

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA



TESIS DOCTORAL

**TRATAMIENTO REGIONAL DE LA
ENFERMEDAD PERITONEAL MALIGNA
MEDIANTE CITOREDUCCION,
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL Y
PERIOPERATORIA:
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y
FACTORES PRONÓSTICOS**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Wenceslao Vásquez Jiménez

Directores:

**José Luis García Sabrido
Luis Andrés González Bayón**

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7806-9

© Wenceslao Vásquez Jiménez, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE CIRUGÍA

**TRATAMIENTO REGIONAL DE LA
ENFERMEDAD PERITONEAL MALIGNA
MEDIANTE CITOREDUCCION,
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL Y
PERIOPERATORIA:
ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA Y
FACTORES PRONÓSTICOS.**



TESIS DOCTORAL
Wenceslao Vásquez Jiménez
Madrid 2010.

Directores de Tesis:

- Dr. José Luis García Sabrido.
Profesor Titular de la Cátedra de Cirugía
Universidad Complutense de Madrid.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón.

- Dr. Luis Andrés González Bayón.
Profesor Asociado de la Cátedra de Cirugía
Universidad Complutense de Madrid.
Hospital General Universitario Gregorio
Marañón.

"In the World of Surgical Oncology, biology is King, selection is Queen and the technical details of surgical procedures are the princess and princesses of the Realm, who frequently try to overthrow the powerful forces of the King and Queen, usually to no long term, although with some temporary apparent victories.."

Blake Cady, *Arch Surg* 1997, 132(4):338-346

"It´s what the Surgeon doesn´t see that kills the patient".
Paul H. Sugarbaker, *J Nippon Med Sch Vol 67. N 1. 2000*

ÍNDICE.

1.- INTRODUCCIÓN

1.1 Definición de Enfermedad Peritoneal Maligna.	9
1.2 Desarrollo Histórico.	11
1.3 La Cavidad Peritoneal.	14
1.4 Transporte Peritoneal.	20
1.5 Adhesión mesotelial.	21
1.6 Mecanismos de Implantación peritoneal de células tumorales.	24
1.6.1 Mecanismos esporádicos de diseminación de células tumorales.	25
1.6.2 Mecanismos Iatrógenos de diseminación de células tumorales	27

1.2.Tratamiento Multimodal de la

Enfermedad Peritoneal Maligna 30

1.2.1 Selección del Paciente	
1.2.2. Citoreducción.	63
1.2.3 Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria	84
1.2.4 Efecto adyuvante de la Hipertermia en la Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria.	92

2.- PACIENTES Y MÉTODOS. 106

2.1 Hipótesis de Trabajo.	107
2.2 Objetivos del estudio.	107
2.3 Metodología.	108
2.3.1 Diseño del Estudio.	108
2.3.2. Muestra.	109
2.3.3 Criterios de Inclusión y exclusión.	109
2.3.4 Análisis estadístico.	111

3. RESULTADOS.	115
3.1 Estadística Descriptiva.	
3.2 Estadística Inferencial.	
4.- Discusión.	168
5.- Conclusiones.	196
6.- Bibliografía.	202

Acrónimos.

- EPM.....Enfermedad Peritoneal Maligna.
- ICP.....Índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI: Peritoneal Cancer Index)
- QIOH.....Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria Hipertérmica.(HIPEC: Hyperthermic Peritoneal Chemotherapy)
- QIPP.....Quimioterapia Normotérmica Post Operatoria Precoz.(EPIC: Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy)
- VCAM-1..... Molécula de Adhesión Celular Vascolar 1.
- ICAM-1.....Molécula de Adhesión Intercelular 1.
- PECAM-1.....Molécula de Adhesión Celular Plaquetaria-Endotelial 1
- HGF/SF.....Factor de Crecimiento del Hepatocito/Factor de Siembra.
- MMP 7.....Metaloproteinasa 7.
- MMP.....Metaloproteinasa 9.
- VEGF-A.....Factor de Crecimiento Endotelial Vascolar.
- EGF.....Factor de Crecimiento Epidérmico.
- E- cadherina.....Molécula de Adhesión Intercelular E ó Ivomorulina.
- TNF alfa.....Factor de Necrosis Tumoral Alfa.
- IL-1 beta.....Interleucina 1 Beta.
- PCR.....Reacción en Cadena de Polimerasa.
- DSRCT.....Tumor Desmoplásico de Células Redondas y Pequeñas.
- CTCAE.....Criterios de Terminología Común Para Efectos Adversos.
- VEF 1.....Volumen Espiratorio Forzado al Primer Minuto.
- PCA.....Analgesia Controlada por el Paciente.
- TAC.....Tomografía Axial Computarizada.
- ASA.....American Society of Anesthesiologists.

INTRODUCCIÓN

1.- Introducción.

1.1 Definición de Enfermedad Peritoneal Maligna.

La Enfermedad Peritoneal Maligna (EPM), se define cómo el crecimiento de tejido neoplásico en el peritoneo, ya sea originado de forma, primario, en el mismo peritoneo (mesotelioma, adenocarcinoma primario peritoneal) ó secundario a la diseminación de tumores digestivos o ginecológicos ó invasión de sarcomas.

La incidencia de Enfermedad Peritoneal Maligna se presenta al diagnóstico inicial de tumores del tracto digestivo entre el 7 % al 10% y constituye un lugar frecuente de recidiva tumoral de tumores de origen digestivo y ginecológico con valores que oscilan entre el 20% al 40%.(1)(2).

Constituye uno de los estadios más avanzados de la enfermedad oncológica de tumores digestivos, ginecológicos (Estadio IV, de la Clasificación TNM) o tumores desarrollados primariamente a partir del peritoneo. Durante muchos años ha sido considerada, erróneamente, una manifestación de la enfermedad oncológica "a distancia" y una entidad incurable.

Sampson en 1931, a partir de un modelo de carcinomatosis por cáncer epitelial de ovario, describió la Enfermedad Peritoneal Maligna, como una enfermedad local con diseminación regional, pero este concepto no fue aceptado por la comunidad científica, concepto que es válido hasta la actualidad (3).

Los mecanismos involucrados en la diseminación regional , se inician a partir de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, ya sea secundarias a descamación espontánea o iatrogénica desde tumores que invaden la serosa o a la desdiferenciación y malignización de células mesoteliales peritoneales.(4).

La diseminación hematógena hacia el peritoneo es rara y propia de algunos tumores, cómo el de mama y el melanoma maligno, con especial tropismo por el tejido peritoneal y con mecanismos altamente específicos mediados por moléculas de adherencia (4)(5)(6).

El tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna estuvo limitado, durante muchos años, a administrar quimioterapia sistémica paliativa y/o realizar procedimientos paliativos, tales como reducción parcial de la masa tumoral, paracentesis múltiples, "by pass" intestinal u ostomías. Estos procedimientos no aumentaron la supervivencia de estos pacientes y sí aumentaron la morbilidad.

El Tratamiento Multimodal Regional de la Enfermedad Peritoneal Maligna, se ha desarrollado en los últimos 20 años y consiste en la combinación de citoreducción quirúrgica máxima y la administración de quimioterapia intraperitoneal quimioterapia intraoperatoria, la cual se potencia por el efecto de la hipertermia.

En el mundo científico, se ha pasado del escepticismo total a considerar a este nuevo abordaje, como el tratamiento de elección ("patrón oro") en algunos tumores como los tumores apendiculares, el mesotelioma peritoneal y muy recomendado en pacientes con cáncer colorectal y carcinomatosis por cáncer epitelial de ovario. Este esfuerzo terapéutico máximo, está orientado a conseguir, en casos seleccionados, curar la enfermedad y/o mejorar su supervivencia con adecuada calidad de vida, modificando la historia natural de la enfermedad oncológica, haciéndola controlable.

La Enfermedad Peritoneal Maligna (EPM) ó Carcinomatosis Peritoneal constituye un problema de salud actual y su tratamiento, presentándose, ya sea al diagnóstico inicial o posteriormente, como recurrencia de un tumor ya tratado, representa un desafío diario para la obtención de los mejores resultados asociados a una calidad de vida aceptable.

1.2. Desarrollo Histórico.

La primera administración con "fármacos" por vía intraperitoneal, data del siglo XVIII, específicamente de 1744 cuando Christopher Warrick, cirujano inglés, inyectó una mezcla de "agua de Bristol" y "claret", un vino Bordeaux, dentro de la cavidad peritoneal de una mujer, quien padecía de ascitis refractaria (7).

[12]

III. *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, by Christopher Warrick, of Truro, Surgeon.*

Read Feb. 16.
1743-4.

AMONG all the Operations of Surgery, perhaps there is not one, of equal Importance, less oblig'd to Improvements, than that of the *Paracentesis*; it being, at this time, notwithstanding the frequent Use thereof, in the same State of Imperfection as when first introduced among us; a mere palliative Remedy, or a Relief for

Figura. Artículo original de Christopher Warrick, en la primera mitad del Siglo XVIII.

Durante la Segunda Guerra Mundial y después del descubrimiento de la Mostaza Nitrogenada, como potencial citostático, se le utilizó en la administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, orientada a tratar la Enfermedad Peritoneal Maligna. En 1955, Austin S. Weisberger, utilizó Mostaza Nitrogenada para el tratamiento intracavitario, en 11 pacientes con carcinomatosis por cáncer de ovario y sarcomatosis, con eficacia limitada y alta toxicidad sistémica.(8).

Posteriormente y luego de la publicación por otros grupos, de intentos, aislados de administración intracavitaria sin citoreducción con oro radiactivo y 5 Fluoracilo,(9)(10), finalmente se realizó la primera Citoreducción extensa con quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, que fue llevada a cabo por John Spratt, el 24 de febrero de 1979, en el Departamento de Cirugía de la Universidad de Louisville, Kentucky, USA.

Se trató a un paciente de 35 años, con el diagnóstico de Pseudomyxoma peritoneal, quien tuvo, como tumor primario un cistoadenocarcinoma de páncreas.

Este paciente había sido previamente operado en otro centro, dos años antes y en esa oportunidad, sólo se realizó, extracción de moco de la cavidad peritoneal y toma de biopsias, sin conseguir mejorar los síntomas que eran el aumento del diámetro peritoneal y saciedad precoz. Posteriormente, este paciente, habiendo leído publicaciones previas, de John Spratt en animales de experimentación, solicitó y aceptó ser el primer paciente en someterse a este nuevo abordaje. Los hallazgos operatorios consistieron en la abundante presencia de moco, implantes a nivel del colon derecho y transversal y un nódulo a nivel de la cola del páncreas. El estudio anatomopatológico del apéndice cecal no demostró enfermedad primaria. Se realizó la resección del colon ascendente y transversal, del epiploon mayor, esplenectomía y pancreatoma distal y la reconstrucción realizada fue una anastomosis del íleon con el colon descendente. El quimioterápico administrado fue Thiotepa, quimioterápico no dependiente del ciclo celular, a una temperatura de 42 grados durante 1,5 horas. En el post operatorio inmediato, exactamente al

quinto día, se administró por vía intraperitoneal un agente ciclo específico como lo es el Metotrexate. La evolución post operatoria fue satisfactoria(11). Detrás de esta primera publicación, sucedieron otras publicaciones, con estudios experimentales del mismo grupo de investigadores que consolidaron estos primeros resultados (12). Además el trabajo de Spratt y colaboradores estuvo sustentada por la descripción de un primer modelo farmacocinético de administración intraperitoneal de un quimioterápico. En 1978, Robert Dedrick y el equipo del National Cancer Institute, diseñaron este primer modelo farmacocinético, en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario y determinaron que se podría exponer al tumor a concentraciones del quimioterápico 100 veces mayores que las máximas alcanzadas por administración sistémica (13).

Koga y colaboradores, en 1979, estudiaron la viabilidad de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, en 100 pacientes con adenocarcinoma gástrico, encontrando que estas se detectaban en el 48% de los tumores gástricos que comprometían la serosa gástrica y consolidaban así la teoría de diseminación transcelómica por descamación celular. También describieron que las células tumorales eran altamente viables y que la administración intraperitoneal de 10 mg de Mitomicina C durante 30 min, disminuía significativamente su viabilidad.(14).

Speyer en 1980 usó normoterapia intraperitoneal con 5FU y metotrexate en pacientes con carcinomatosis peritoneal, en dos estudios, por separados, tipo I, sin citoreducción, en donde concluyó que la administración intraperitoneal normotérmica con estos citostáticos, era segura y las concentraciones peritoneales del fármaco eran 200 a 300 veces mayores que las concentraciones sistémica. (15)

Es en este contexto, que durante los años 80, Sugarbaker PH, desarrolla este enfoque en el tratamiento locoregional de la enfermedad maligna peritoneal. (16) (17) (18). Desde entonces varios grupos en Europa, Asia, América y Oceanía vienen desarrollando este enfoque.

El presente trabajo resume los logros y desavenencias de una estrategia quirúrgica con intensificación terapéutica, en el tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna, con origen en tumores, digestivos, ginecológicos y en tumores que se desarrollan primariamente en el peritoneo.

1.3. La Cavidad Peritoneal.

El desarrollo embriológico del Peritoneo se inicia, hacia el final de de la tercera semana del desarrollo, cuando aparecen hendiduras intercelulares en el mesodermo, a cada lado de la línea media. Al fusionarse estos espacios se forma el celoma intraembrionario, limitado por la hoja somática y la hoja esplácnica del mesodermo. Al experimentar el embrión el plegamiento cefalocaudal y transversal, el celoma intraembrionario se extiende desde la región torácica hasta la pelviana. La hoja somática formará la lámina parietal de las membranas serosas que revisten las cavidades pleural, pericárdica y en el abdomen el peritoneo parietal. La hoja esplácnica formará la lámina visceral de las membranas serosas, que cubre a los pulmones, el corazón y los órganos abdominales(5).

El diafragma divide al celoma en una cavidad torácica y otra abdominal. El diafragma se desarrollará a partir de: el septum transversal, el mesenterio dorsal del esófago, que dará origen a los pilares diafragmáticos y componentes musculares de la pared corporal lateral y dorsal.

La cavidad torácica queda dividida por las membranas pleuropericárdicas en la cavidad pericárdica propiamente dicha y las dos cavidades pleurales que albergan a los pulmones.(19)

Desde el endodermo se desarrollará el tubo digestivo, en la línea media, atravesando el celoma intraembrionario entrando por la hoja esplácnica del mesodermo, que conformará el mesodermo ventral y dorsal.

Capas dobles de peritoneo, forman mesenterios que mantienen sostenidos desde la parte posterior, el tubo intestinal y dan paso a los vasos sanguíneos, linfáticos y nervios que se dirigen hacia los diferentes órganos. En un principio

todo el tubo intestinal, desde el extremo caudal del intestino anterior hasta el extremo del intestino posterior, cuelga de la pared dorsal del cuerpo suspendido por el mesenterio dorsal. Sólo existe un mesenterio ventral derivado del septum transversum en la región de la parte terminal del esófago, el estómago y la porción superior del duodeno(19).

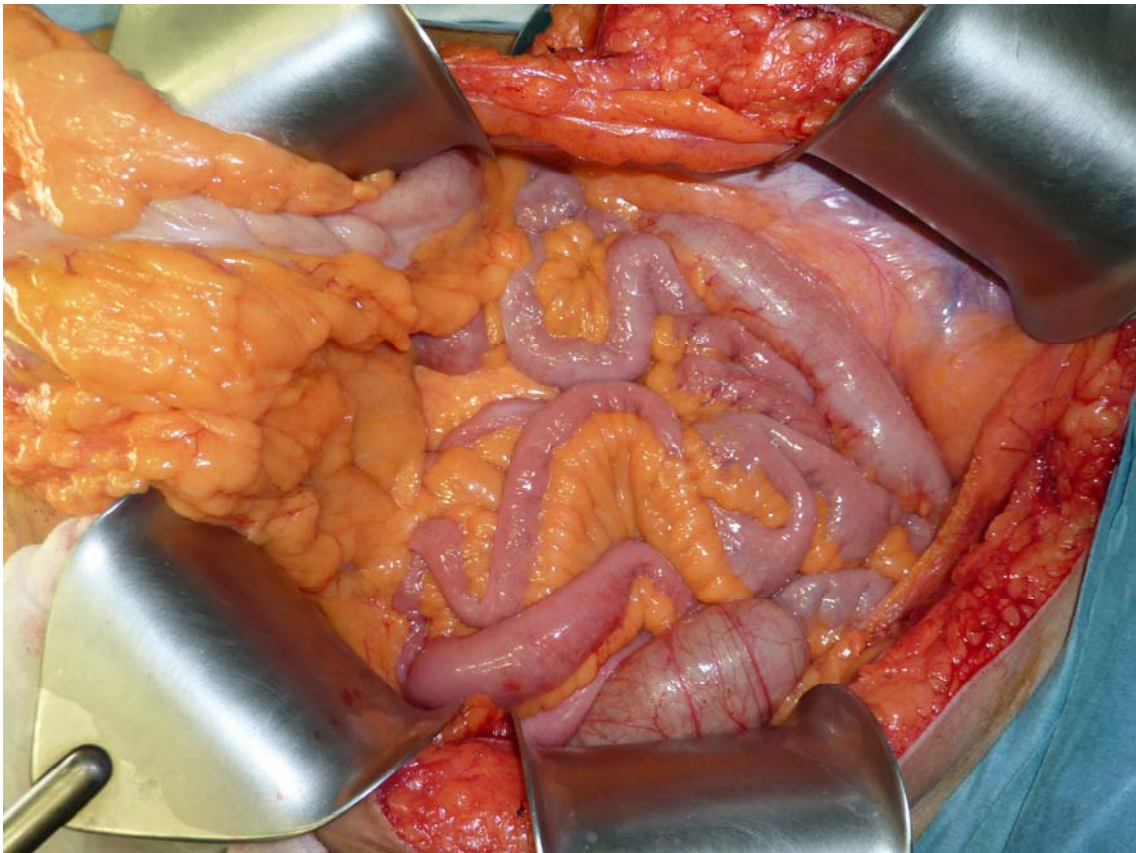


Figura. Cavity peritoneal sana.



Figura. Cavidad Peritoneal sana, imagen que muestra epiplón mayor, con arquitectura conservada.

El peritoneo está formado por una capa de epitelio plano simple, con microvellosidades en su superficie, de origen mesodérmico, que se apoya sobre un estroma de tejido conjuntivo. La superficie peritoneal oscila entre 1m^2 a 2m^2 , que corresponde a la superficie corporal total. La cavidad peritoneal de los varones 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. El peritoneo comprende al peritoneo visceral que recubre todos los órganos y el parietal que recubre la pared abdominal anterior, lateral y posterior además del peritoneo que cubre el diafragma y la pelvis.

La cavidad peritoneal, se subdivide en espacios comunicados por 11 ligamentos y mesenterios. Los ligamentos o mesenterios peritoneales comprenden los ligamentos coronarios hepáticos, gastrohepático, el ligamento hepatoduodenal, el ligamento falciforme, el ligamento gastrocólico, el ligamento duodenocólico, el ligamento gastroesplénico, los ligamentos esplenorenal y frenocólico, el mesocolon transversal y el mesenterio del intestino delgado. Estas estructuras dividen la cavidad abdominal en 9 posibles espacios: subfrénico derecho e izquierdo, subhepático, supramesentérico, gotera paracólicas derecha e izquierda, pelvis, transcavidad de los epiplones. Estos ligamentos, mesenterios y espacios peritoneales condicionan la dirección de la circulación de líquido de la cavidad peritoneal y predicen la vía de propagación de las infecciones y de las células tumorales libres(5).

En condiciones normales la cavidad peritoneal contiene aproximadamente 100 cc de líquido seroso estéril, el cuál es producido por las células mesoteliales peritoneales. Las microvellosidades de la superficie apical del mesotelio peritoneal aumentan de manera considerable, la superficie y fomentan una absorción rápida del líquido de la cavidad peritoneal hacia los vasos linfáticos y la circulación portal y general(20)(5).

La Cavidad Peritoneal, desde un punto de vista estructural y dinámico, debe entenderse cómo un sistema tricompartmental, que incluye el compartimento mesotelial, el compartimento vascular y el linfático, los cuales coexisten e interaccionan entre sí.

Compartimento Mesotelial.

El peritoneo está formado por una capa de células mesoteliales, que actúan como centinelas y que pueden sentir y responder a señales dentro de su microambiente. Ellas segregan glicosaminoglicanos y surfactante para permitir a las superficies mesoteliales parietales y viscerales deslizarse entre sí. Tienen la capacidad de realizar transporte activo de células, partículas y fluidos; también sintetizan y secretan mediadores inflamatorios en respuesta a la agresión

celular y protegen de la diseminación de células tumorales, hasta que se produce disrupción del peritoneo.

Las células mesoteliales del peritoneo son células planas en su mayor parte, que alternan con células cuboidales secretoras. Las células mesoteliales yacen sobre una fina membrana basal, que a su vez, se dispone sobre una capa de tejido conectivo, la cuál, varía en cantidad según la región y que contiene vasos sanguíneos, linfáticos, macrófagos, linfocitos y fibroblastos.

Entre las células mesoteliales, se pueden encontrar comunicaciones de la superficie peritoneal con el espacio submesotelial llamadas "stomatas". Son estructuras, que tienen un diámetro de aproximadamente 3 a 12 μm . y que se encuentran generalmente en las zonas donde hay presencia de células cuboidales como por ejemplo en el omento mayor. Estas células mesoteliales tienen la capacidad de transformarse en células mesénquimales, perdiendo características de células epiteliales y adoptando características fenotípicas de fibroblastos. Estos cambios se han podido observar en pacientes sometidos a diálisis peritoneal ambulatoria y por tanto serían transformaciones que responden estímulos de citoquinas liberadas localmente.

El compartimento vascular

El compartimento vascular sanguíneo, está constituido por una red capilar submesotelial, en donde el endotelio capilar se encuentra cubierto por una capa de glicoproteínas, llamada glicocálix, la cual se comporta como una barrera de protección con carga eléctrica específica.

