Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg.* 2006; 93 (10): 1270-1276.
52. Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA. Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2005; 12 (1): 65-71.
53. Van der Vange N, van Goethem AR, Zoetmulder FA, Kaag MM, van de Vaart PJ, ten Bokkel Huinink WW *et al.* Extensive cytoreductive surgery combined with intra-operative intraperitoneal perfusion with cisplatin under hyperthermic conditions (OVHIPEC) in patients with recurrent ovarian cancer: a feasibility pilot. *Eur J Surg Oncol.* 2000; 26 (7): 663-668.
54. Chua TC, Yan TD, Smigielski ME, Zhu KJ, Ng KM, Zhao J *et al.* Long-term survival in patients with pseudomyxoma peritonei treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: 10 years of experience from a single institution. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16 (7): 1903-1911.
55. Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquie D, Ciuchendea R *et al.* Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Gastroenterol Clin Biol.* 2006; 30 (10): 1200-1204.
56. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B *et al.* Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases. *Ann Surg.* 2007; 245 (4): 597-603.
57. Bretcha-Boix P, Farré-Alegre J, Sureda M, Dussan C, Pérez Ruixo JJ, Brugarolas Masllorens A. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colonic origin: outcomes after 7 years' experience of a new centre for peritoneal surface malignancies. *Clin Transl Oncol.* 2010; 12 (6): 437-442.

58. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15 (2): 535-541.
59. Verwaal VJ, van Tinteren H, van Ruth S, Zoetmulder FA. Predicting the survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin treated by aggressive cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Br J Surg.* 2004; 91 (6): 739-746.
60. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW *et al.* Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer.* 2001; 37 (8): 979-984.
61. Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (10): 1119-1124.
62. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of 10 prognostic factors in 70 patients having complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *Am J Coll Surg.* 2006; 203 (6): 878-886.
63. Zanon C, Bortolini M, Chiappino I, Simone P, Bruno F, Gaglia P *et al.* Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of advanced colon cancer. *World J Surg.* 2006; 30 (11): 2025-2032.
64. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 1995; 221 (2): 124-132.
65. Omohwo C, Nieroda CA, Studeman KD, Thieme H, Kostuik P, Ross AS *et al.* Complete cytoreduction offers longterm survival in patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal tumors of unfavorable histology. *J Am Coll Surg.* 2009; 209 (3): 308-312.
66. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 1999; 6 (8): 727-731.
67. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B *et al.* Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: a single western center experience. *Eur J Surg Oncol.* 2008; 34 (11): 1246-1252.
68. Noh SH, Son BH, Min JS. Treatment of gastric cancer with peritoneal metastasis. *J Korean Surg Soc.* 1995; 49: 77-83.
69. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama K *et al.* Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surgery.* 1996; 119 (4): 437-444.
70. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg.* 2004; 139 (1): 20-26.
71. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Konno C *et al.* Positive results of combined therapy of surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion for far-advanced gastric cancer. *Ann Surg* 1989; 212 (5): 592-596.
72. Yonemura Y, Ninomiya I, Kaji M, Sugiyama K, Fujimura K, Sawa T *et al.* Prophylaxis with intraoperative chemohyperthermia against peritoneal recurrence of serosal invasion-positive gastric cancer. *World J Surg* 1995; 19 (3): 450-455.

73. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K *et al.* Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg.* 1991; 15 (4): 530-536.
74. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical Pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology.* 2000; 58 (2): 96-107.
75. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP *et al.* Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007; 105 (1): 90-96.
76. Deraco M, Kusamura S, Virzì S, Puccio F, Macrì A, Famulari C, *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol.* 2011; 122 (2): 215-220.
77. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M *et al.* Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer.* 2008; 113 (2): 315-325.
78. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F *et al.* Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg.* 2007; 31 (9): 1813-1820.
79. Fagotti A, Paris I, Grimolizzi F, Fanfani F, Vizzielli G, Naldini A *et al.* Secondary cytoreduction plus oxaliplatin-based HIPEC in platinum-sensitive recurrent ovarian cancer patients: a pilot study. *Gynecol Oncol.* 2009; 113 (3): 335-340.
80. 80. Guardiola E, Delroex D, Heyd B, Combe M, Lorgis V, Demarchi M *et al.* Intra-operative intra-peritoneal chemotherapy with cisplatin in patients with peritoneal carcinomatosis of ovarian cancer. *World J Surg Oncol.* 2009; 7: 14.
81. 81. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY *et al.* Treatment of ovarian cancer with paclitaxel - or carboplatin-based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol.* 2007; 106 (1): 193-200.
82. Gori J, Castaño R, Toziano M, Häbich D, Staringer J, De Quirós DG *et al.* Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005; 15 (2): 233-239.
83. Vaira M, Cioppa T, De Marco G, Bing C, D'Amico S, D'Alessandro M *et al.* Management of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction+HIPEC (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy): results analysis of a twelve-year experience. *In Vivo.* 2009; 23 (4): 639-644.
84. Sugarbaker PH, Yan TD, Stuart OA, Yoo D. Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2006; 32 (6): 686-691.
85. Park BJ, Alexander HR, Libutti SK, Wu P, Royalty D, Kranda KC, *et al.* Treatment of primary peritoneal mesothelioma by continuous hyperthermic peritoneal perfusion (CHPP). *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (6): 582-590.
86. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russel GB, Geisinger KR, Levine EA. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg.* 2001; 67 (10): 999-1003.
87. Kerrigan SA, Turnir RT, Clement PB, Young RH, Churg A. Diffuse malignant epithelial mesotheliomas of the peritoneum in women: A clinicopathologic study of 25 patients. *Cancer.* 2002; 94 (2): 378-385.
88. 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 (3): 605-621.

89. Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol.* 2001; 31 (12): 573-583.
90. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, Brouquet A, Marchal F, Classe JM, *et al.* Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol.* 2009; 27 (5): 681-685.
91. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, Holtzman MP, Bartlett DL, Zeh III HJ. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer.* 2010; 116 (16): 3756-3762.
92. Chua TC, Morris DL, Saxena A, Esquivel J, Liauw W, Doerfer J *et al.* Influence of modern systemic therapies as adjunct to cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy for patients with colorectal peritoneal carcinomatosis: a multicenter study. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (6): 1560-1567.
93. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006; 24 (24): 4011-4019.
94. Cao C, Yan TD, Black D, Morris DL. A systematic review and meta-analysis of cytoreductive surgery with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol.* 2009; 16 (8): 2152-2165.
95. Weber T, Roitman M, Link KH. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin Colorectal Cancer.* 2012; 11 (3): 167-176.
96. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2007; 18 (12): 1943-1950.
97. Chua TC, Robertson G, Liauw W, Farrell R, Yan TD, Morris DL. Intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy after cytoreductive surgery in ovarian cancer peritoneal carcinomatosis: systematic review of current results. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2009; 135 (12): 1637-1645.
98. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (2): 484-492.
99. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol.* 2007; 18 (5): 827-834.
100. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G *et al.* A systematic review and meta-analysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (10): 2702-2713.
101. Elias D, Delperro JR, Sideris L, Benhamou E, Pocard M, Baton O *et al.* Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol.* 2004; 11 (5): 518-521.
102. Mahteme H, Hansson J, Berglund A, Pählman L, Glimelius B, Nygren P *et al.* Improved survival in patients with peritoneal metastases from colorectal cancer: A preliminary study. *Br J Cancer.* 2004; 90 (2): 403-407.
103. Elias D. French multi-institutional registry for colorectal peritoneal carcinomatosis. 5th peritonectomy workshop. Lion, Francia. Oct 2008. Resumen.
104. Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, Koslowe P, von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg.* 1996; 20 (5): 585-591.

105. Carmignani CP, Ortega-Perez G, Sugarbaker PH. The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer. *Eur J Surg Oncol.* 2004; 30 (4): 391-398.
106. Fuzun M, Sokmen S, Terzi C, Canda AE. Cytoreductive approach to peritoneal carcinomatosis originated from colorectal cancer: Turkish experience *Acta Chirurgica Iugoslavica.* 2006; 53 (2): 17-21.
107. Hansson J, Graf W, Pählman L, Nygren P, Mahteme H. Postoperative adverse events and long-term survival after cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2009; 35 (2): 202-208.
108. Gonzalez-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of the appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg* 2004; 91 (3): 304-311.
109. 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 (7): 1372-1379.
110. 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 (9): 2426-2432.
111. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, Mei LJ, Yang GL, Cheng FL *et al.* Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol.* 2011; 18 (6): 1575-1581.
112. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27 (1): 65-73.
113. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P *et al.* Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2003; 10 (2): 155-162.
114. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol.* 2009; 7: 5.
115. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, Knutsen A. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006; 13 (12): 1627-1632.
116. Piso P, Glockzin G, Von Breitenbuch P, Popp FC, Dahlke MH, Schlitt HJ *et al.* Quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol.* 2009; 100 (4): 317-320.
117. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH *et al.* Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14 (3): 1105-1113.
118. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005; 31 (1): 53-58.
119. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V *et al.* Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface

- malignancy –a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol*. 2007; 14 (8): 2270-2280.
120. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg*. 2007; 94 (11): 1408-1414.
 121. Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B *et al*. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol*. 2010; 28 (1): 63-68.
 122. Rampone B, Schiavone B, Martino A, Confuorto G. Current role of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2010; 16 (11): 1299-1302.
 123. Moradi BN 3rd, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol*. 2009; 100 (4): 293-296.
 124. Moran BJ. Establishment of a peritoneal malignancy treatment centre in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol*. 2006; 32 (6): 614-618.
 125. Gómez Portilla A. Carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, problema ético hoy, un problema legal en el futuro. *Cir Esp*. 2006; 79 (6): 386-387.

Daniel González es doctor en Medicina (1993) por la Universidad de la República (Udelar) y especialista en Cirugía General y Medicina Legal. Se formó en Cirugía de la Carcinomatosis Peritoneal en la Unidad de Cirugía Hepatobiliopancreática y Carcinomatosis Peritoneal en el Hospital Clínico Universitario de Valencia, España a cargo del Profesor Dr. Bruno Camps. Actualmente se desempeña como docente de la Clínica Quirúrgica 3 del Hospital Maciel.

Luis Ruso Martínez es doctor en Medicina (1982) por la Udelar y especialista en cirugía desde 1985. Completó su formación en el Hospital de Pontchaillou de la Universidad de Rennes II (Francia) en 1991 y cumplió la beca del American College of Surgeons y de la cooperación japonesa (JICA) en Chile y Japón, para entrenamiento en cirugía digestiva. Fue profesor visitante en la Universidad de Adelaide (Australia) en 2002 y actualmente es docente de Clínica Quirúrgica.

Leandro Telles Onetti es doctor en Medicina (2004) y especialista en Cirugía General (2014). Se desempeña como asistente de Clínica Quirúrgica.