Esta barrera puede ser lo suficientemente densa y sólo permitir el paso desde la luz del capilar hacia el intersticio, de moléculas muy pequeñas, de aproximadamente 5500 Da o verse alterada ya sea por citoquinas o fármacos

cómo la adenosina, que ocasionan destrucción del Glicocalix y aumento de la permeabilidad vascular y permite la fuga de moléculas de mayor tamaño.

Desde el punto de vista estructural y fisiológico, se considera que el principal mecanismo de la barrera peritoneo-plasmática está constituida por la pared de los capilares sanguíneos submesoteliales y su intersticio, y en segundo lugar por el mesotelio peritoneal (21).

El compartimento linfático

El sistema linfático colecciona fluidos, proteínas, otras macromoléculas y células que pasan posteriormente a la circulación sistémica. Los vasos linfáticos más pequeños, están formados por una sola capa de endotelio y drenan en los capilares linfáticos. A este nivel se puede encontrar una membrana basal, que frecuentemente no es continua. La red de capilares linfáticos está organizada cómo un plexo, a lo largo de la superficie submesotelial y drena a los vasos linfáticos. Los vasos linfáticos tienen válvulas constituidas por fibras musculares lisas, que se disponen en forma de espiral, estas se encuentran inervadas. Las contracciones de los vasos linfáticos son generadas por estímulos miogénicos y son influenciadas por la activación de receptores alfa adrenérgicos, temperatura, concentraciones de calcio y péptidos vasoactivos.

Desde el punto de vista estructural, es importante citar los "stomatas" diafragmáticos, que son comunicaciones entre la cavidad abdominal y los linfáticos diafragmáticos subendoteliales y es el lugar en donde se absorbe la mayor cantidad de fluido peritoneal.

Se considera que los mecanismos implicados en la formación de linfa, son dos. El primero de ellos es la Presión Intersticial Negativa, que en condiciones normales, contrasta con la presión intra abdominal positiva de 0 mmHg o 1 mmHg y el segundo mecanismo sería la mayor concentración de proteínas, a nivel de los linfáticos, lo que representa mayor presión oncótica a este nivel y el pasaje de agua y otras moléculas, desde la cavidad abdominal hacia la red linfática submesotelial(22).

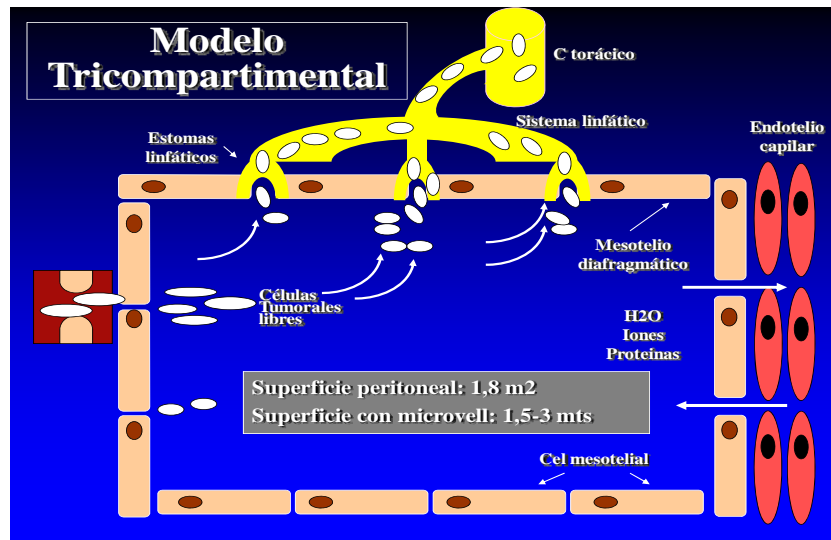


Figura 1. Modelo Tricompartimental: con sus tres componentes, mesotelial, vascular sanguíneo y linfático, que interactúan entre sí.

1.4 Transporte Peritoneal.

La diseminación transcelómica de las células tumorales, tiene una ruta conocida y se sustenta en la dinámica de flujos de líquido peritoneal normal y en la fuerza de gravedad y en la capacidad de migración de la célula tumoral libre per sé.

El líquido peritoneal se mueve en el sentido de las agujas del reloj, es decir desde el flanco izquierdo, hacia la pelvis, desde la pelvis hacia la gotiera parietocólica derecha y desde ahí hacia el espacio subdiafragmático.

La circulación de líquido dentro de la cavidad peritoneal, es impulsada en parte por el movimiento del diafragma. Los poros intercelulares en el peritoneo que cubre la cara inferior del diafragma, denominados "stomatias", comunican con los depósitos linfáticos intradiafragmáticos. La linfa de estos conductos linfáticos diafragmáticos, fluye a través de los vasos linfáticos o pleurales hasta los ganglios linfáticos regionales y finalmente al conducto torácico. La relajación del

diafragma durante la espiración abre estos orificios y la presión intratorácica negativa impulsa el líquido y las partículas, incluidas células hacia los estomas. La contracción del diafragma durante la inspiración impele la linfa de los conductos linfáticos mediastínicos hacia el conducto torácico. Se ha propuesto que este mecanismo de "fuelle" desplaza el líquido peritoneal en sentido cefálico, hacia el diafragma y los vasos linfáticos torácicos. Este patrón circulatorio del líquido peritoneal, en dirección al diafragma y a los conductos linfáticos centrales, explicarían la perihepatitis en las infecciones pélvicas y algunas formas de metástasis desde el abdomen al tórax.(20)(5)

Se ha descrito que además de las propiedades físicas, de dinámica de flujos que condicionan la diseminación tumoral, también existen fenómenos de desplazamiento de la células tumorales per sé. Las células tumorales metastásicas, tienen motilidad inherente, gracias a la lamellipodia y la filipodia, fuerza generada por la polimerización de microfilamentos de actina, estimulado por la unión de factores de crecimiento a la membrana celular.(23)(24)(25).

1.5 Adhesión mesotelial.

Las células tumorales libres en la cavidad peritoneal pueden adherirse a células mesoteliales que se encuentran recubriendo el peritoneo sano, a la matriz extracelular ó a estructuras especializadas, como son el omento mayor y el peritoneo diafragmático.

La adhesión de las células tumorales al peritoneo sano se hace mediante mecanismos de receptor y ligando. Las células mesoteliales del peritoneo sano producen normalmente, moléculas de adhesión celular, dentro de las cuales las más importantes son VCAM-1, ICAM-1, PECAM-1.

En áreas denudadas de células mesoteliales y/o de mesotelio contraído, la adhesión se hace principalmente a través, de la subunidad Beta 1 integrina.

Las células tumorales tienen capacidad invasiva a través de disrupción de las uniones intercelulares, en respuesta a mediadores inflamatorios (Hepatocyte growth factor/scatter factor HGF/SF), a través de mecanismos de degradación de la matriz extracelular mediante metaloproteinasas (MMP-7 en la carcinomatosis por Cáncer Gástrico y MMP-9 en la carcinomatosis por cáncer de ovario). También se conoce que, las células tumorales metastásicas tienen capacidad de inducir apoptosis de las células mesoteliales y así penetrar al espacio submesotelial. Heath y colaboradores, estudio in vitro, esta propiedad de la célula colorectal SW80 sobre un cultivo de células mesoteliales. (26)

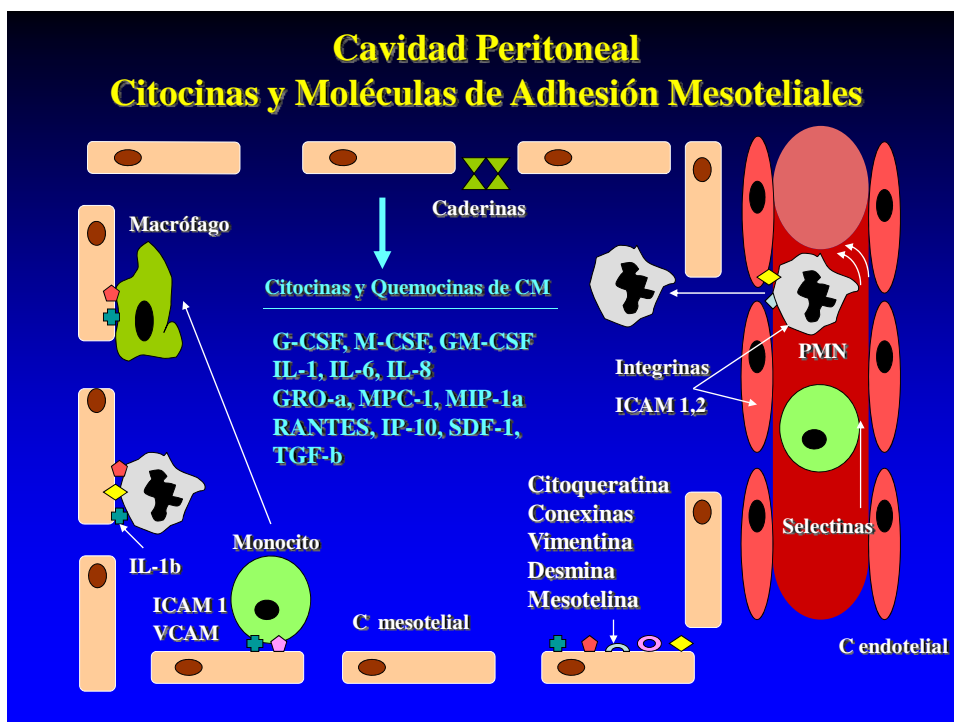


Figura 2. Adhesión mesotelial mediada por señales celulares con participación de células HLA mediante inmunomoduladores.

El Epiplón Mayor, es un tejido graso que tiene inserciones a nivel del bazo, estómago, páncreas y colon. La superficie omental varía desde 300 cm² a 500 cm², y las dimensiones varían desde 14 cm a 36 cm de longitud hasta 20cm a 40cm de ancho.(D., 2000 Feb) Es un aliado del cirujano gracias a su capacidad para contener infecciones, perforaciones de vísceras huecas, de tener además, propiedades cicatrizantes, útiles en procedimientos reconstructivos. Sin embargo su alta capacidad angiogénica lo hace lábil a la implantación y desarrollo de células tumorales, cuya traducción clínica es la formación de un bloque omento-tumor, denominado "tarta omental"(27).

En 1874, **Ranvier** fue el primero en describir agregados inmunes en el omento mayor de conejos, que los denominó "Milky spots". Estos conglomerados celulares han sido descritos en otros mamíferos incluido el hombre (28).

Los Milky spots, son conglomerados de leucocitos, que se encuentran incluidos en el tejido omental. Estas estructuras son considerados órganos linfoides secundarios, especiales, que contienen macrófagos, linfocitos B y pocos linfocitos T, sin embargo carecen de células dendríticas interdigitantes y foliculares y tienen pobre respuesta inmune dependiente de células T. Tienen una estructura distinta a la de los órganos linfáticos convencionales .(29)(30)

En los Milky spots, se coleccionan, partículas y células de la cavidad peritoneal sean estas sanas o tumorales.

La afección de las células tumorales por el epiplón mayor, se podría explicar por regiones tisulares, carentes de mesotelio, con exposición directa de membrana basal, por la alta densidad de vasos y por tanto de nutrientes y por el atrapamiento de estas células a nivel de los "Milky spots". **Hawigara y colaboradores**, estudiaron, en animales de experimentación, la presencia de "milky spots" en epiplón mayor y también en tejido peritoneal, extra omental cómo por ejemplo el peritoneo pélvico, estableciendo una relación directamente proporcional entre las zonas de mayor implante tumoral y la de los complejos linfáticos, también llamados "Milky spots"(31)(32).

La concentración microvascular alrededor de los Milky spots es cuatro veces mayor que sobre el resto del omento. Esta gran densidad vascular esta mediada por la liberación de factores pro angiogénicos (VEGF-A) desde células mesoteliales hipóxicas atrapadas también en estos complejos inmunes.(33)(34)(35).

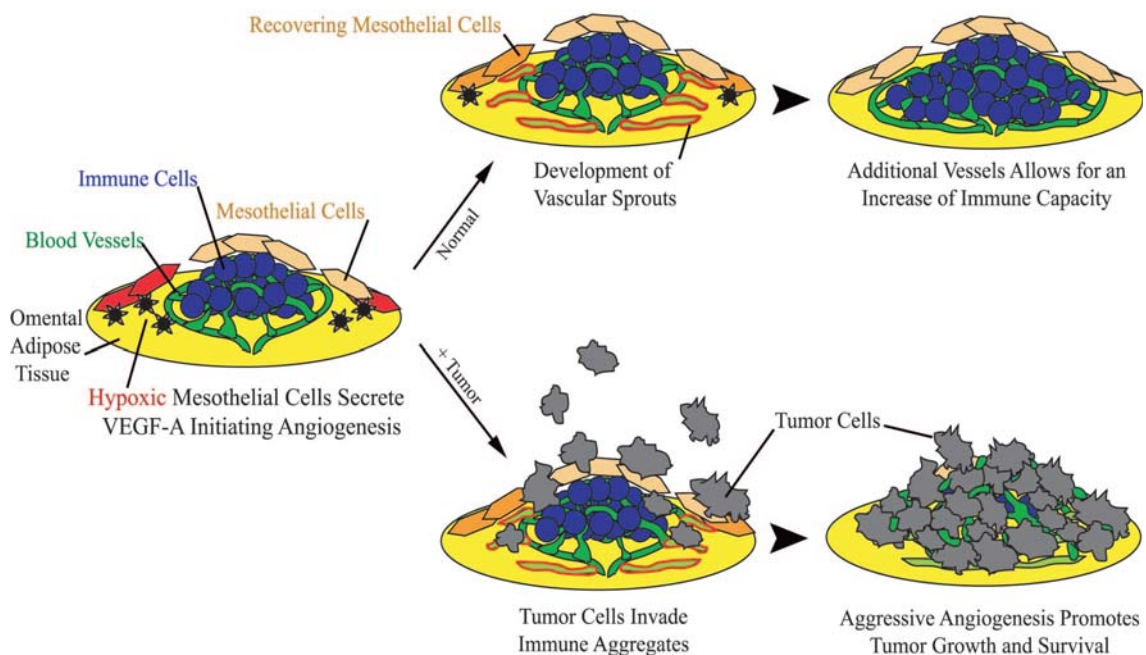


Figura 3: Modelo que muestra agregados inmunes omentales conteniendo células mesoteliales; en condiciones normales, cuando algunas de ellas son sometidas a hipoxia, responden a este estímulo produciendo VEGF-A, que a su vez induce angiogénesis y la recuperación de las células mesoteliales hipóxicas. En un modelo de carcinomatosis, estas células acaparan la vasculatura existente y se induce la producción de VEGF-A y por tanto la formación de neovasos

1.6 Mecanismos de Implantación Peritoneal de Células Tumorales. Historia Natural de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

Las formas de diseminación locoregional de un tumor en la cavidad peritoneal, pueden obedecer a mecanismos esporádicos o iatrogenos.

1.6.1 Mecanismos esporádicos de diseminación transcelómica .

Las formas esporádicas, comprenden a la vía de diseminación hematológica, linfática y transcelómica ó peritoneal. Esta última se produce por desprendimiento de células tumorales desde el tumor primario y el desplazamiento e implante en peritoneo sano.

El desprendimiento de células del tumor primario, se debe a varios factores, entre los cuales tenemos:

a.- Aumento de la Presión intersticial en el implante tumoral, debido a una alta tasa de proliferación celular y ausencia de drenaje linfático. También se le atribuye a la fibrosis y contracción de la matriz intersticial.

b.- La disminución en la producción de las proteínas de adhesión celular, específicamente E- cadherina.

c.- Invasión Tumoral, en el caso de tumores gastrointestinales, desde la mucosa a la serosa. Se considera que el tumor primario debe sobrepasar la serosa para poder descamarse e implantarse en el peritoneo sano.

d.- La perforación espontánea del tumor primario por proliferación celular incontrolada e isquemia, predispone a la diseminación de células tumorales.



Figura 4.-Diseminación en la cavidad peritoneal, mediante mecanismos de diseminación transcelómicos y a través de linfáticos subperitoneales.

La enfermedad residual peritoneal, en forma de microimplantes, puede producirse por la invasión directa, perforación del tumor primario, y/o márgenes quirúrgicos comprometidos.

La recidiva tumoral local, en tumores que invaden la serosa y además invaden órganos adyacentes, es alta. En pacientes con cáncer colorectal que van a ser sometidos a cirugía curativa, en estadio T3/T4, se encuentran células tumorales, libres y viables, en el 4% y la recurrencia tumoral peritoneal oscila entre el 3% y el 28%. (36)(37). La citología positiva para células tumorales, libres en cavidad abdominal, en pacientes que serán sometidos a un procedimiento quirúrgico con intención curativa (CC0), es considerado un factor independiente de mal pronóstico, en la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad, para distintos tipos de tumores abdominales sólidos que incluyen el cáncer esofágico, gástrico, pancreático y colorectal(38)(39)(40)(41)(42)(43).

La traducción clínica, de la detección de células tumorales libres en la cavidad peritoneal, se refleja en un mayor riesgo de recurrencia peritoneal. Yamamoto y Kanelos en dos estudios independientes (44)(45), hallaron células tumorales libres (5,8% y 20% de células tumorales respectivamente), sólo al abordar la cavidad abdominal y hacer lavado peritoneal, previo a la cirugía. El Riesgo relativo de recurrencia peritoneal en aquellos pacientes con citología positiva en comparación con los de citología negativa fue de 16,5 (95% CI, 4,8-57,5, P= 0,0004) y 2,9 (95% CI, 1,0-8,2, P=0,047) respectivamente.

1.6.2 Mecanismos iatrogenos de diseminación transcelómica de células tumorales

Los procedimientos invasivos, quirúrgicos o no quirúrgicos, usados convencionalmente en el tratamiento de un tumor localizado en la cavidad peritoneal, independientemente de su origen, pueden promover la diseminación celular tumoral y acelerar el crecimiento tumoral de enfermedad residual microscópica.

La enfermedad residual después de la cirugía, puede presentarse sistémicamente, en forma de micrometástasis o localmente, en el lecho quirúrgico. Los factores que se relacionan al desarrollo local peritoneal de tumor residual o recurrencia peritoneal tumoral, están relacionados a propiedades del tumor, circunstancias técnicas durante la cirugía o a eventos post quirúrgicos.(46)

La respuesta inflamatoria secundaria al stress quirúrgico, tanto local como sistémica favorece el implante de células tumorales y su desarrollo. Esto ocurre gracias al aumento de la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y Factores de crecimiento ligados a heparina, estimulados por mediadores inflamatorios liberados desde los macrófagos (TNF-alfa, IL-1beta, factor de crecimiento epidérmico EGF).

La ausencia de mesotelio peritoneal, favorece la interacción de las células tumorales con la matriz extracelular. Las cicatrices peritoneales, muchas veces se comportan como heridas exudativas, en donde las células tumorales se encontrarán protegidas por fibrina y que pueden llegar así hasta el tejido subperitoneal. Se ha demostrado que estos complejos de fibrina actúan como puentes entre las células tumorales y las células sanas.

La respuesta inflamatoria secundaria al stress quirúrgico, tanto local como sistémica favorece el implante de células tumorales y su desarrollo. Esto ocurre gracias al aumento de la expresión de moléculas de adhesión, tales como ICAM-1 y Factores de crecimiento ligados a heparina, estimulados por mediadores inflamatorios liberados desde los macrófagos (TNF-alfa, IL-1beta, factor de crecimiento epidérmico EGF).

Otros factores que favorecen el asentamiento y desarrollo de células tumorales en el peritoneo podrían ser el uso de gasas traumáticas y el polvo que se desprende de los guantes quirúrgicos.(47)(48)(49)(50)

La diseminación iatrógena, es secundaria a procedimientos invasivos que van desde la punción percutánea, y resecciones quirúrgicas ya sea con abordaje laparoscópico y/o con técnica abierta, en las cuales ocurre una ruptura inadvertida del tumor, diseminación de células tumorales desde vasos sanguíneos y/o linfáticos inadecuadamente sellados ya sea con aparatos diseñados para este fin, o ligaduras que no logren sellar completamente estos tejidos(51).

Hansen y colaboradores, encontraron células tumorales en sangre pérdida en el lecho quirúrgico, durante una cirugía oncológica. En 51 de los 60 pacientes sometidos a cirugía oncológica, se encontraron células tumorales con capacidad de invasión y proliferación.(51).

Guller y colaboradores, determinaron, por PCR, que el porcentaje de conversión, de una citología negativa pre resección a una positiva post quirúrgica era del 10% (52).

En relación al abordaje laparoscópico, los estudios clínicos, publicados hasta este momento no han determinado una mayor incidencia de implante de células tumorales y desarrollo de carcinomatosis peritoneal en comparación con la cirugía abierta durante una cirugía oncológica en la cavidad abdominal. Sin embargo, estudios experimentales, atribuyen como posibles factores favorecedores de carcinomatosis peritoneal, la mayor presión tisular por efecto del CO₂ y la concomitante, disrupción a nivel de las células mesoteliales del peritoneo. Otro factor podría ser el efecto del CO₂ sobre el pH del mesotelio peritoneal, que al hacerlo más ácido inhibiría de sus funciones a los macrófagos peritoneales, encargados de la inmunidad celular tumoral (53).

Se consideraba que el abordaje laparoscópico, hacía proclive a la diseminación peritoneal y que una manifestación de ello, eran las metástasis de los puertos de trocares, que se presentan en la cirugía oncológica, o aun en pacientes que eran sólo sometidos a cirugía laparoscópica de estadiaje o a procedimientos con mínima manipulación del tumor (54)(55).

Actualmente se sabe que la incidencia de metástasis en los puertos es del 1%, y que esta incidencia es similar al implante de la cicatriz operatoria de la cirugía abierta (56)(57)(58). Por otro lado se ha demostrado, que alrededor del 45% las metástasis en los puertos se da en lugares distintos a los puertos de extracción de la pieza operatoria. (59)(60).

Además, la presencia de implantes tumorales en los puertos, se acompañan, al momento del diagnóstico, de carcinomatosis peritoneal en otras áreas distintas, en el 95% de los casos y es un factor de mal pronóstico en relación a la supervivencia. (61)(62).

1.2. Tratamiento Multimodal de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

El Tratamiento Multimodal, desde el punto de vista oncológico, puede definirse cómo la combinación de dos ó más herramientas terapéuticas, administradas simultáneamente o de forma secuencial, orientadas a mejorar, la respuesta oncológica, mejorar la supervivencia de una forma eficaz y segura.

En el caso de la Enfermedad Peritoneal Maligna, las modalidades terapéuticas incluyen: La citoreducción, la quimioterapia intraperitoneal perioperatoria y la hipertermia.

Se considera que el éxito en los resultados en la cirugía oncológica en general y de este nuevo abordaje en particular, depende, de una técnica quirúrgica óptima, del citostático adecuado y principalmente, de la elección adecuada del paciente, a ser sometido al tratamiento propuesto y al entendimiento adecuado de la biología del tumor a tratar(63).

1.2.1 Selección del Paciente con Enfermedad Peritoneal Maligna para ser sometido a Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

Los pacientes candidatos a procedimientos de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, habitualmente, tienen el perfil de ser pacientes de mediana edad, con antecedentes de múltiples cirugías previas y que han recibido quimioterapia sistémica y/o radioterapia previa. Los criterios generales de exclusión son: pacientes con signos de enfermedad extrabdominal, con enfermedad intraabdominal irresecable o con una pobre condición basal de vida (64).

El apropiado proceso de selección de pacientes a ser sometidos a procedimientos de alta complejidad y de importante morbilidad cómo lo son los procedimientos de Citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica,

dependen de la experiencia del equipo quirúrgico y al igual que los aspectos técnicos y la morbimortalidad, la adecuada selección está en relación directa a la curva de aprendizaje. (65)(66).

Durante la valoración clínica, se debe incidir en establecer el status performace, comorbilidades, signos de ascitis, tumor palpable y síntomas y/o signos de obstrucción intestinal. En los pacientes que han sido operados previamente, es necesario contar con la información detallada de los hallazgos intraoperatorios, distribución, tamaño y localización de los nódulos tumorales, grado de compromiso del intestino delgado, así como también datos acerca de las resecciones viscerales realizadas. Se debe tener la información precisa acerca del tumor a tratar, conocer si estamos frente a un tumor primario o a una recidiva tumoral, a la localización primaria del tumor, estirpe histológica tumoral, grado de diferenciación y compromiso ganglionar.

Reserva Funcional y Biológica

La valoración de la situación basal del paciente inmediatamente antes de ser sometido a un procedimiento de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria es importante y se hace a través de diferentes sistemas de estratificación o "scores". Los más importantes son: el Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status y son subsidiarios de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria, aquellos pacientes con un Status performace de 2 o menos. El segundo sistema de clasificación utilizado por la mayor parte de los grupos es el índice de Karnofsky, el cual debe ser mayor al 75% para considerarse apto para este procedimiento (67).

Tabla 1.- Enfermedad Maligna Peritoneal: Selección de Pacientes según el Índice de Karnofsky y Status Performance.

Status	Karn of. %	S P	Status
Normal, asintomático	100	0	Totalmente activo, capaz de realizar todas las actividades.
Realiza actividades normal. Síntomas o signos leves.	90	1	Actividad extenuante restringida, no ingresado, capaz de realizar trabajo ligero, sedentario.
Actividad normal con esfuerzo	80		
Cuida de sí mismo. Incapaz de realizar actividad normal o trabajo activo.	70	2	No ingresado y capaz de realizar cuidados propios pero incapaz de trabajar. Levantado más del 50% de horas de vigilia.
Requiere asistencia ocasional, pero capaz de realizar la mayoría de necesidades.	60		
Requiere considerable asistencia y cuidados médicos frecuentes	50	3	Cuidados personales por sí mismo, limitados. Confinado a cama/sillón más del 50% de las horas de vigilia.
Incapacitado. Requiere especial cuidado y asistencia.	40		
Incapacitado grave. Está indicada hospitalización., muerte no inminente.	30	4	Completamente Incapacitado. No puede cuidar de sí mismo. Totalmente confiando a cama/sillón.
Muy enfermo. Hospitalización necesaria. Es necesario tratamiento de soporte	20		
Moribundo	10		
Muerte.	0	5	Muerte.

Karnof: Karnofsky; SP Status Performance.

Edad

La mayoría de grupos que se dedican al tratamiento Multimodal de la Enfermedad Maligna Peritoneal, establecen, la edad mayor de 75 años a 80 años, como contraindicación relativa para la Citoreducción y Quimioterapia intraoperatoria hipertérmica ya que consideran que a mayor edad, menor status performace, mayor presencia de factores de comorbilidad y mayor morbi mortalidad asociada al procedimiento. (68)(69)(70)(71).

Sin embargo, **Mueller H. y colaboradores**, en un estudio realizado en el Hospital Hammelburg, Alemania, en 44 pacientes, con una edad media de 71 años (mínima de 65 años y máxima de 82 años) con Enfermedad Maligna

Peritoneal (EMP) de diferente origen, sometidos a citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, obtuvieron índices de morbimortalidad similares a los de la población menor de 65 años. (Morbilidad del 17% y mortalidad a los 30 días del 0%).(72).

A la luz de estos resultados se puede inferir que la edad por sí sola no puede ser un factor determinante para excluir a un paciente de un procedimiento de Citoreducción y Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica. Es necesario la valoración en conjunto del status performance, la biología del tumor y la extensión de la enfermedad además de la edad, para decidir si un paciente determinado, es subsidiario a un procedimiento de citoreducción y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria.

Es importante citar la experiencia de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica en pacientes de corta edad. Si bien es cierto la experiencia en carcinomatosis peritoneal por cáncer colorectal y mesotelioma peritoneal, en población pediátrica es anecdótica (73) otros tumores como el Tumor Demosplásico de células redondas y pequeñas (DSRCT) propio de niños y adolescentes , con patrón de diseminación peritoneal y sin tratamiento estándar en la actualidad, se convierten en candidatos a procedimientos de citoreducción máxima y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica con cisplatino, seguros y orientados a tratar la enfermedad microscópica peritoneal (74).

ESTUDIO PRE OPERATORIO POR IMÁGENES DEL PACIENTE CON CARCINOMATOSIS.

La selección preoperatoria de los pacientes con Enfermedad Maligna Peritoneal (EMP), candidatos a un procedimiento de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, se basa en la localización topográfica de la enfermedad y la aproximación de su extensión, a través de las técnicas habituales como: la Tomografía Helicoidal, Resonancia Magnética Nuclear (RMN) y Tomografía por Emisión de Positrones (TAC-PET).

En casos de alta sospecha de enfermedad extensa, miliar o de pequeñas placas, no visibles por las técnicas de imágenes habituales, puede ser necesario

realizar laparoscopia diagnóstica al inicio de la cirugía y así valorar la factibilidad de alcanzar una citoreducción completa.

En la 5ta Reunión Internacional de Consenso sobre el Tratamiento de la Enfermedad Maligna Peritoneal celebrada en Milán en 2006, con casi 400 participantes, se supo que el 100%, de los asistentes, utilizaban la Tomografía Computarizada helicoidal, como la principal, herramienta para el estudio pre operatorio de la enfermedad. También se citaron otras herramientas diagnósticas tales como: Resonancia Magnética Nuclear (84,38%), TAC PET (81,25%) y la Laparoscopia diagnóstica (78,13%). (75).

El sistema más usado para la cuantificación de la enfermedad peritoneal , en el estudio por imágenes y su correlación con los hallazgos intraoperatorios, es el ICP-TAC. Se han propuesto otros sistemas de valoración específicos para cáncer colorectal, mesotelioma, etc.; también se han propuesto sistemas de valoración de extensión de la enfermedad que incluyen variables clínicas y que predicen la probabilidad de citoreducción completa o no (76)

Tomografía Computarizada (TAC).

Actualmente es común que en los Centros de referencia abocados al estudio de la Enfermedad Maligna Peritoneal, se utilicen Tomógrafos helicoidales, multicanales con posibilidad de reconstrucción multiplanar (axial, coronal, sagital), y/o reconstrucciones viscerales tridimensionales con tiempos de realización de esta técnica cada vez más cortos y favorecidos, con el uso de la administración de contraste oral, intravenoso y en algunos casos rectal. La Tomografía computarizada, es la técnica de estudio de extensión pre operatoria, de menor costo cuando se le compara con la Resonancia Magnética Nuclear, el TAC- PET y la laparoscopia. Por otro lado, la calidad de las imágenes en la Tomografía Computarizada (TAC) no se altera, por movimientos fisiológicos, cómo el peristaltismo intestinal, además tiene como otras ventajas, permitir una mejor definición topográfica de las lesiones y su uso es muy familiar para los cirujanos (77).

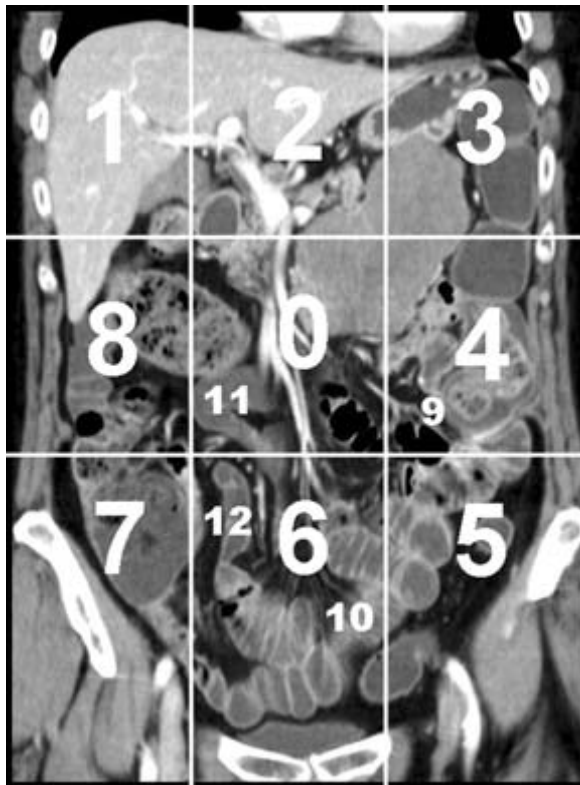
La sensibilidad de la Tomografía Computarizada (TAC), en diagnosticar carcinomatosis peritoneal se encuentra en el orden del 60% al 90%, dependiendo de las características del tomógrafo, del tamaño de los nódulos, de las regiones abdominopélvicas exploradas y de la experiencia del radiólogo en el estudio de la carcinomatosis peritoneal. (78)(79)(80)

En relación al tamaño de las lesiones, la sensibilidad de la Tomografía Computarizada (TAC), es del 60% al 90% para las lesiones mayores de 5 cm y del 10% al 30% para aquellas menores de 1 centímetro.(79)(81).

La sensibilidad de la Tomografía Computarizada (TAC), es mayor, para la detección de carcinomatosis en las regiones correspondientes al epigastrio, epiplón mayor y peritoneo diafragmático y está en el rango del 60% al 90%, mientras que la sensibilidad disminuye en regiones como el retroperitoneo y la pelvis (50% a 70%). (80)(79)(82).

Una de las principales limitaciones de la Tomografía Computarizada (TAC) es la baja sensibilidad en detectar enfermedad en tres áreas, cuyo compromiso muchas veces limita una citoreducción completa, además la disección a este nivel se asocia a morbilidad importante. Estas áreas son: porta hepatis, el intestino delgado y el mesenterio. La sensibilidad en detectar presencia de enfermedad a este nivel, está sólo entre el 20% a 50% de los casos.

Por otro lado *Jacquet P. y colaboradores*, estudiaron los hallazgos tomográficos que se correlacionaban con una citoreducción incompleta y encontraron: que la obstrucción del intestino delgado en uno o más segmentos y la presencia de lesiones nodulares exclusivamente a nivel de íleon distal, ya sea sobre la serosa o en el mesenterio, mayores de 0,5 cm tenían un 88% de probabilidades de una citoreducción incompleta (78)



- 0 Región central
- 1 Superior derecho
- 2 Epigastrio
- 3 Superior izquierda
- 4 Flanco izquierdo.
- 5 Inferior Izquierdo
- 6 Pelvis
- 7 Inferior derecho.
- 8 Flanco derecho.
- 9 Yeyuno superior.
- 10 Yeyuno inferior
- 11 Íleon superior
- 12 Íleon Inferior.

Figura 5. Regiones Abdomino pélvicas según ICP-TAC.

Probablemente estos hallazgos se encuentren relacionados a una alta concentración de la enfermedad sobre el intestino delgado en general y la limitación en la citoreducción completa, estaría dada por el riesgo resecciones amplias que deriven en Síndrome de intestino corto o resecciones intestinales extensas.(83).

A pesar de ser la prueba de imagen más utilizada en el estudio pre operatorio de extensión de la Enfermedad Peritoneal Maligna, el TAC infraestima el volúmen de enfermedad cuando se utiliza el ICP TAC y se compara con el ICP intraoperatorio.

Kohn y colaboradores, estudiaron el valor del TAC en estimar la extensión de la enfermedad peritoneal a través del Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) en la carcinomatosis por Cáncer colorectal y encontraron que, la sensibilidad de esta técnica para determinar el tamaño de las lesiones era del 60%, se infraestimaba en el 33% y se sobreestimaba en el 7% de los casos.(84).

En el intento de aproximarse cada vez más a a la extensión real de la Enefermedad, es decir que el ICP TAC se aproxime al ICP intraoperatorio, se

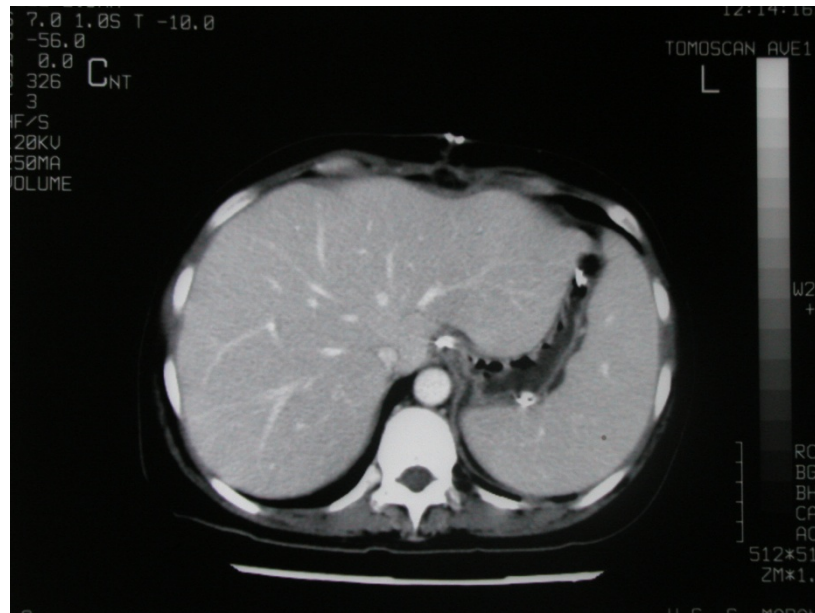
reagrupó el ICP en tres categorías: puntuación baja : aquellos con puntuación ICP TAC de 0 a 10. Moderada: Puntuación ICP TAC de 11 a 20 y Alta: con ICP TAC mayor a 21. (85). A través de esta modalidad, se obtuvo una mejor correlación, a pesar que los intervalos serían muy amplios.

En vista de las limitaciones, del TAC en la aproximación a la extensión real de la Enfermedad Peritoneal Maligna, se han propuesto sistemas de clasificación por imágenes que además añaden variables clínicas y de la biología tumoral. Estas estrategias están orientadas a una mejor selección del paciente, a ser sometido a un procedimiento quirúrgico de alta complejidad, con morbilidad y mortalidad importantes.

En este intento, *Yan T. y colaboradores*, diseñaron una herramienta para la valoración de la enfermedad en el mesotelioma peritoneal, a nivel en el intestino delgado y su mesenterio, que incluye la valoración de la presencia de ascitis, el engrosamiento nodular o la obstrucción intestinal, la pérdida de la definición de los vasos en el mesenterio. Este grupo, concluyó que la valoración pre operatoria Clase III y/o una masa de 5 cm en la región 2, epigástrica, tenía casi un 100% de probabilidades de citoreducción incompleta. Mientras que un TAC sin ninguno de estos dos hallazgos, tenía un 94% de probabilidades de citoreducción completa.(86). Este modelo podría ser aplicado a carcinomatosis, cuyo origen sea diferente al mesotelial.

Clase	Ascitis	Compromiso del Intestino delgado y del mesenterio	Pérdida de claridad vascular del mesenterio	Interpretación del TAC
0	No	No	No	Apariencia normal
I	Sí	No	No	Sólo ascitis
II	Sí	Engrosamiento, aumento.	No	Tumor sólido presente.
III	Sí	Engrosamiento nodular, obstrucción segmentaria	Sí	Pérdida de arquitectura normal.

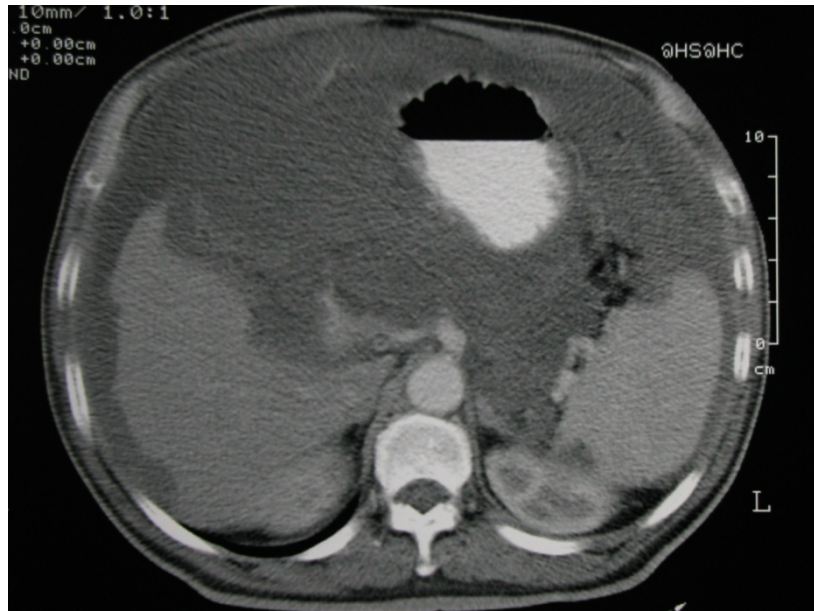
Tabla 2 . Clasificación Interpretativa del TAC: Intestino delgado y Mesenterio.(86).



Clase I: Sólo ascitis, ausencia de compromiso del intestino delgado y su mesenterio, ausencia de alteraciones en claridad vascular del mesenterio.



Clase II: Tumor sólido presente, presencia de ascitis, engrosamiento de paredes del intestino delgado, no se pierde la claridad vascular del mesenterio.



Clase III: Pérdida de la arquitectura radiológica normal; presencia de ascitis, engrosamiento nodular sobre intestino delgado, obstrucción intestinal segmentaria, pérdida de la claridad vascular del mesenterio.

Figura 6.- Aplicación de Clasificación de Yan T, de extensión y severidad de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

En la Enfermedad Peritoneal Maligna por Carcinoma Colorectal, se ha propuesto también un sistema de valoración que integra, variables clínicas, extensión de la enfermedad y la biología tumoral. EL PSDS (Peritoneal Surface Disease Score), propuesto por *Chua C. Terence y J. Esquivel*, incluye la valoración de la extensión tumoral, con las tres categorías, citadas anteriormente, es decir ICP menor de 10 (1 punto), ICP de 10 a 20 (3 puntos), ICP mayor a 20 (7 puntos). La puntuación clínica, comprende la ausencia de síntomas (0 puntos), síntomas leves (1 punto) y síntomas severos (6 puntos). En la evaluación histopatológica del tumor primario, se asignó 1 punto, a un tumor bien o moderadamente diferenciado y ausencia de compromiso ganglionar, moderadamente diferenciado y N1 o N2 (3puntos) y pobremente diferenciado o células en anillo de sello (9 puntos).

Finalmente, según la puntuación obtenida, se clasificaron a los pacientes en cuatro categorías que fueron: PSDS I menor de 4 pts. PSDS II: de 4 a 7pts. PSDS III: de 8 a 10. PSDS IV: mayor de 10. La mediana de supervivencia en pacientes con PSDS de I no pudo ser calculada, mientras que en un estadio de PSDS II la mediana de supervivencia fue de 38 meses, PSDS III de 24 meses y PSDS IV de 7 meses. A la luz de estos resultados, se puede inferir que un paciente con PSDS IV, no se beneficiaría de un procedimiento de citoreducción y QIOH, ya que no aportaría mayor beneficio a su supervivencia y sí el riesgo de una complicación severa e incluso de muerte. Probablemente, este mismo paciente, sí sea candidato a tratamiento de soporte no invasivo. (76)

Síntomas Clínicos	Extensión de Carcinomatosis	Histopatología del Tumor Primario.
No síntomas <i>0 puntos</i>	ICP menor de 10 <i>1 punto</i>	Bien o Mod diferenciado N0 <i>1 punto</i>
Síntomas leves <i>1 punto</i>	ICP de 10 a 20 <i>3 puntos</i>	Mod diferenciado y N1/N2 <i>3 puntos</i>
Síntomas Severos <i>6 puntos</i>	ICP mayor a 20 <i>7 puntos</i>	Pobremente diferenciado o cels anillo <i>9 puntos</i>

Mod: moderado; cels en anillo: células en anillo de sello.

PSDS I menor de 4 pts. PSDS II: de 4 a 7pts. PSDS III: de 8 a 10. PSDS IV: mayor de 10

Tabla 3. Estimación del PSDS (Peritoneal Surface Disease Score) en pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna, por Cáncer colorectal (76)

RMN

El estudio pre operatorio de la Enfermedad Maligna Peritoneal, a través de la RM se ve favorecida con el uso complementario del Gadolinio como contraste intravenoso, en fase retardada (87)(88)(89)(90)(91) (92).

Las principales ventajas de la RM en comparación con el TAC es la detección de lesiones menores de 1 cm. En un estudio, se determinó que la sensibilidad de la Resonancia Magnética Nuclear usando Gadolinio, para detectar lesiones menores de 1 cm fue del 85% al 90% comparado con el 22% a 33% para la tomografía computarizada. Por otro lado la sensibilidad y especificidad, para diagnosticar compromiso del intestino delgado es del 73% y 77% respectivamente en pacientes con carcinomatosis por cáncer de ovario (92).

Low R. y colaboradores, en un estudio retrospectivo usando RM, en pacientes con carcinomatosis peritoneal por tumores mucinosos apendiculares estableció, como indicadores de mal pronóstico: la presencia de masas mesentéricas mayores de 5 cm, infiltración tumoral mesentérica difusa y/o compromiso tumoral difuso de la serosa del intestino delgado(83)(89).

Así mismo la Resonancia magnética nuclear, tiene la ventaja de además de detectar engrosamientos peritoneales, con la ayuda del Gadolinio, que

concentra a nivel de las áreas de mayor celularidad, lo cual es un dato importante, por ejemplo, en los tumores apendiculares donde el predominio de la celularidad sobre la secreción mucinosa, permite preveer el comportamiento o el alto grado de invasividad de la enfermedad.(83)

La Resonancia Magnética Nuclear tiene la desventaja de ofrecer falsos positivos en pacientes con cirugía previa, quimioterapia y/o radioterapia previa, o factores intrínsecos como enfermedad inflamatoria. Por otro lado pequeñas cantidades de ascitis pueden captar Gadolinio y hacer indistinguible de microimplantes peritoneales (75).

TAC PET.

La valoración funcional de la actividad tumoral a nivel de los tejidos utilizando glucosa marcada con radio trazadores, no específicos y fusionada con cortes Tomográficos (Tomografía por Emisión de Positrones 18 Fluoro Deoxiglucosa), constituye la técnica de mayor sensibilidad en el estudio de la Enfermedad Maligna Peritoneal, cuando se compara con el PET o la Tomografía helicoidal, por sí solos.(93)(94)(95).

La sensibilidad del TAC PET en detectar metástasis colorectales en todo el organismo, es del 97%, pero está acompañada de una baja especificidad, principalmente dada por una acumulación fisiológica del radiotrazador, a nivel del estómago, intestino delgado y tracto urinario (96).

Una de las principales limitaciones del TAC-PET es que mucho de los artefactos producidos son debidos a los movimientos respiratorios y dificultad en la integración del TAC, que habitualmente se hace en inspiración y el PET que se realiza con movimientos respiratorios normales. Se debe tener esto en cuenta en el estudio de carcinomatosis y su interpretación a nivel de las regiones comprometidas por los movimientos respiratorios, como son ambos

diafragmas, bases pulmonares y superficie hepática en su cara diafragmática.(75).

El TAC PET también tiene dificultades en detectar nódulos de carcinomatosis menores a 1 cm y la ausencia de captación no descarta la presencia de micrometastasis. El costo de esta técnica es aun oneroso y limita también su uso rutinario.(75).



Figura 6. Imágenes de un paciente de 69 años, con carcinomatosis por cáncer colorectal, en donde el PET axial, demuestra hipermetabolismo a nivel de las regiones 1 y 2, que fueron posteriormente confirmadas por cirugía (A). Estas imágenes no pudieron diferenciarse, en el TAC con doble contraste, del intestino delgado y su mesenterio (B) y sólo pudieron ser evidenciadas con la fusión de imágenes TAC y PET(C).

Se asumen como otras limitaciones, al PET cómo técnica aislada la baja captación FDG, debido a movimientos fisiológicos anteriormente citados, ausencia de localización del tumor primario, o quimioterapia sistémica de reciente administración. Su captación es baja en tumores en donde predomina la presencia de secreción mucoide acelular.

Estos autores concluyen que ni el TAC ni el PET por si solos, son altamente fiables al valorar la extensión de la enfermedad, especialmente aquella sobre el intestino delgado. (97).

En cambio, la fusión (TAC-PET), de la localización topográfica brindada por el TAC, y la información acerca de la actividad metabólica tumoral (PET), muestra una correlación sólida entre el Índice de carcinomatosis peritoneal calculado en el pre operatorio comparado con el hallado durante la cirugía ($r=0,703$. r es el valor del análisis de correlación de Pearson, este valor es más sólido cuando se aproxima o es 1). Así mismo existe una fuerte correlación a nivel del análisis regional de la enfermedad sobre el intestino delgado ($r=0,838$). (93).

LAPAROSCOPIA EXPLORADORA.

La laparoscopia diagnóstica, es una técnica que nos permite conocer de manera directa la presencia de Enfermedad Maligna Peritoneal y aproximarnos a conocer su extensión. Tiene como ventajas el poder tomar biopsias para caracterizar mejor el tumor y determinar el grado de compromiso del intestino delgado y del mesenterio, factores limitantes en la citoreducción óptima. En comparación con la laparotomía se asume que está, tiene una morbilidad asociada que supera los beneficios de un procedimiento exploratorio. La laparoscopia diagnóstica, se realiza con la colocación de trocares (3), todos a nivel de la línea media, para ser resecados posteriormente en el procedimiento definitivo de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica. Tiene las ventajas de todo procedimiento laparoscópico en comparación con el acceso estándar, de laparotomía, como lo es mínima invasión, menor dolor post operatorio, y una rápida recuperación (98).

Se considera que las principales desventajas son: acceso limitado o nulo en pacientes con cirugía abdominal previa y la valoración del compromiso de adenopatías retroperitoneales. (75).

El principal factor pronóstico en el tratamiento de la Enfermedad Maligna Peritoneal, es el alcanzar una citoreducción completa y la laparoscopia diagnóstica nos permite aproximarnos a este resultado. **Valle y Garofalo** estudiaron la factibilidad de realizar la cuantificación de la enfermedad maligna peritoneal según el índice de carcinomatosis de **Sugarbaker** (99), pudiendo realizarlo en 96 de los 97 pacientes a estudio(100), encontrando una buena correlación con el Índice de carcinomatosis intraoperatorio e

infradiagnosticando sólo en 2 casos y sin acarrear morbilidad ni mortalidad (morbimortalidad de 0) (101). Recientemente, en una actualización de esta serie con 197 pacientes se pudo realizar una valoración de la extensión de la enfermedad a través de videolaparoscopia en el 99,49% de los casos (196/197) con una morbilidad del 1,02%, constituidos por infección en la puertos de entrada de trocares (2 casos), sangrado intraoperatorio (1 caso) y perforación diafragmática que se reparó por laparoscopia. Además solo se utilizaron dos trocares en 184 de los 197 casos. (101)



Figura 7. Laparoscopia exploradora en Carcinomatosis Peritoneal.

NOTES

Se realizan intentos para el diagnóstico y valoración de la extensión de la enfermedad maligna peritoneal utilizando, cirugía endoscópica transluminal a través de un orificio natural, (NOTES Natural Orifice Transluminal Endoscopic Surgery) (102)(103). Los estudios experimentales no han demostrado superioridad frente a laparoscopia y se publican algunos casos aislados, en

pacientes, utilizando este acceso, sin embargo son necesarios más estudios al respecto (104).

En un modelo experimental de simulación de carcinomatosis peritoneal en cerdos, se comparó el uso de la peritoneoscopia a través de NOTES transgástrico versus la laparoscopia en la detección de carcinomatosis, encontrándose que la sensibilidad de la laparoscopia fue mayor (95%) que para el NOTES transgástrico (63%), siendo el área "ciega" para el NOTES transgástrico, la superficie hepática, sin embargo el resto de los cuadrantes del peritoneo incluyendo los diafragmas pueden ser evaluados aceptablemente con esta técnica (105). La peritoneoscopia transgástrica por NOTES, estaría contraindicada en aquellos casos en los cuales se violase la integridad del tumor cómo ocurriría en los tumores gástricos y aun queda por precisar el riesgo de la diseminación endoluminal ya sea del tracto digestivo o en el ginecológico, en un procedimiento de morbilidad mínima como debería de ser el de un procedimiento de estadiaje.

PREPARACIÓN PERIOPERATORIA.

La mayor parte de los grupos dedicados al tratamiento de la Enfermedad Maligna Peritoneal en el mundo, han estandarizado medidas perioperatorias orientadas a disminuir la morbilidad y mortalidad.

1.- Preparación Preoperatoria.

Se recomienda el estudio pre operatorio de la Función cardiovascular a través del estudio morfológico y funcional mediante ecocardiografía, que nos brinda datos como la fracción de eyección, lesiones valvulares y/o otros factores que puedan alterarse y tener traducción clínica, en una cirugía de alta complejidad, con tiempos operatorios de varias horas de duración, al sangrado intraoperatorio y a los cambios hemodinámicos inducidos por la hipertermia.

La pérdida de volumen intravascular, en el intraoperatorio, se explica por el sangrado, continuo desde el lecho de las peritonectomías, pérdida de líquido

ascítico, además de las pérdidas sanguíneas desde otras estructuras, vísceras, en una cirugía radical y con tiempos operatorios prolongados.

Otros factores que contribuyen a la inestabilidad hemodinámica son la vasodilatación y la aparición de estados hiperdinámicos (gasto cardíaco de 7 a 10 Lts/min) que se manifiestan como hipotensión y taquicardia.

Es común que estos estados hiperdinámicos, se prolonguen al post operatorio inmediato, con taquicardia entre 100 a 140 latidos por minuto (106).

Estas alteraciones en el volumen intravascular, continuarán en el post operatorio inmediato, en donde se pueden llegar a perder hasta 5 litros por día. También se realiza el estudio de la función respiratoria (VEF1) y del aclaramiento de creatinina, importante este último, ya que algunos fármacos y quimioterápicos pueden producir nefrotoxicidad, más aun cuando la mayoría de los pacientes han sido sometidos a varios ciclos de quimioterapia sistémica previa.

Preparación Mecánica del colon.

El día previo a la cirugía, se realiza la preparación mecánica del colon acompañados de antibióticos orales, (1 dosis de Eritromicina 1g y 1 dosis Neomicina 1g). Muchos de los pacientes han sido previamente operados y requieren una disección amplia de las adherencias intestinales, con el riesgo del vertido de material colónico a la cavidad abdominal. Por otro lado, en el proceso intraoperatorio de electrovaporación de las lesiones de menor tamaño, también se corre el riesgo de perforación de víscera hueca.

Profilaxis Tromboembólica

Se administra profilaxis tromboembólica con Heparinas de Bajo Peso Molecular (Bemiparina), 12 horas antes de la cirugía y se continua en el post operatorio. En pacientes con diagnóstico conocido de trombosis venosa de miembros inferiores e historia clínica previa de Tromboembolismo pulmonar con necesidad de anticoagulación oral o parenteral, se puede optar por la colocación de un

filtro de cava, transitorio o definitivo, el cual se colocará mediante radiología intervencionista, los días previos a la cirugía y de esta manera evitaremos el riesgo del desprendimiento de émbolos hacia la circulación pulmonar, y en casos de pacientes con anticoagulación oral o parenteral, permitirá suspender este tratamiento para la cirugía.(107)(108).

2.- Preparación Intraoperatoria.

Profilaxis Tromboembólica mecánica.

La estrategia anti tromboembólica en el quirófano, consiste en la colocación de medias de compresión mecánica secuenciales durante todo el acto quirúrgico y durante la permanencia del paciente en la Unidad de Reanimación post operatoria (Secuencial Compression System Kendall, Tyco R).



Figura 8. Sistemas de compresión mecánica secuencial de miembros inferiores.



Figura. Sistema de Compresión secuencial de miembros inferiores, que se mantiene durante la intervención y en el post operatorio inmediato.

Profilaxis antibiótica.

La Profilaxis antibiótica utilizada por nuestro Equipo, consiste en la administración de una cefalosporina de segunda generación, Mefoxitina, con espectro contra GRAM negativos y anaerobios, la cual se administra 30 min antes de la incisión y se repite durante el intraoperatorio cada 4 horas. En casos de alergia a betalactámicos, se procede a la administración de una quinolona, como por ejemplo el Ciprofloxacino a dosis única de 200mg asociado a un anaerobicida, cómo lo es el Metronidazol a dosis de 500 mg cada 8 horas.

Analgesia Post operatoria.

La colocación de catéteres de analgesia epidural y el uso de dispositivos de analgesia a demanda (PCA), son importantes en nuestros pacientes, ya que permiten un mejor control del dolor post operatorio y podrían disminuir el uso de analgésicos opiáceos sistémicos y disminuir, así, el íleo post operatorio. (109)



Figura. Colocación de catéter de analgesia epidural, para control del dolor intraoperatorio y post operatorio.



Figura. Catéter Epidural para el control del dolor, tunelizado en el tejido celular subcutáneo.

Posición del paciente y exposición del campo quirúrgico.

La posición del paciente en la mesa quirúrgica es en decúbito supino con los brazos en cruz y se facilita, la abducción de las piernas para acceder al ano en el caso de realizar, anastomosis rectales, con suturas automáticas (EEA, ILS)

Se utilizan separadores automáticos (Thompson Retractor, Omni-Tract) que permiten un mejor abordaje a la cavidad abdominal y que servirán para la construcción del “coliseo” durante la perfusión intraperitoneal del quimioterapico.

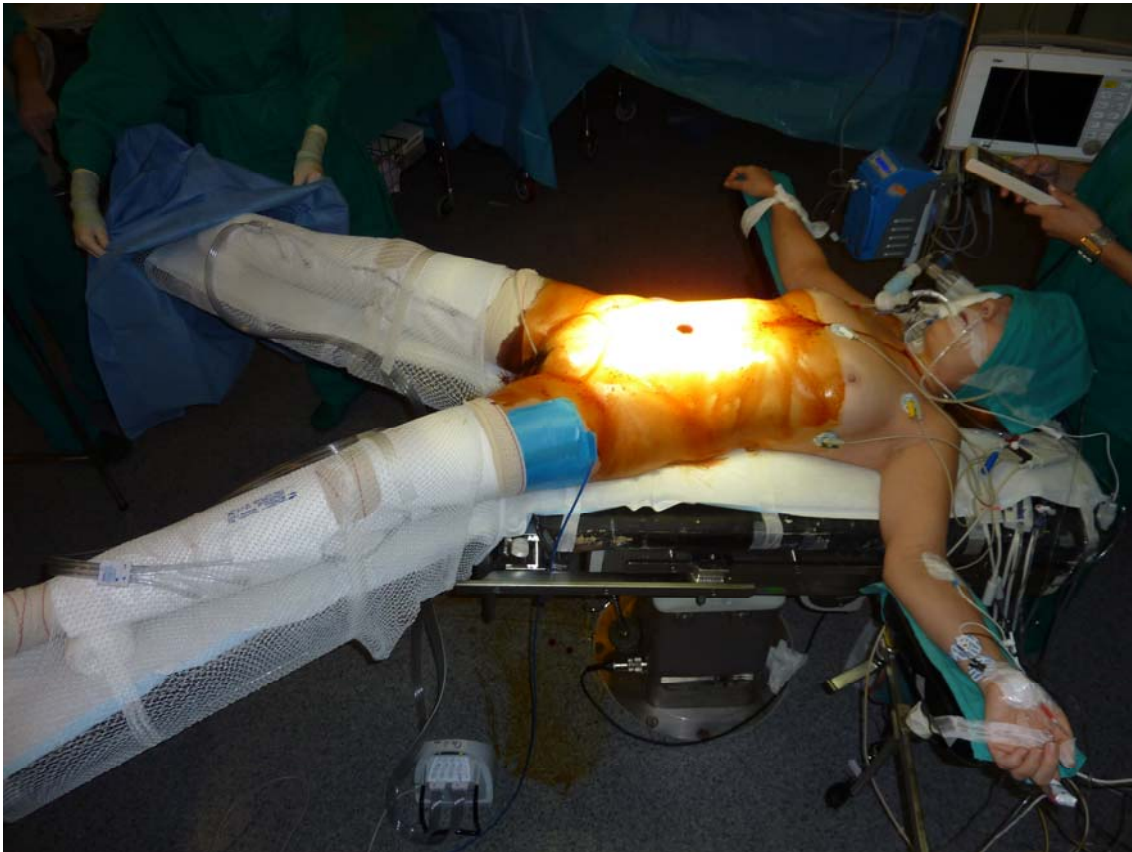


Figura . Posición del paciente en el campo quirúrgico: en decúbito supino con las piernas separadas, y "brazos en cruz". Esta es una variante a la posición convencional de litotomía con piñeras, que también permite un fácil acceso a la región perianal, en casos de reconstrucción colorectal con autosutura (ILS/EEA).

Control de Temperatura Corporal.

La temperatura corporal se monitoriza durante el intraoperatorio, mediante 2 transductores, uno intravesical y otro transesofágico. Es necesario el control estricto de la temperatura en razón de los cambios de temperatura que ocurren en un procedimiento quirúrgico de 8 a 10 horas de duración y el aumento de temperatura, secundaria a la administración intraoperatoria del quimioterápico por vía intraperitoneal.



Figura 9. Sistemas de monitorización de temperatura intraoperatorios.



Organización de Recursos Humanos.

El equipo en el campo quirúrgico está constituido por 02 Cirujanos y dos Médicos Residentes de los últimos años del Programa de la Especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo.

En el tiempo de Perfusión Intraperitoneal Intraoperatoria, el manejo de citostáticos y el control de temperatura están a cargo de un Cirujano y un Médico Residente.

El equipo de Anestesia está conformado por 02 Anestelistas con amplia experiencia en procedimientos quirúrgicos de alta complejidad.

El equipo de Enfermería se compone de 02 turnos, que se sustituye cada 8 horas; en cada uno de ellos, participa 1 enfermera instrumentista y una enfermera circulante con el apoyo de 01 auxiliar de Enfermería y 01 celador.



Bioseguridad y Protección del personal

El personal en el campo quirúrgico, utiliza batas de alta protección, desechables (Bata quirúrgica desechable de tejido, sin tejer, reforzada, Foliadress Gown Special REF 992192), así como gafas de protección homologadas (Pegaso Basic 3 40/90 FA) y mascarillas con filtro (Máscara 3M con Respirador autofiltrante para protección CE 0086) Se recomienda además el uso de doble guantes, debiendo ser el más externo, libre de talco.

Durante el tiempo de Perfusión Intraperitoneal Intraoperatoria Hipertérmica, se hace obligatorio el uso de este material por parte de todo el personal presente en el quirófano.

También es necesario citar, el uso de un sistema de aspiración de humos, el cual se deberá mantener de 5 a 7 cm de la zona de trabajo y que recogerá la emanación producida por la electroevaporación tisular y la quimioterapia intraoperatoria hipertérmica. (Buffalo Filter Vacuum). (110)(111).

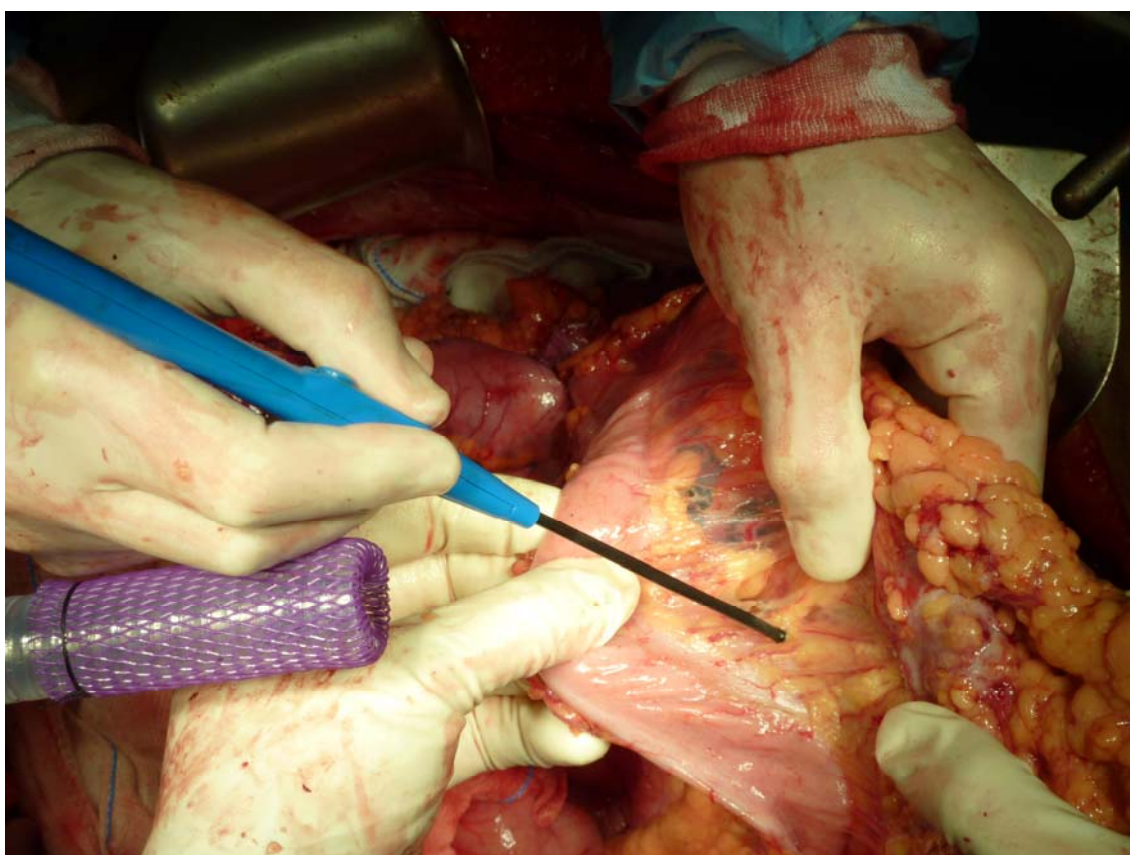


Figura 10 Aspirador de humos, durante resección del epiplón mayor con electrobisturí (Tip ball).



Figura. Gafas y mascarilla protectora, de uso obligatorio, durante la administración de Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica.

Hemostasia intraoperatoria y anastomosis.

Para el control del sangrado y hemostasia, se utilizan desde ligaduras con materiales convencionales, el electrocauterio con punta redonda de 3mm. hasta el láser Argón, clips automáticos y selladores de vasos, de pequeño y mediano calibre, con energía bipolar, como en el caso del, Ligasure. El uso de dispositivos que usan otro tipo de energía, distinta a la eléctrica, tal como la radiofrecuencia, en el caso del TissueLink, son útiles para la disección de residuo tumoral sobre grandes vasos, como por ejemplo la cava retrohepática.

No es frecuente en nuestra experiencia, el uso de selladores biológicos hemostáticos como (Flo seal, Tyssucol, Surgicel, Bioglue etc), probablemente a

superficies denudadas extensas y al buen control de la hemostasia, que en estos casos se obtiene con diatermia.

En el caso de resecciones de viscerales, se hace uso de suturas automáticas, sean estas circulares o lineales, que también son de utilidad en las reconstrucciones gastrointestinales.

3.- Cuidados post Operatorios.

Vacunación post esplenectomía

Aquellos pacientes, que presentan, infiltración tumoral del bazo, o implantes tumorales extensos en el área 2 ó subdiafragmática izquierda y que son sometidos a esplenectomía, se les administrará, vacunación contra gérmenes encapsulados, tales como *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib) y la *Neisseria meningitidis*. Dicha vacunación se sustenta en la incidencia 15 a 20 veces mayor de infecciones graves en pacientes esplenectomizados y la realizamos, habitualmente a las dos semanas, después de la esplenectomía, e incluye la vacuna antineumocócica 23 valente, anti Hib, antimeningocócica y la vacuna antigripal.

Estas vacunas deben ser administradas cada 3 a 5 años, excepto la vacuna anti gripal que será anual.(112)

Valoración Intraoperatoria de la Extensión de la Enfermedad

Exploración laparoscópica.

A pesar de la aproximación que nos puedan brindar los estudios de imagen preoperatorio, de la extensión de enfermedad y la posibilidad de citoreducción completa, en algunos casos seleccionados, se puede realizar una exploración laparoscópica inicial. Este procedimiento laparoscópico inicial también puede ser útil para valorar la extensión de la enfermedad sobre el peritoneo diafragmático; en caso la enfermedad estuviera ausente a dicho nivel, nos permitiría limitar la incisión en sentido craneal, así tendría menor impacto en la

función respiratoria y en un mejor control del dolor post operatorio. **Bao P. y colaboradores**, utilizan también esta estrategia para valorar si la citoreducción completa es posible y si así fuese proceden a la incisión xifopúbica. Si la extensión de la enfermedad no lo permitiese, optan por quimioterapia sistémica paliativa (113)(114)(115)(116)

La selección intraoperatoria de los pacientes en los que se alcanzará una citoreducción óptima, está en relación al cálculo de la extensión de la enfermedad cuantificado a través de los sistemas de puntuación de carcinomatosis, el cual se realiza al inicio de la cirugía.

Existen diversos sistemas de valoración de la extensión de la Enfermedad Peritoneal Maligna, los principales son:

1.- El sistema de estadiaje de Carcinomatosis Peritoneal de Gilly.

Este sistema fue acuñado por Gilly y colaboradores en Lyon en 1994 y sólo toma en cuenta el tamaño del nódulo más grande y su distribución por la cavidad peritoneal. Las principales ventajas de este sistema son su fácil manejo y su reproducibilidad. Las principales desventajas de este sistema, son que no predice resecabilidad de la carcinomatosis y que es poco útil en la valoración en la distribución de los implantes peritoneales.

2.- Sistema de Estadificación Japonés de la Carcinomatosis.

Se utilizó inicialmente, para la estadificación de la carcinomatosis por Cáncer gástrico, pero su aplicación se puede extrapolar a la carcinomatosis de otro origen, tiene las ventajas, de ser una herramienta de fácil manejo y reproducible pero no aporta información sobre el tamaño y la localización de los implantes en la cavidad peritoneal.

3.- El Índice de Carcinomatosis Peritoneal Simplificado Holandés.

Este es un sistema de valoración desarrollado a partir del Índice de Carcinomatosis Peritoneal de Sugarbaker. Clasifica el tamaño de los implantes

cómo ausentes, pequeños, moderados o leves y divide la cavidad abdominal en sólo 7 regiones: Pélvis, abdomen inferior derecho, epilón mayor, colon transversal y bazo, área subdiafragmática derecha, área sub diafragmática izquierda, epilón menor y subhepática, intestino delgado y su mesenterio. Tiene la ventaja de haber sido validado en carcinomatosis por cáncer colorectal y en pseudomyxoma peritoneal. Como desventajas, no considera, el flanco izquierdo ni la región central, que en pacientes post operados involucra la cicatriz operatoria.(117)

4.- Índice de Carcinomatosis Peritoneal de Sugarbaker.

Jacquet y Sugarbaker PH, en su enfoque regional de la Enfermedad Maligna Peritoneal, sistematizó la valoración y el abordaje de la cavidad abdominopélvica, combinando la distribución del tumor en 13 regiones que van de la zona 0 a la zona 12. Las 13 regiones fueron definidas por dos planos horizontales que pasan por debajo de ambos rebordes costales y por encima de ambas crestas ilíacas y dos planos verticales que dividen equitativamente el abdomen y se intersectan con los planos horizontales, que definen 9 regiones abdominales. El intestino delgado es valorado independientemente, ya que su compromiso es un signo ominoso en la Enfermedad Maligna Peritoneal. El intestino delgado se divide en 4 regiones adicionales (regiones del 9 al 12) que son yeyuno superior e inferior y de la misma forma, íleon superior e inferior.

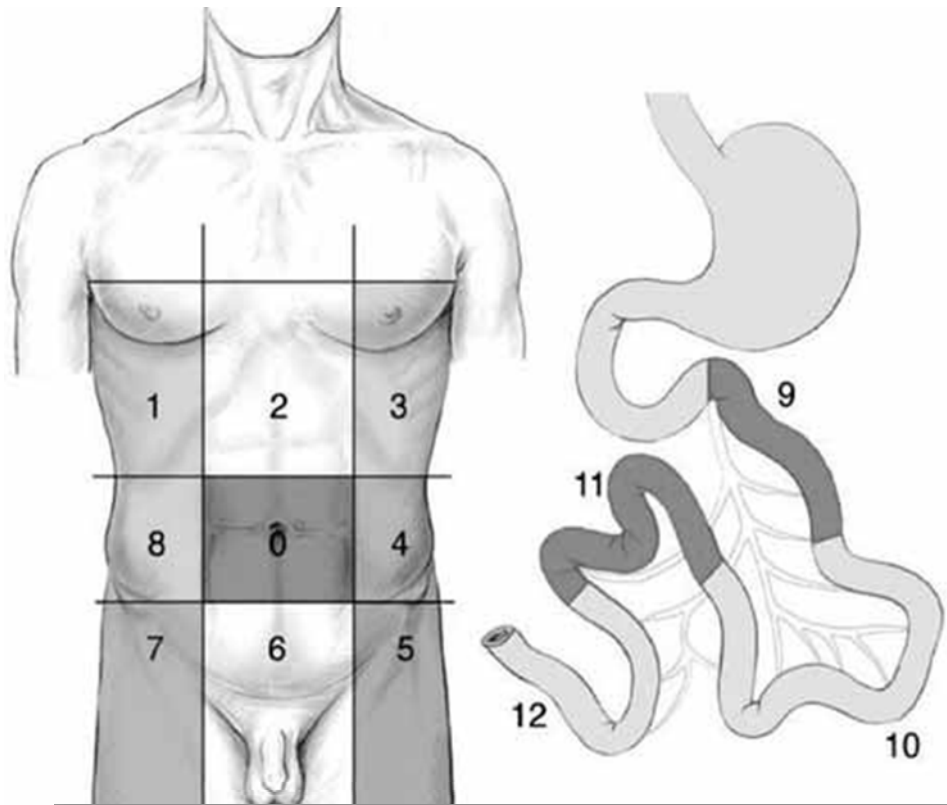


Figura 11.- Sistema de valoración Intraoperatorio de la extensión de la Enfermedad Peritoneal Maligna (ICP), según PH. Sugarbaker.

Con el tamaño de la lesión, que va desde 0 puntos (ausencia de enfermedad), 1 punto (de 0 cm a 0,5 cm) 2 puntos (de 0,5cm a 5 cm) y 3 (mayor de 5 cm). Este score tiene un máximo de 39 puntos y se correlaciona con la extensión de la enfermedad, la resecabilidad y la supervivencia (114)(115) .

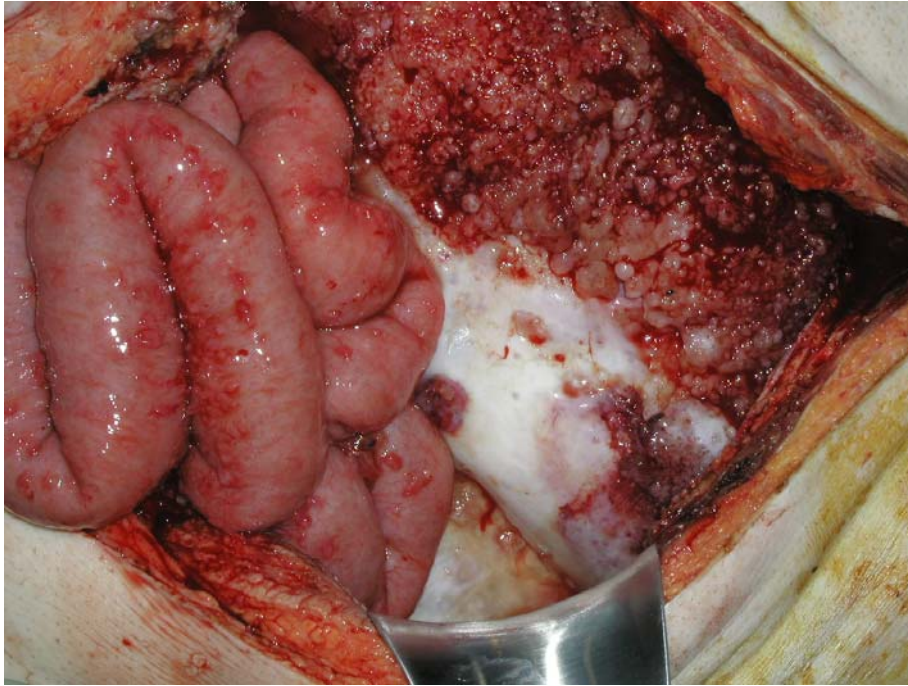


Figura 12.- Enfermedad Peritoneal Maligna, extensa con compromiso de epiplón mayor ("tarta omental") con placas blanquecinas correspondiente a infiltración y trombosis de red linfática omental. También se evidencia compromiso del intestino delgado.

Se consideran en general signos ominosos en la Enfermedad Peritoneal Maligna la presencia de enfermedad en la región 2 que incluye al hilio hepático y/o enfermedad extensa en las regiones 9 al 12, que se traduce en el compromiso de estructuras nobles, cómo la vía biliar, la vena porta y arteria hepática y compromiso extenso en intestino delgado, indicadores de baja probabilidad de citoreducción completa.

En el intento de cuantificar la extensión de la Enfermedad Peritoneal Maligna y predecir la probabilidad de citoreducción completa y por tanto de establecer "puntos de corte" a través del ICP, algunos autores han postulado estas asociaciones a través de estudios clínicos retrospectivos.

Por ejemplo en el cáncer colorectal, *Sugarbaker y colaboradores*, encontraron que la supervivencia en 100 pacientes con carcinomatosis por cáncer colorectal, era del 50% si el ICP era menor de 10 puntos; de 20% si el score entre 11 y 20 puntos y 0% si el score era de más de 20 puntos.(116). Ellos sugieren que será difícil alcanzar una citoreducción completa por encima de 20 puntos y que deberían valorarse en este caso técnicas paliativas. Elías D. estableció este punto de corte en un score de 16 puntos, basado en una supervivencia a los 3 años, del 60% versus del 33%, para aquellos con un score menor o igual a 16 y de 17 o más respectivamente (118).

En el cáncer gástrico se sugiere que un factor de buen pronóstico es tener ICP menor o igual a 10 según la Clasificación de Sugarbaker y que este grupo sería el obtendría mayor beneficio de un procedimiento de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica(119).

En relación a los tumores apendiculares y el Pseudomyxoma peritoneal, no existe un "punto de corte" al momento de la valoración de la extensión a través del ICP, debido a que por definición se trata de un tumor con importante componente acelular. Un valor del ICP alto, en el Pseudomyxoma peritoneal, no siempre es indicador de enfermedad muy extensa.

En el Cáncer de Ovario, tampoco se ha podido, establecer un límite en la extensión tumoral intraperitoneal, a través del ICP, como indicador pronóstico. Sin embargo en el Mesotelioma peritoneal, Yan T. y colaboradores a través de un estudio multicentrico que incluyó 405 pacientes, sometidos a citoreducción y QIOH, encontraron que un ICP de menor o igual a 20 se correlacionaba con un mejor pronóstico que aquellos que tenían un ICP mayor a 20 (120).

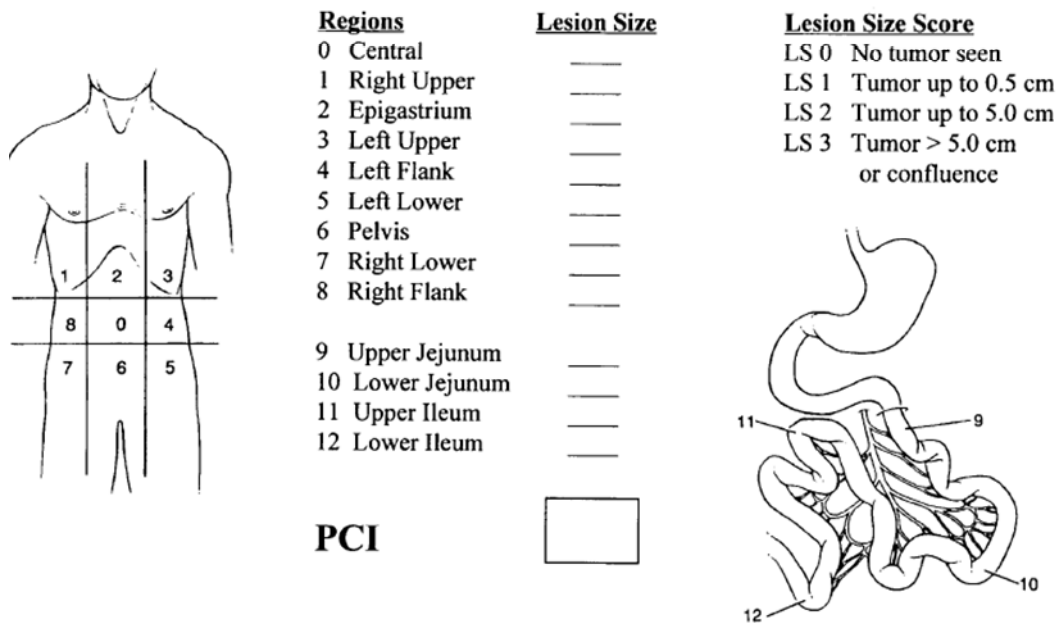


Figura 13.- Tabla de registro intraoperatorio, del Índice de Carcinomatosis Peritoneal, según PH. Sugarbaker.

1.2.2. Citoreducción.

El tratamiento quirúrgico de la Enfermedad Peritoneal Maligna, puede ser realizada con intención curativa y con el propósito de ofrecer mayor supervivencia, asociada a morbilidad comparable con otros procedimientos quirúrgicos de alta complejidad y de una buena calidad de vida.

La selección adecuada del paciente, el entendimiento de la Biología del tumor primario y una técnica quirúrgica óptima, siguen siendo, al igual, que en, otros procedimientos oncológicos los factores más importantes al momento de valorar los resultados (63).

La citoreducción consiste en la remoción máxima de la masa tumoral, que asienta sobre la superficie peritoneal y sobre las vísceras abdominales. Las peritonectomías y las resecciones viscerales tienen como objetivo remover todo el tumor visible y electrofulgurar las lesiones nodulares de menor diámetro.

Actualmente hay consenso en relación a que el indicador de mejor pronóstico en el tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna es alcanzar la máxima citoreducción posible (es decir residuo tumoral entre 0 cm y 0,25 cm). Por otro lado, la máxima citoreducción también está justificada por, la capacidad de penetración de los quimioterápicos administrados vía intraperitoneal que es de sólo 1 a 2 mm. de profundidad y que tiene como objetivo la destrucción del residuo tumoral microscópico.

Existen varias definiciones de Citoreducción completa en relación al tamaño del residuo tumoral, así, The Gynecology Oncology Group, considera que la citoreducción óptima, en la cirugía del cáncer de ovario, es definida por la enfermedad residual, cuyo tamaño se encuentra entre 1cm y 2cm.(121)(122). Durante la 5ª Reunión Internacional de Consenso sobre el Tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna, celebrada en la ciudad de Milán, Italia, en Diciembre del 2006, se consideró que la Clasificación recomendada para la estratificación del residuo tumoral, es la de Sugarbaker ("CC score"), en donde se contempla que la citoreducción completa es aquella que tiene residuo tumoral menor de 0,25 cm (CC0=0 cm y CC1≤ 0,25 cm) y que será el escenario propicio para la acción y penetración del quimioterápico administrado por vía intraperitoneal.(123).

Los residuos tumorales mayores a 2,5mm (R2) son considerados insuficientes y el aporte de la quimioterapia intraperitoneal es cuestionado, a pesar que existe un beneficio pequeño, en relación a la supervivencia cuando se compara con otras estrategias paliativas(124).

La Citoreducción en la Enfermedad Peritoneal Maligna, conlleva una morbilidad global entre el 20% y el 66%(125)(126)(127)(128), y mortalidad

perioperatoria que oscila entre el 0% y el 12% (127)(129).(130). La alta morbilidad de la citoreducción puede explicarse por las características de los pacientes que se someten a este procedimiento y que son pacientes, con historias oncológicas complejas, desnutrición, que han recibido múltiples ciclos de quimioterapia sistémica y que además se les ha realizado resecciones viscerales múltiples, con varias reconstrucciones anastomticas.

En relación a la morbilidad, la mayoría de las series publicadas, citan las complicaciones infecciosas como las más frecuentes y entre ellas se encuentran, las fístulas anastomóticas y los abscesos intrabdominales. Es difícil establecer el peso específico, atribuible, a la quimioterapia intraperitoneal, en las complicaciones de este tipo (131)(132).

Franko J. y colaboradores compararon la morbilidad de la resección multivisceral (resección de 2 ó más órganos) versus aquellos pacientes que sólo requirieron una o ninguna resección, en el tratamiento de la carcinomatosis por cáncer colorectal y concluyeron que la morbilidad estaba asociada sólo al número de resecciones viscerales intestinales y que la supervivencia a largo plazo, no estaba asociada al número de víscera resecadas.(133).

La Citoreducción , consta de

A.-Citoreducción Quirúrgica, que incluye la resección visceral y la resección peritoneal.

B.- Citoreducción mediante Electroevaporación, de nódulos o de finas placas tumorales, de difícil resección.

A.- Citoreducción Quirúrgica.

Resección Visceral.

Estómago.

Las resecciones gástricas en la Enfermedad Peritoneal Maligna, ocurren en dos situaciones, la primera y más frecuente, es por afectación parcial de la pared gástrica por Enfermedad Peritoneal Maligna, de un tumor primario no gástrico (Pseudomyxoma, cáncer epitelial de ovario, mesotelioma). La segunda, es por afectación de adenocarcinoma gástrico primario.

En el caso de carcinomatosis peritoneal por Adenocarcinoma Gástrico, la cirugía recomendada, es la gastrectomía total con disección ganglionar D2, y esplenectomía, si el tumor primario, se encuentra en el cuerpo gástrico o invade el bazo, combinada posteriormente con la peritonectomía de las regiones afectadas y con reconstrucción esofagoyeyunal en Y de Roux.

La conducta de la mayor parte de los Grupos que trabajan en carcinomatosis es conservadora, en el sentido de evitar resecciones gástricas, ya que la mayor parte de estos pacientes tendrán, asociadas, resecciones de intestino delgado o grueso. Se recomienda en el caso de las antrectomías, realizar anastomosis gastroyeyunales tipo Bilroth II, con la ventaja de hacer sólo una anastomosis y así disminuir el riesgo post operatorio de dehiscencia; pero con la desventaja de tener potencialmente un retraso en el vaciamiento gástrico.

Las resecciones gástricas tienen impacto en la recuperación post operatoria del paciente ya que sumadas a resecciones de intestino delgado pudieran ir en desmedro del estado nutricional del paciente y contribuir al síndrome de intestino corto.

Piso y colaboradores , del Centro Médico Universitario de Regensburg, Alemania, analizaron 37 resecciones gástricas en una serie de 204 pacientes, sometidos a Citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, que incluían 30% de tumores gástricos, otros tumores del tracto digestivo y tumores ginecológicos, sin evidenciar ninguna complicación en las anastomosis esofágicas, gástricas o en las suturas gástricas secundarias a resecciones parciales en cuña. Este grupo pudo concluir que las resecciones gástricas eran seguras en centros de referencia.

A pesar de estos resultados alentadores y que el 7,5% a 14% de los grupos que tratan carcinomatosis realizan resecciones gástricas por invasión tumoral ya sea secundario a carcinomatosis por un tumor gástrico o no, faltan estudios de mayor evidencia para determinar la morbilidad específica (134).

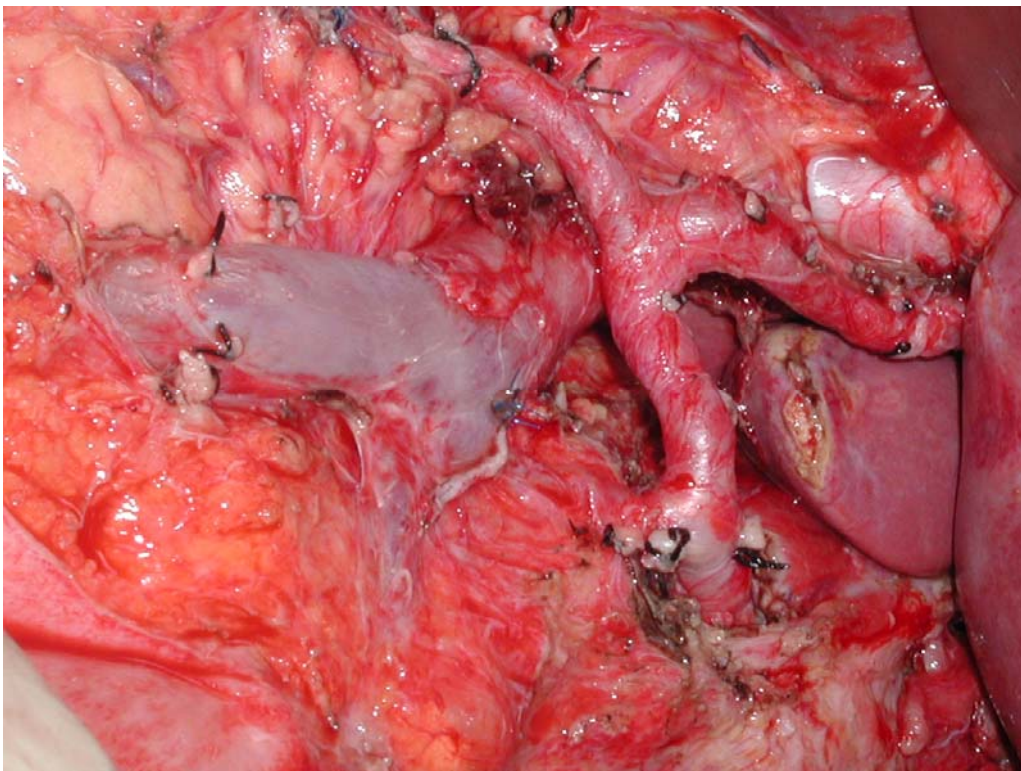


Figura. Lecho quirúrgico post gastrectomía total, linfadenectomía D2 y pancreatometomía distal en paciente con carcinomatosis peritoneal de origen gástrico.

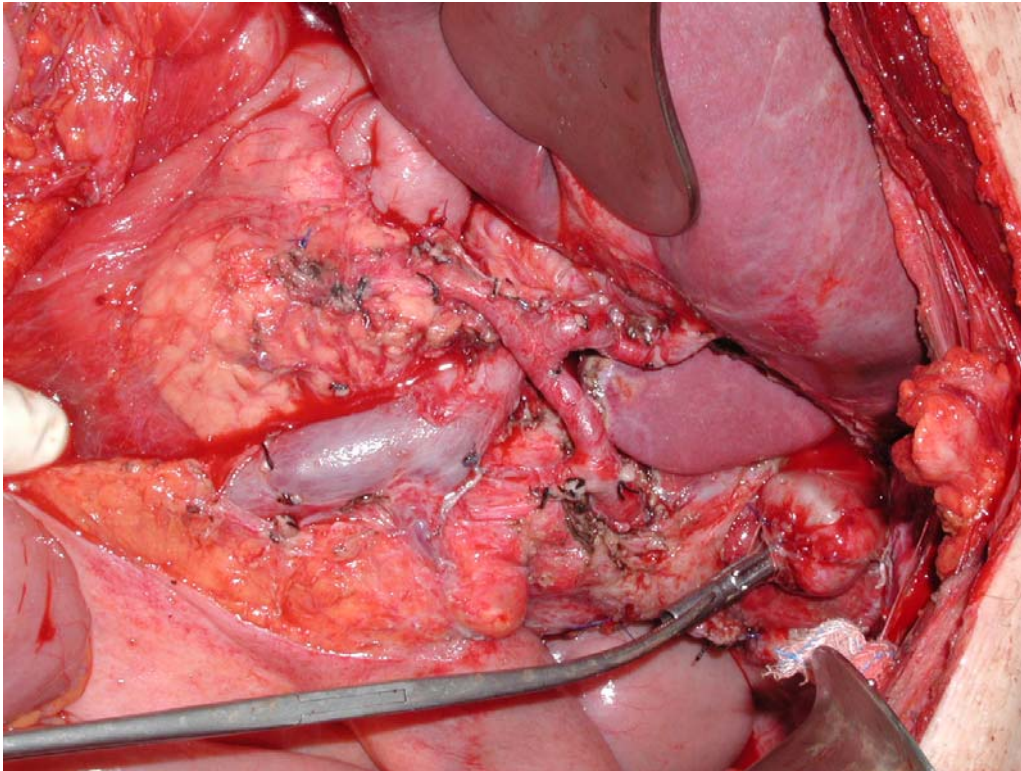


Figura. Reconstrucción post gastrectomía total y linfaadenectomia D2; dispositivo mecánico de autosutura en esófago distal para anastomosis esofagoyeyunal.

Intestino delgado.

El compromiso tumoral del intestino delgado y su mesenterio, es un factor limitante para alcanzar una citoreducción completa, por tanto su mayor compromiso, es por sí sólo un factor de mal pronóstico.

Se considera que el compromiso del intestino delgado por Enfermedad Peritoneal Maligna, está condicionado por la biología tumoral, es decir la capacidad invasiva o no de los nódulos tumorales, también por la naturaleza del tumor, es decir existe mayor compromiso en aquellos tumores que se desarrollan primariamente en el peritoneo, cómo el mesotelioma (135). El compromiso del intestino delgado, en tumores de baja invasividad, cómo los tumores apendiculares de bajo grado, también está condicionado, por los movimientos peristálticos intestinales, constantes, que evitarían el asentamiento

de células tumorales sobre la serosa excepto en las regiones donde el mesenterio sea corto y el asa intestinal se encuentre fija al retroperitoneo. Así, tenemos que son zonas de frecuente asentamiento tumoral, el yeyuno a nivel del ángulo de Treitz, el íleon distal y la válvula ileocecal (136).

Las resecciones intestinales por compromiso tumoral, deben estar orientadas a alcanzar, citoreducción completa, evitando en lo posible, resecciones extensas que condicionen Síndrome de Intestino Corto, que se presenta cuando, el intestino delgado remanente tiene una longitud menor de 200cm. El síndrome de Intestino corto no sólo será atribuido al déficit estructural del intestino delgado sino también a la calidad de tejido remanente, que se encuentra disminuida en casos de episodios de isquemia o de radioterapia previa (137).

Franko y colaboradores (133), estudiaron los factores relacionados a mayor morbilidad y mortalidad en pacientes sometidos a citoreducción y QIOH, encontrando que las resecciones multiviscerales, es decir la resección de dos o más órganos no estaban relacionadas a un peor pronóstico que aquellas resecciones que incluían una o ninguna víscera abdominal; sin embargo, si se pudo establecer que el número de anastomosis intestinales, sí aumentaban el riesgo de complicaciones.

Técnicas en Resección Visceral y Peritonectomía.

Se recomienda la peritonectomía total de todas las regiones, en aquellos tumores que se originan primariamente en el peritoneo y que lo comprometen de forma difusa, como son, los tumores primarios peritoneales, el mesotelioma, el cáncer epitelial de ovario. Por otro lado se puede realizar una peritonectomía selectiva en aquellos tumores del tracto digestivo o ginecológicos, que comprometen parcialmente el peritoneo (138).

Las resecciones sistemáticas de las diferentes regiones peritoneales y viscerales, se dividen en 6 grupos que incluyen (114)(115).

Orden del Procedimiento a seguir.

- 1.- Peritonectomía de la pared abdominal anterior.
- 2.-Peritoneo de ambos Diafragmas
- 3.- Epiplón mayor y bazo.

4.- Vesícula biliar, ligamento hepatoduodenal, cápsula de Glisson.

5.- Bursa omental.

6.- Peritoneo pélvico, unión recto sigma, úteros y anexos.

Incisión y peritonectomía de la pared abdominal anterior.

La incisión, que se realiza, es una incisión media, xifo púlica, que permitirá una exposición adecuada de toda la cavidad abdominal, la cual se acompaña muchas veces de la resección del cartílago xifoides, que facilita un mejor abordaje al espacio subdiafragmático derecho, a la región de la bursa omentalis y a la vena cava inferior en su segmento retrohepático.

En pacientes con cirugía previa y que tengan una cicatriz media, se realiza un Losange de la cicatriz que incluye el ombligo; se profundiza hasta el plano subperitoneal, evitando entrar directamente a la cavidad abdominal. Siguiendo este plano se llega hasta las goteras paracólicas de ambos lados, antes de entrar a la cavidad peritoneal, desde un abordaje lateral, para luego proceder a la extirpación en bloque de la cicatriz abdominal, del tejido celular subcutáneo, de la grasa pre peritoneal y del peritoneo adyacente, de esta manera se realiza la peritonectomía de la pared abdominal anterior.

Una vez, la cavidad abdominal está expuesta, se procede a la valoración de la extensión de la enfermedad, remoción del líquido ascítico y/o moco o masas tumorales libres en la cavidad abdominal. En esta región también es importante la resección del ligamento falciforme y del ligamento redondo, lugar este último, sobre todo a nivel de la fisura umbilical, considerado como otro "santuario" de depósito tumoral.

En pacientes sometidos a intervenciones previas, la liberación de adherencias es un paso importante para la valoración real de la extensión de la enfermedad y la exposición a la quimioterapia intracavitaria. Los espacios que se forman entre adherencias, son utilizados por las células tumorales, para protegerse de la acción de la inmunidad celular, de los citostáticos y convertirse así en "santuarios" de la Enfermedad Maligna Peritoneal. En este tiempo se debe tener cuidado con las lesiones intestinales inadvertidas. (139)(140)(141).

Peritonectomia de ambos diafragmas.

Se realiza la peritonectomia de ambos diafragmas utilizando, el electrocauterio con punta redonda, como en el resto de las disecciones del peritoneo. Se atribuyen ventajas a este terminal de electrocauterio, como evitar la carbonización de los tejidos, menor riesgo de perforación de víscera hueca en comparación con el terminal en "pala" y evitar la diseminación de las células tumorales(99).

Durante la resección peritoneal diafragmática debe evitarse penetrar en la cavidad pleural, para evitar el riesgo de diseminación. Si ocurriera la pérdida de músculo diafragmático debería suturarse de manera inmediata para evitar así el pasaje de células tumorales hacia la cavidad pleural.

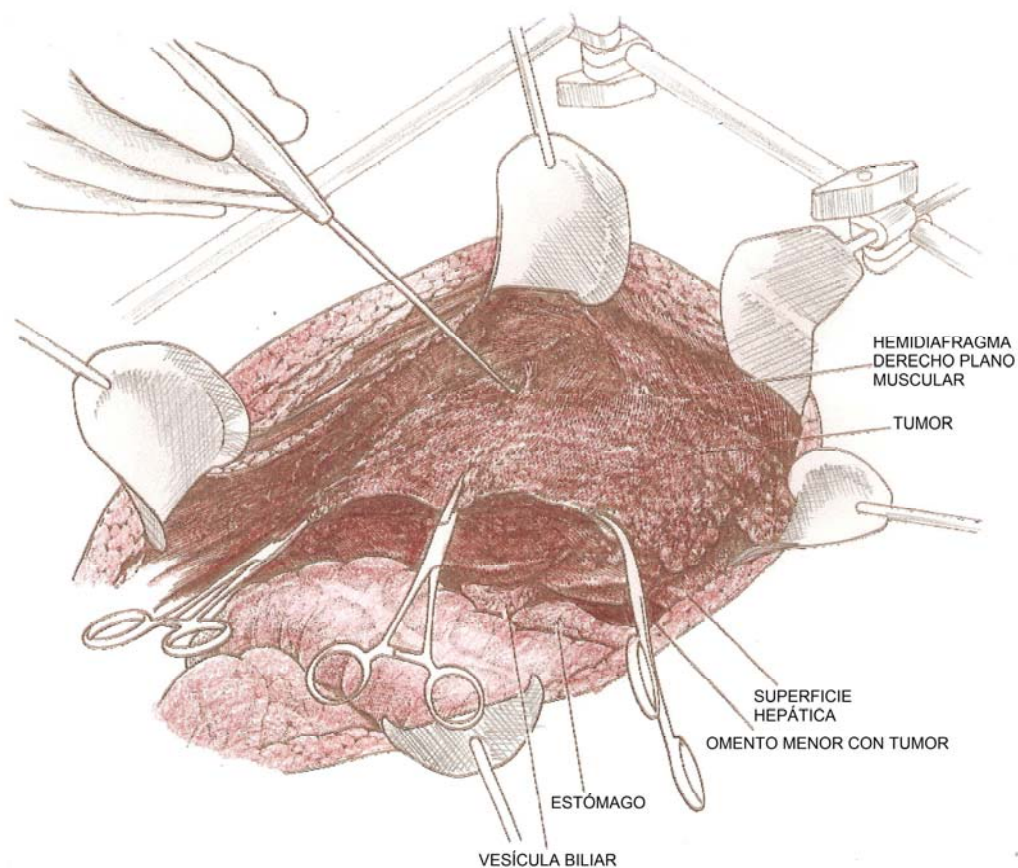


Figura 21.- Peritonectomia diafragma derecho.

El límite de la disección del peritoneo diafragmático es el tendón central y a este nivel el mesotelio del peritoneo y las fibras musculares diafragmáticas están fusionadas, perdiéndose el plano de disección habitual.

En relación a la hemostasia a nivel de los vasos diafragmáticos se recomienda, la sutura con puntos hemostáticos, en lugar de la hemostasia con electrocauterio, debido al alto riesgo de resangrado por el movimiento constante de este músculo.

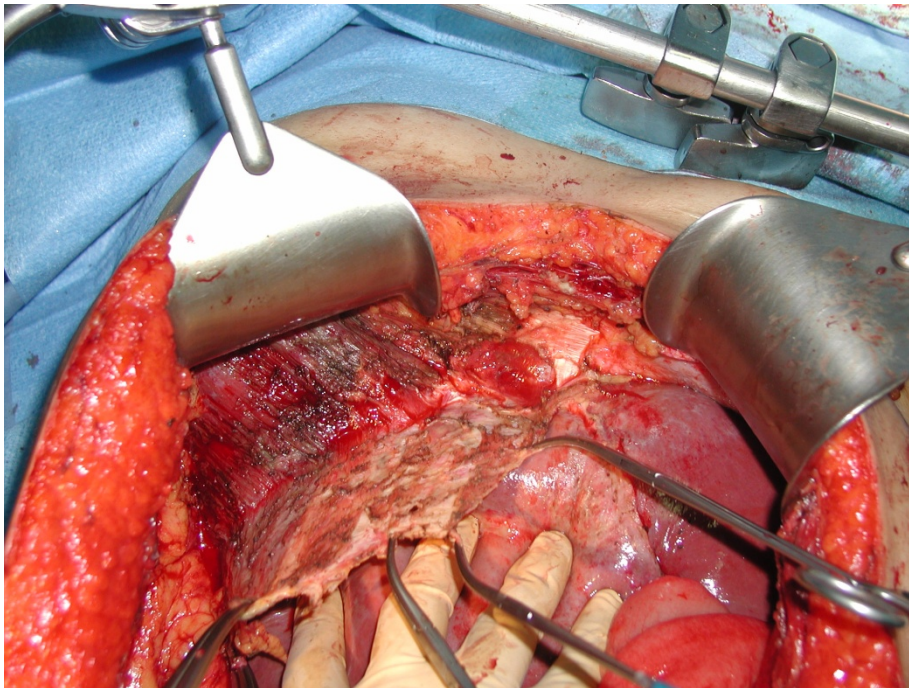


Figura. Peritonectomia Diafragma Derecho.

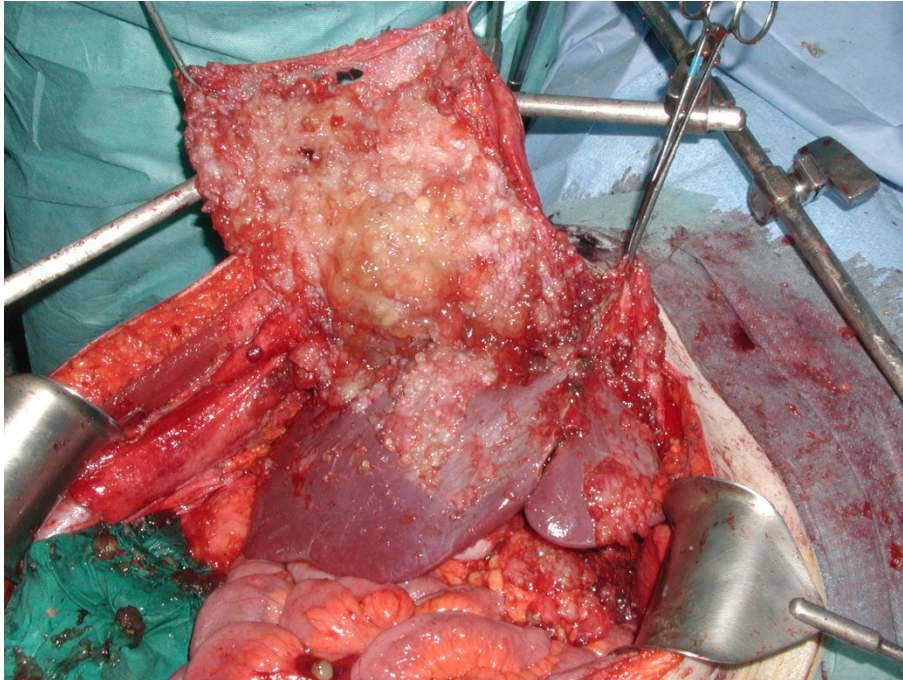


Figura 22. Peritonectomía diafragma derecho, exposición de plano muscular.

Epiplón mayor y esplenectomía.

El epiplón mayor, suele contener una masa tumoral importante y su separación del colon transverso debe hacerse cuidadosamente para evitar lesiones inadvertidas por quemaduras en la pared del colon. Si la masa tumoral infiltra además el colon transverso de forma importante, se debe proceder a la resección total o parcial del marco cólico.

La resección del epiplón u omento mayor a nivel de su inserción en la curvatura mayor del estómago, debe respetar la arcada gastroepiploica cuando hubiese poca enfermedad a ese nivel, o se debe ligar dicha arcada si la enfermedad es extensa. Se debe tener especial cuidado en proteger a la arteria y vena gástrica izquierda ya que en el caso de enfermedad peritoneal extensa,

y luego de la sección de la arcada gastroepiploica y de la ligadura de los vasos cortos la irrigación y drenaje del estómago estará supeditada a estos vasos. El bazo, habitualmente está comprometido ya sea por depósitos tumorales subdiafragmáticos izquierdos o por infiltración desde el epiplón mayor. La resección en la mayoría de los casos se hace en bloque con el epiplón mayor y/o el peritoneo diafragmático izquierdo. La sección a nivel del hilio y que habitualmente se acompaña de cola de páncreas, suele hacerse con suturas mecánicas (GIA 3,5 55) y se refuerza con un segundo plano continuo de material no absorbible (Polipropilene 3/0).

Se debe tener especial cuidado en evitar zonas isquémicas a nivel de la cola del páncreas, durante la disección y ligadura de los vasos esplénicos y evitar así el desarrollo de fístulas pancreáticas.

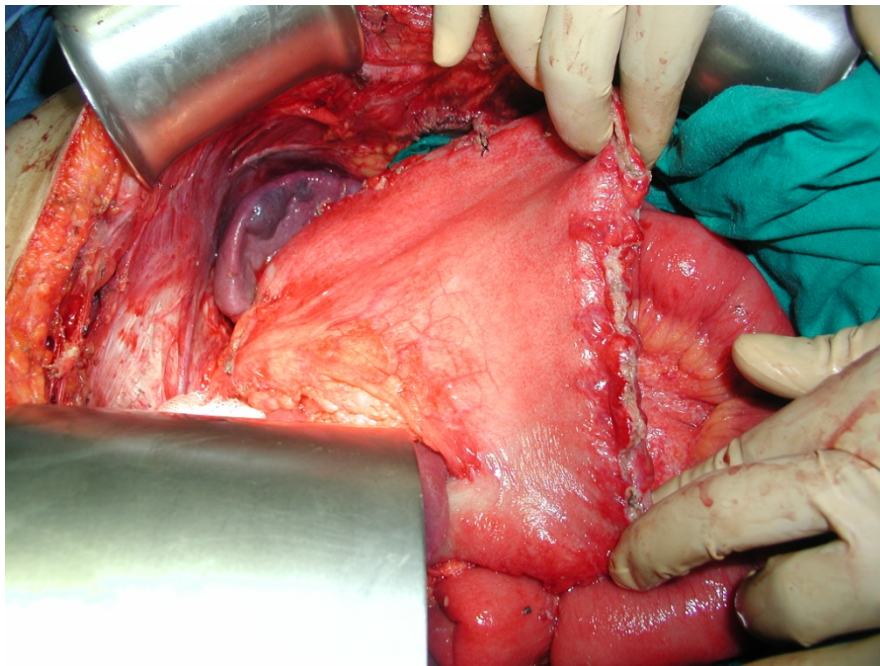


Figura. Resección del Epiplón mayor, que incluyó arcada gastroepiploica. Se evidencia borde de curvatura mayor del estómago.

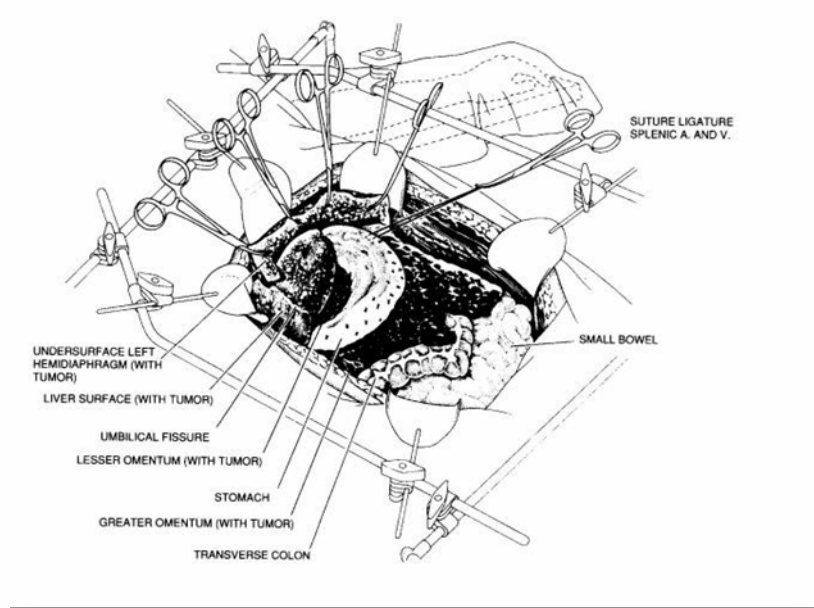


Figura 23 Resección en bloque de Epiplón mayor y bazo.

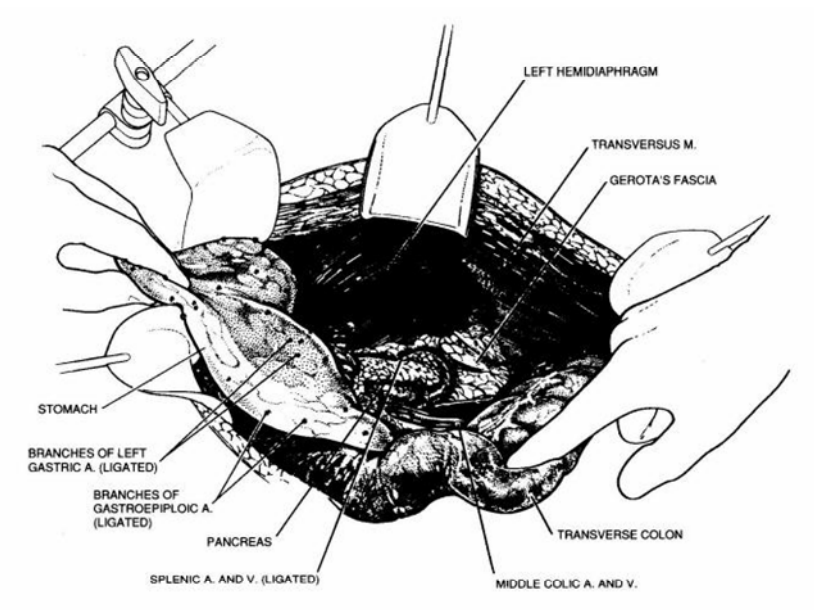


Figura 24. Exposición y Peritonectomia del diafragma izquierdo.

Espacio subpilórico y resecciones gástricas.

El espacio subpilórico es una zona, de concentración tumoral frecuente, debido al drenaje portal y además de ser una zona de declive de la cavidad peritoneal. La mayoría de las veces, es posible la extirpación de los implantes tumorales, preservando la pared gástrica y duodenal.

En aquellos casos, en donde se evidencia afectación macroscópica leve de la pared gástrica, de carácter superficial, bastará con la resección de nódulos o la electrovaporación de los mismos, suturando, posteriormente, los defectos remanentes, de la serosa gástrica. En los casos de enfermedad infiltrante sobre la pared gástrica, se recomiendan resecciones gástricas parciales o totales, según la extensión, todo ello orientado a conseguir una citoreducción completa.

El estómago, es un órgano, que también se puede ver afectado durante la resección del epilón mayor y menor. Durante la resección del epilón mayor, por infiltración tumoral extensa, se realizará la resección de las arterias gastroepiploica derecha e izquierda; también muchas de las veces, el compromiso esplénico por carcinomatosis, puede llevar a realizar esplenectomía y ligadura de los vasos cortos que también irá en desmedro de la irrigación gástrica arterial. En este contexto la irrigación gástrica estará supeditada a la perfusión por la arteria gástrica izquierda.

Durante la citoreducción a nivel del epilón menor, se intenta preservar las estructuras vasculares, principalmente la arteria gástrica izquierda, sin embargo cuando los implantes son infiltrantes o mayores de 5 cm, la posibilidad de citoreducción completa a este nivel, incluyen la resección de este vaso arterial(142).

Colecistectomía, Ligamento hepatoduodenal y Cápsula de Glisson.

La colecistectomía se realiza de manera sistemática en aquellos casos con enfermedad concentrada a nivel del hemiabdomen superior ya sea por infiltración tumoral o para facilitar la disección de la región retroportal.

Se debe tener especial cuidado en identificar la vía biliar principal, la arteria hepática y la vena porta, antes de realizar la disección de esta región, que es un lugar habitual de depósito tumoral. Otros autores recomiendan la colecistectomía selectiva sólo en caso de infiltración, a pesar del alto riesgo de isquemia luego de la disección del ligamento duodenal y del espacio retroportal. Se describe que la resección de la Cápsula de Glisson, en casos de depósito tumoral, se realiza entre el 10% y 20% de los casos y la hemostasia sobre el parénquima hepático debe hacerse meticulosamente ya sea con electrocauterio o láser Argón. Debe tenerse especial cuidado a fístulas biliares de pequeños canalículos biliares, que pueden manifestarse recién en el post operatorio inmediato.

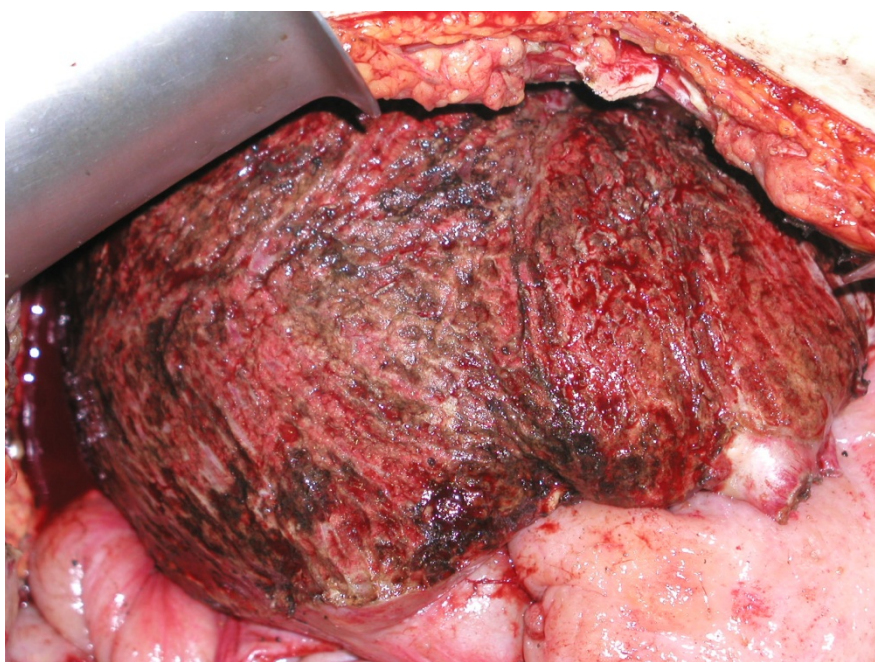


Figura 25. Resección de Cápsula de Glisson.

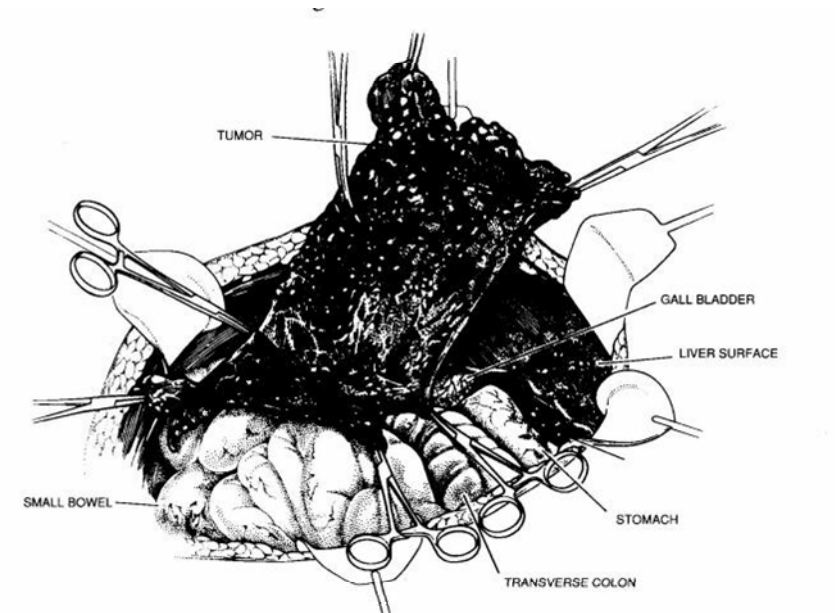


Figura 26. Resección de Cápsula de Glisson.

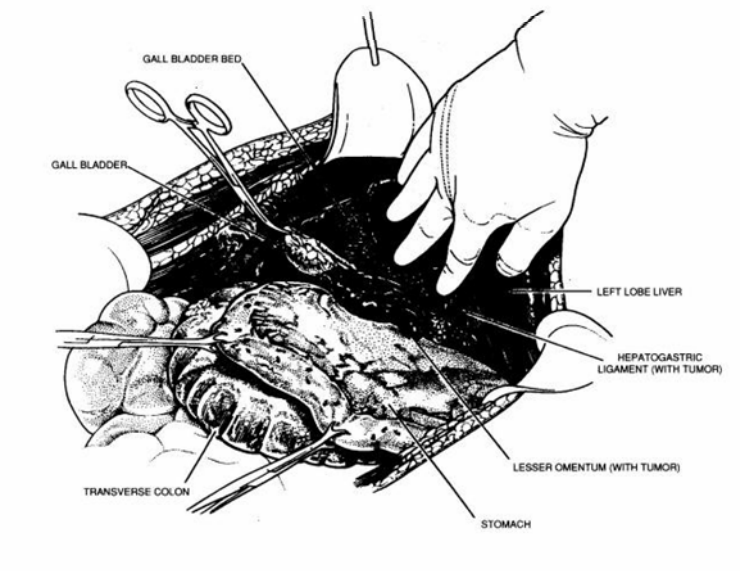


Figura 27 Resección de Epiplón menor.

Epiplón menor y Transcavidad de los Epiplones.

El flujo del líquido peritoneal dentro de la transcavidad de los epiplones, deja depósitos tumorales alrededor de la cara posterior de la porta hepatis y en proximidad con el hiato de Winslow. La concentración tumoral a dicho nivel puede incluso producir obstrucción de la vía biliar.

La invasión tumoral directa sobre la vía biliar, la vena porta y/o la arteria hepática, excluyen la posibilidad de una citoreducción completa.

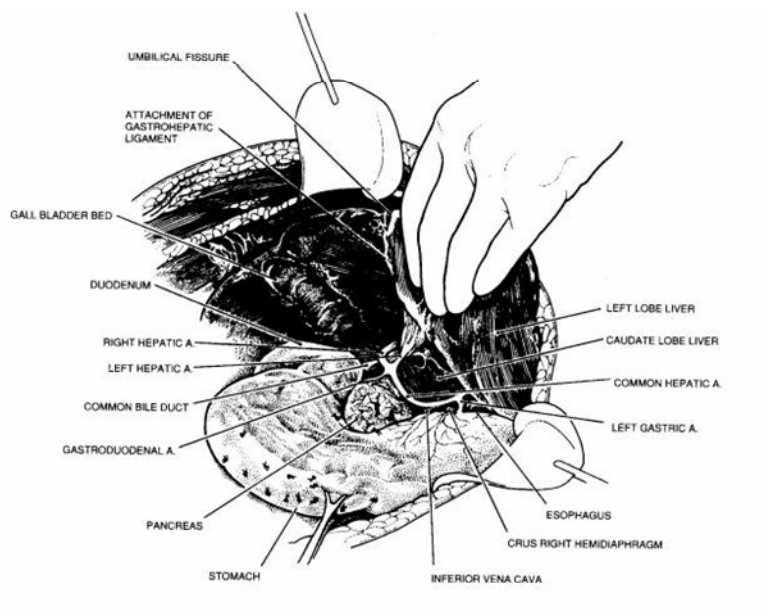


Figura 29 Región 2 de la Clasificación de PH Sugarbaker, muchas veces limitante de alcanzar citoreducción completa, que incluye estructuras vasculares importantes como la vena cava inferior, la arteria gástrica izquierda, arteria hepática común.

Peritoneo pélvico, unión recto sigma, úteros y anexos.

La resección del peritoneo pélvico, tiene especial relevancia ya que es una zona habitual, de importante depósito tumoral, debido a la dinámica del fluido peritoneal y de ser una zona de declive. Las estructuras que requieren, especial cuidado durante la disección, son los uréteres, los vasos ilíacos y en los hombres, el conducto deferente.

El peritoneo vesical, el útero y los anexos y la cara anterior del recto son regiones que habitualmente se encuentran involucradas; se recomienda la resección en bloque de estas estructuras.

Las resecciones ureterales, por compromiso del tercio distal, son recomendadas en caso de implantes tumorales invasivos y que produzcan obstrucción a este nivel. La reconstrucción más frecuente es la reinserción ureteral, mientras otras veces es necesario reinsertar el uréter usando el flap de Boary. Sólo en casos de infiltración masiva de la vejiga se procede a la cistectomía y la construcción de un reservorio urinario ileal (reservorio de Bricker).

La infiltración del recto, conduce en la mayoría de los casos a realizar una resección anterior baja y la reconstrucción estará supeditada al estado hemodinámico del paciente y a la posibilidad de anastomosis colorectal sin tensión.

Bao P. y colaboradores(113), recomiendan la realización sistemática de ileostomías desfuncionalizantes, en anastomosis colorectales en la citoreducción de la carcinomatosis peritoneal. Sin embargo no existen estudios que demuestren que el uso sistemático de ostomias de protección, en el contexto de citoreducción por carcinomatosis peritoneal, disminuyan la incidencia de dehiscencia anastomótica o del impacto secundario a la sépsis por esta misma.

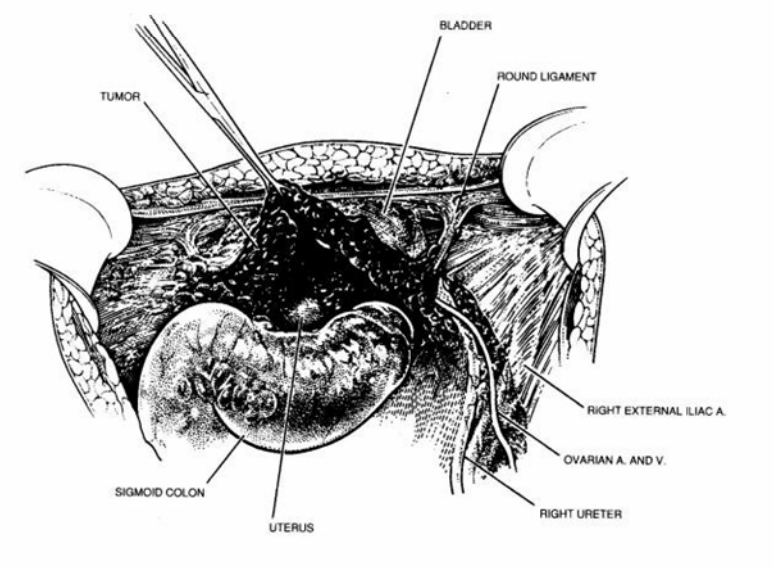


Figura 30 Vista cefalocaudal durante peritonectomía pélvica.

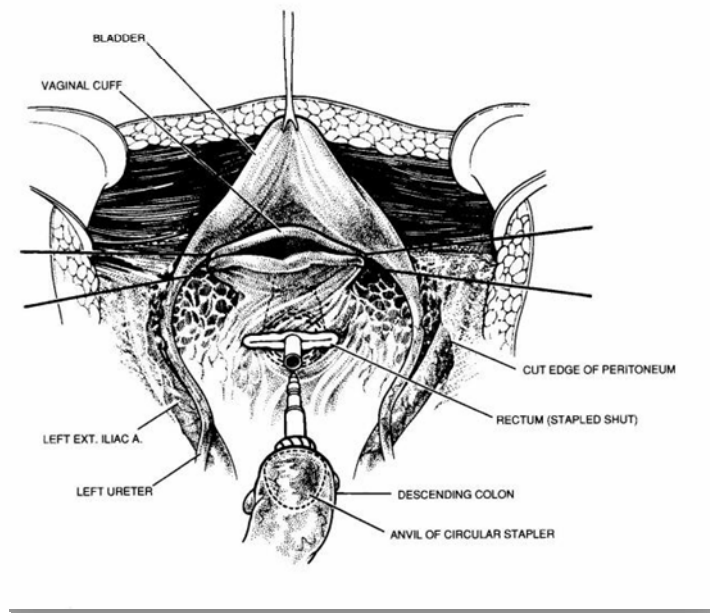


Figura 31. Reconstrucción colorrectal con sutura automática circular (ILS/EEA), luego de Resección anterior baja en citoreducción pélvica.

B.- Citorteducción Mediante Electroevaporación.

La resección quirúrgica de los implantes tumorales mayores o confluentes, casi siempre se incluyen en las resecciones peritoneales, mientras que aquellos implantes pequeños o "miliares", o implantes aislados sobre vísceras (Cápsula de Glisson, intestino delgado o su mesenterio, pared gástrica, etc.) son electroevaporados o sometidos a ablación con electrocauterio a alto voltaje, radiofrecuencia (TissueLink BPS 6.0 Dover NH) y/o el uso de láser Argón.(143). Las resecciones viscerales y peritoneales usando las tradicionales tijeras, pueden resultar en el sangrado acumulativo, de pequeños vasos. Las superficies sobre las que yacen los implantes tumorales, luego de la disección con diatermia, pueden quedar limpias de residuo tumoral, cuando se compara con la disección habitual, con tijeras, además de la ventaja de realizar hemostasia al mismo tiempo.

Se recomienda el uso del electrobisturí, con terminal esférico de 3mm (Tip ball 3mm, Valleylab Boulder, Colorado) por su capacidad de fulgurar con toda la

superficie de la esfera, en la interfase del tejido sano y el tumoral; para ello se usa el electrobisturí en modo corte con voltajes altos. Se debe tener precaución en la electroevaporación de nódulos, sobre vísceras huecas (uréteres, intestino delgado, colon) por el alto riesgo de perforación y fistulización. Esta maniobra es más segura sobre superficies sólidas como lo son los diafragmas o la superficie hepática. El humo que se produce por la electroevaporación tisular es recogido por un sistema de Aspiración de humos, que para un mejor funcionamiento, deberá posicionarse de 5 a 7,5 cm de distancia.(115)

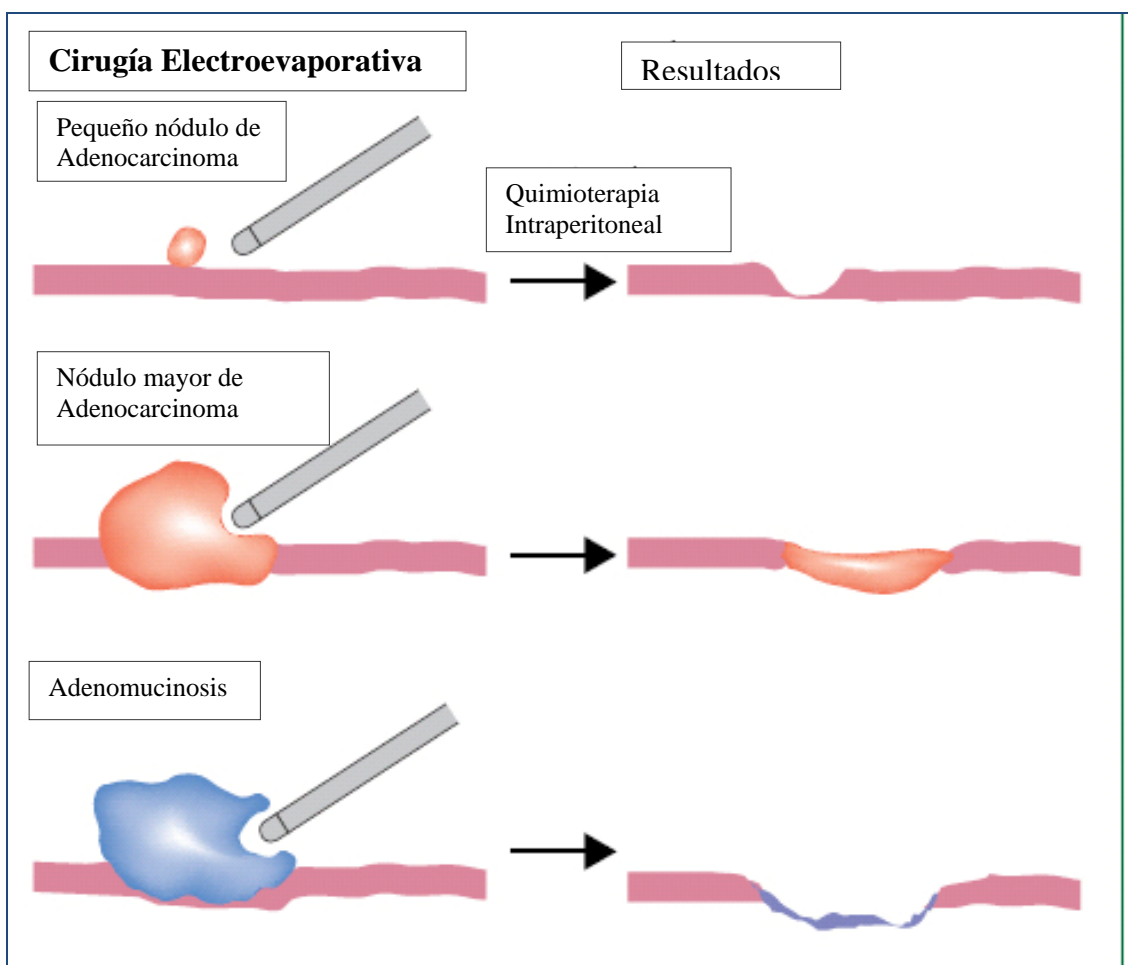
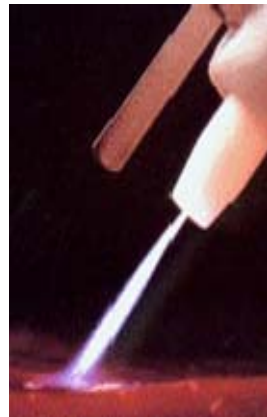


Figura 32. Modelos de electroevaporación en la Enfermedad Peritoneal Maligna según la masa tumoral e histología.

Electroevaporacion



Láser Argón

Radiofrecuencia.
TissueLink

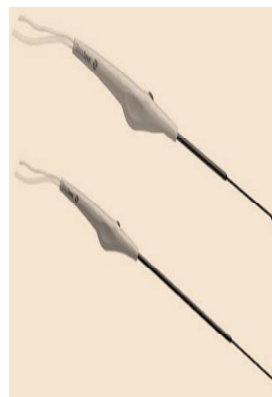


Figura 33. Citoreducción mediante la utilización de Láser Argón y Radiofrecuencia.

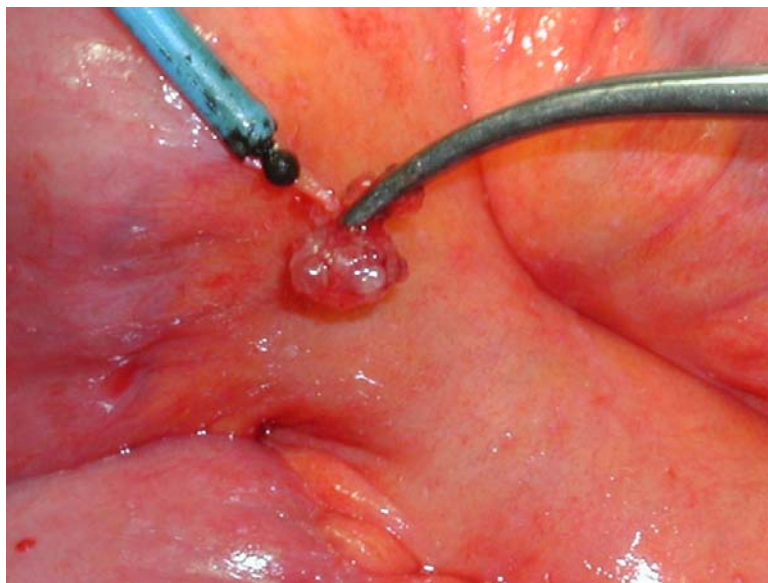


Figura 35. Electroevaporación de implante tumoral en el mesenterio del intestino delgado

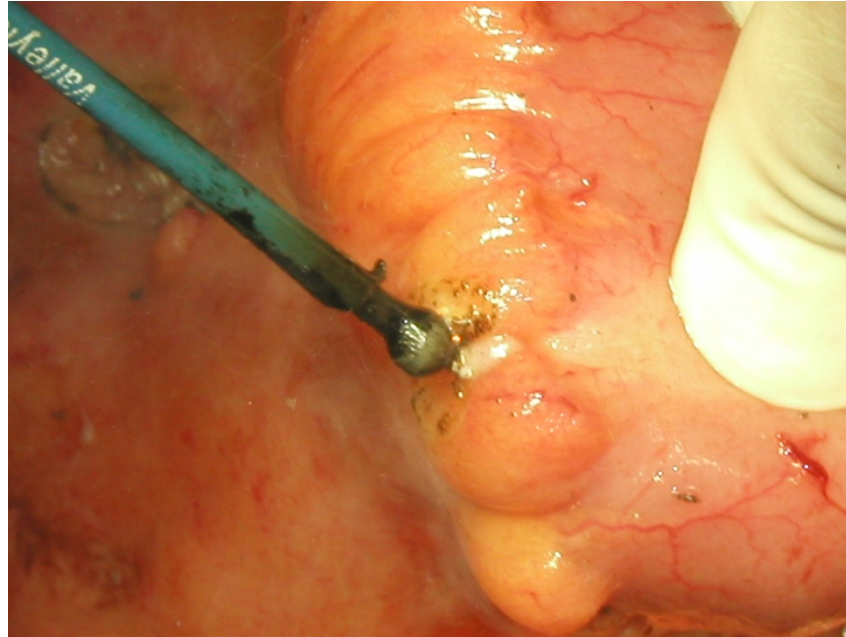


Figura 36 - Electroevaporación en el mesenterio del Intestino delgado.

1.2.3 Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

La racionalidad en la administración de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, después de una citoreducción máxima, se sustenta en el tratamiento de la enfermedad microscópica residual, aquella que el cirujano no es capaz de ver(144).

Se considera que el quimioterápico ideal para su administración intraperitoneal debe: haber demostrado previamente ser citotóxico contra la estirpe celular a aplicar, que su acción no dependa del ciclo celular, que tenga un peso molecular elevado para asegurar su mayor permanencia en la cavidad peritoneal, que no necesite una activación hepática ni que produzca metabolitos hepáticos tóxicos. También debe ser un fármaco seguro, es decir que el fármaco que pase a sangre, lo haga en concentraciones bajas y no produzca toxicidad (145)(146)

La elección de los citostáticos, en sus diferentes esquemas, tiempos de exposición, asociación a normotermia o hipertermia, se basan en estudios

experimentales y clínicos, con diseños científicos apropiados ya sea en su aplicación intraperitoneal o la extrapolación de las propiedades descritas luego de su administración por vía sistémica.

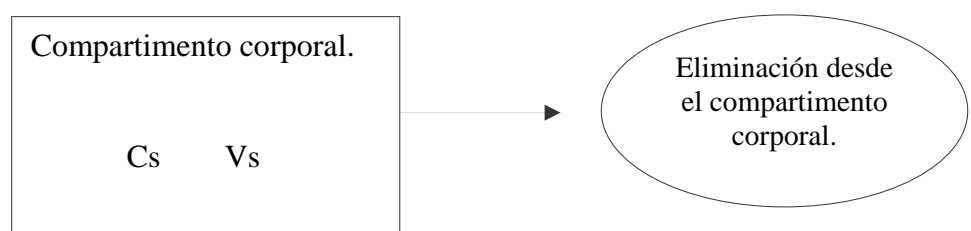
El modelo farmacocinético de la administración de citostáticos por vía intraperitoneal, que más se aproxima al entendimiento de los flujos desde la cavidad peritoneal hacia el compartimento intravascular y viceversa, atravesando los tejidos peritoneales, es el modelo tricompartmental, es decir aquel que comprende:

- El compartimento corporal (intravascular y tejidos extraperitoneales)
- El compartimento tisular peritoneal y pre peritoneal, que incluye a los nódulos tumorales peritoneales y por último.
- La cavidad peritoneal.

Sin embargo, es el modelo matemático bi-compartmental de Dendrick, postulado en 1978, el que se mantiene como único modelo que puede explicar desde las ciencias fácticas, la cinética de estos fármacos cuando son administrados por vía intraperitoneal (13).

Este modelo elemental, válido hasta la actualidad, ofrece un concepto simple de transporte e incide en la importancia del área expuesta efectiva e incluye: al Compartimento corporal, separado por una membrana efectiva, de otro compartimento único que es la cavidad peritoneal (13).

Modelo Farmacocinético Bi compartamental de administración de Quimioterápico Intraperitoneal de Dendrick.



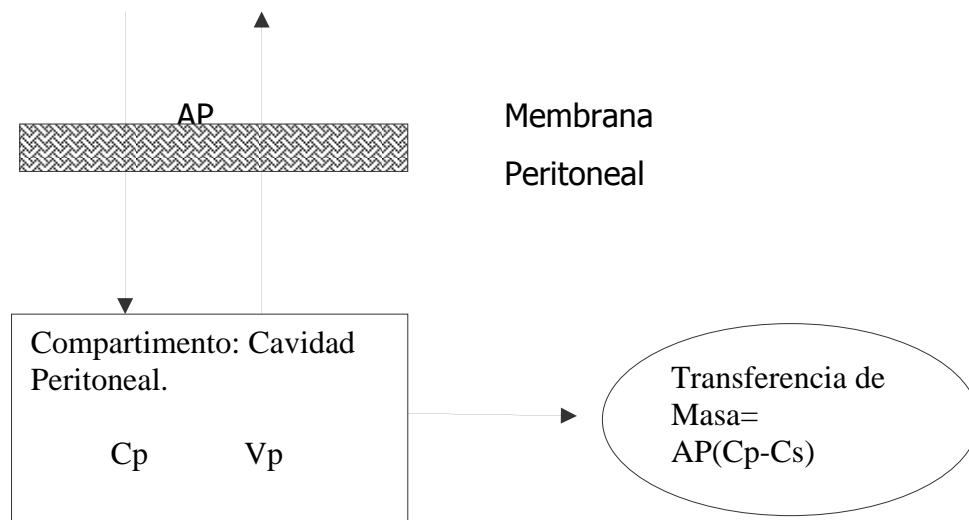


Figura. 37 Modelo bicompartimental de Dedrick que comprende, el compartimento corporal y el compartimento peritoneal, cuyo flujo en ambas direcciones, está limitado por el área de permeabilidad (AP) de la membrana peritoneal. Cs: concentración del quimioterápico en sangre, Vs: volumen de distribución del fármaco en el organismo. Cp: Concentración del quimioterápico en el peritoneo, Vp: Volumen de distribución del quimioterápico en el líquido peritoneal. (Dedrick RL F. M., 1997 Apr 2)

A pesar de este modelo, aun es difícil explicar a través de ecuaciones, la complejidad de comportamiento de cada uno de los citostáticos en la cavidad peritoneal y sus flujos, ya que los mecanismos de transporte a nivel del peritoneo y tejido subperitoneal, no sólo incluirían el transporte simple del fármaco si no también en algunos casos el transporte activo con consumo de energía. Por otro lado estos modelos matemáticos no miden el grado de destrucción del tejido tumoral (147).

Siguiendo el modelo postulado por *Dedrick*, se asume que la permeabilidad peritoneal de un grupo de quimioterápicos hidrofílicos puede ser considerado menor que el aclaramiento o depuración del mismo fármaco en sangre. Esto tiene como consecuencia, una mayor concentración del quimioterápico en la cavidad abdominal, comparada con la del plasma, después de la administración

intraperitoneal. Esta diferencia de concentraciones permite la oportunidad de exponer a las células tumorales residuales, después de la citoreducción a altas dosis de concentración del quimioterápico, con bajas concentraciones sistémicas y baja toxicidad sistémica. Esta ventaja se expresa a través del Área bajo la Curva (AUC), que es la proporción de la exposición intraperitoneal versus plasmática.

Tabla 4

Propiedades de los agentes citotóxicos administrados en el tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna. (148)(149)

Citostático (QT)	Peso Molecular (Daltons)	Dosis Intraperitoneal (mg/m ²)	Área bajo la curva	Penetración del QT	Potenciación Hipertermia
Agentes Alquilantes					
Mitomicina C	334,3	35	10-23,5	2 mm	+
Compuestos Platinos					
Cisplatino	300,1	90-250	13-21	1-3 mm	+
Carboplatino	371,3	350-800	1,9-5,3	0,5 mm	+
Oxaliplatino	397,3	460	3,5	1-2 mm	+
Agentes antimicrotúbulos					
Paclitaxel	853,9	20-175	ND	≥ 80 capas de cels	No estudiado
Docetaxel	861,9	40-156	207	ND	+
Agentes que interactúan con Topisomerasas					
Mitoxantrone	517,4	28	15,2	5-6 capas de cels	±
Doxorubicina	543,5	60-75	162	4-6 capas de cels	+
Antimetabolitos					
5 Fluoracilo	130,1	650	ND	0,2 mm	-

Distribución Tisular y profundidad de penetración del Quimioterápico administrado por vía Intraperitoneal.

El grado de penetración del quimioterápico administrado por vía intraperitoneal se calculó a través de otro modelo matemático utilizando moléculas de bajo peso molecular, estableciéndose que la penetración extracelular era escasa y que se limitaba a sólo 1 a 2mm de profundidad (150) (151). Estos hallazgos fueron posteriormente confirmados por *Ozols y colaboradores*, quienes a partir de un modelo de carcinomatosis, desarrollado en ratones, determinaron, que la Adriamicina penetraba sólo 4 a 6 niveles de capas de células tumorales (152).

Figura 40

$$C_e = C_s + (C_p - C_s) \exp \left[- \left(\frac{k}{D} \right)^{1/2} x \right]$$

Fórmula para el cálculo de la concentración extracelular a profundidad del quimioterápico administrado por vía intraperitoneal.

C_e: concentración extracelular.

C_s: Concentración en sangre.

K(min⁻¹) es la constante de remoción del fármaco activo desde el tejido.

D(cm²/min) es la constante de Difusión de cada quimioterápico.

X (cm) es la distancia desde la superficie serosa.

A la luz de esta fórmula, se puede predecir que la concentración del quimioterápico, disminuye de forma exponencial desde la cavidad peritoneal a través de la membrana y hasta el componente plasmático o sanguíneo.

Esta limitada capacidad de los quimioterápicos para penetrar en el tejido peritoneal y subperitoneal, ya sea este sano o tumoral, condiciona a que su efecto citotóxico tumoral, sólo será efectivo en pacientes con citoreducción óptima es decir aquellos con residuo tumoral de 0 ó ≤ de 2,5 mm.

Estas predicciones farmacodinámicas tienen traducción clínica, en que tanto en el análisis univariado como el multivariado la citoreducción completa es el factor pronóstico único más importante (153) (154) (155) (156).

Temperatura.

La hipertermia asociada a la administración intraperitoneal de quimioterápicos aumenta la respuesta del tumor a los citostáticos. Los mecanismos propuestos son, primero, el efecto antitumoral directo del calor per sé. Las células antitumorales son más sensibles al calor, que las células normales. Se considera que una temperatura mayor de 41 grados centígrados, induce citotoxicidad de las células malignas. Los mecanismos propuestos son alterar los mecanismos de reparación del ADN, desnaturalización proteica e inhibición del metabolismo oxidativo en el microambiente de las células tumorales, produciendo aumento de la acidez del medio, activación lisosomal y aumento de la muerte celular.

Segundo, la hipertermia potencia el efecto citotóxico de algunos quimioterápicos tales como: doxorubicina, complejo de paltinos, mitomicina C, melphalan, docetaxel, Irinotecan y gemcitabine entre otros.

En la práctica clínica, la administración de quimioterápico intraperitoneal intraoperatoria se realiza con temperaturas que oscilan entre 41°C y 41°C, mientras que la administración de quimioterapia post operatoria precoz se realiza con normotermia.(157)

En la última reunión de Consenso en Enfermedad Peritoneal Maligna, realizada durante the Fifth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy en Milan, en el año 2006, se recomendó que el rango de temperatura intrabdominal durante la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, debería ser del orden de 41,5 °C a 43 °C; considerando que para mantener esta temperatura se necesita una temperatura de flujo entre 46°C y 48°C. (138)

Presión.

Dedrick y *Flessner*, postularon que el aumento de presión intraperitoneal incrementaba la difusión efectiva del fármaco. Estos científicos, pudieron establecer, que la concentración extracelular del quimioterápico aumentaba casi al doble cuando aumentaba la presión intraperitoneal desde 0 mmHg a 4 mmHg.

Es importante acotar, que la presión intersticial, a nivel de los nódulos tumorales es elevada y de ahí la ventaja al menos teórica, de ofrecer mayor presión para conseguir así mejor penetración tisular del quimioterápico.

Recientemente *Thomas F.* y colaboradores del Instituto Claudius Regaud, de Tolouse, Francia, determinaron en modelos experimentales animales, que la administración intraperitoneal hipertérmica de oxaliplatino a través de un acceso laparoscópico asistido, permitía mayor presión intrabdominal y mayor pasaje del fármaco hacia el tejido subperitoneal y el compartimento intravascular(158).

El beneficio que puede ofrecer la administración intraperitoneal de quimioterapia a presiones mayores a la normal (se considera la presión intrabdominal normal entre 0 mm Hg y 1 mm Hg), está limitada por la tolerancia respiratoria y por el flujo esplácnico. La aplicación clínica de administrar quimioterapia intraabdominal a mayor presión, podría tener lugar, en el tratamiento paliativo de la ascitis debilitante maligna a través de un abordaje laparoscópico con presiones entre 10 mm Hg y 15mmHg.(101).

MODELOS DE ADMINISTRACIÓN DE QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL INTRAOPERATORIA.

La administración de quimioterapia intraperitoneal puede realizarse con una técnica abierta, una técnica cerrada o una técnica semi abierta .

Técnica de Administración abierta del Quimioterápico Intraopertaorio Intraperitoneal o Técnica de Coliseo.

La "Técnica de Coliseo" o técnica abierta de administración de quimioterapia intraperitoneal, consiste en colocar 4 drenajes de Jackson Pratt, en cada uno de los cuatro cuadrantes abdominales, a través de los cuales se extraerá la solución con el fármaco y un único drenaje a través del cual se introducirá el fármaco a la cavidad abdominal. Se utilizan los extremos del drenaje en el espacio subdiafragmático derecho y uno de los drenajes colocado en la pelvis para fijar dos terminales de control de temperatura, que nos informaran durante la perfusión de la distribución homogénea de la temperatura de la solución. Posteriormente se sutura a la piel del paciente una capa de poliuretano, y se fija, esta a los bordes de las barras del separador de Thompson, con un material de sutura grueso (PDS Loop 0), de tal manera que se construya una cámara, a la cual el cirujano pueda tener acceso mientras dura la exposición al fármaco y así, ayudar a distribuir el quimioterápico en toda la cavidad peritoneal y además tener control durante el procedimiento de potenciales sangrados o de fugas de contenido intestinal.

Posteriormente, se realiza la administración de quimioterápico desde un reservorio extracorpóreo con capacidad aproximada de 4 litros e impulsado por un sistema que "bomba de rodillos", que pasa a través de un calentador a 46°C a 48°C, y que introduce la solución a la cavidad abdominal a un flujo de entrada de aproximadamente 1,6 lt/min a 1,8 lt/min.

Durante todo el procedimiento de Técnica abierta se encuentra en funcionamiento un aspirador de humos, dentro del "coliseo", que previene de la potencial contaminación del aire, en la sala de operaciones, por el aerosol que se pueda formar a partir del quimioterápico

Las ventajas de esta técnica son: acceso directo a la cavidad abdominal y controlar el exceso de calor, que pudiera prolongar el íleo post operatorio y

aumentar el riesgo de lesiones tisulares por calor (perforaciones, fístulas). También al tener acceso directo, se puede observar algún punto de sangrado importante y alguna potencial fuga de contenido intestinal. Además durante el

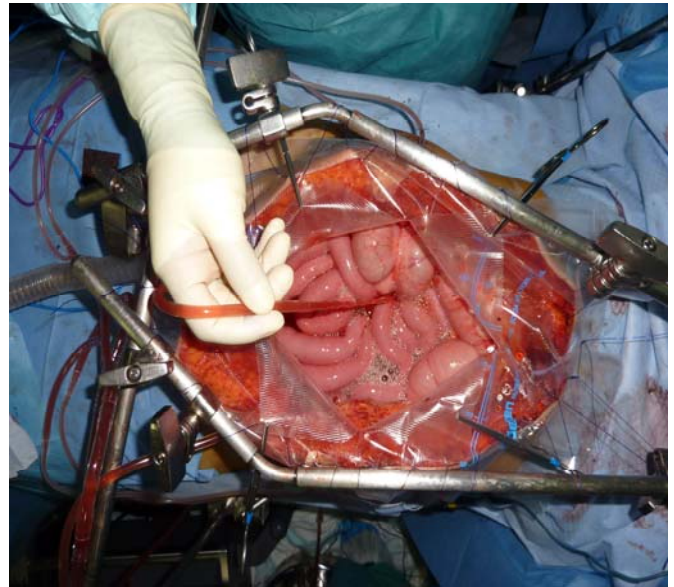
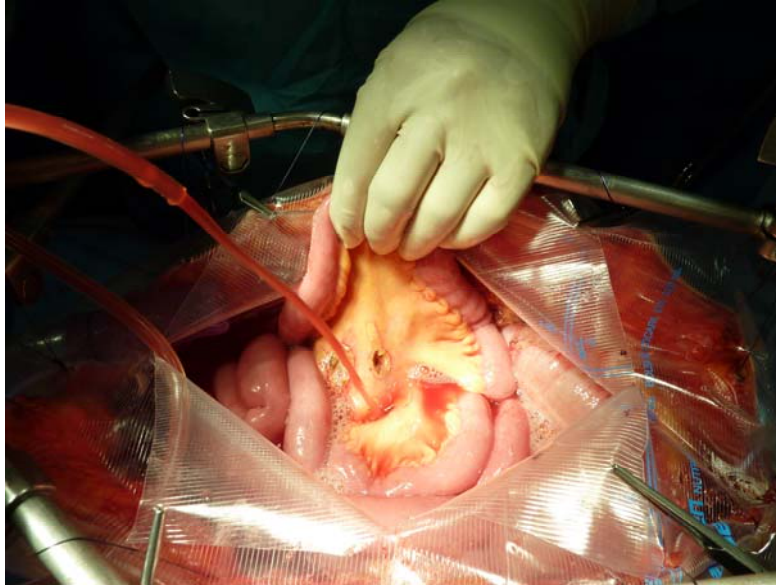


Figura 42



tiempo de perfusión intrabdominal, se pueden electroevaporar las lesiones micronodulares sobre el mesenterio ó el intestino delgado.

Las desventajas de esta técnica son: se pierde calor y esto puede hacer difícil mantener una temperatura uniforme en el tiempo y el riesgo de exposición a la volatilización del citostático es mayor, a pesar que los estudios al respecto indiquen que los niveles de contaminación son mínimos y hasta el momento no se ha reportado en el mundo científico, toxicidad del personal de sala de operaciones ya sea inhalatoria o toxicidad por contaminación a través de los guantes de látex (159), (160).

Técnica cerrada

Esta Técnica incluye la administración de citostáticos dentro de la cavidad peritoneal, previo cierre de la pared abdominal, sea esta temporal (cierre sólo de piel) o definitiva cierre del plano de aponeurosis y piel. Se recomienda el agitar de manera intermitente la cavidad abdominal para ayudar a la difusión del citostático por la cavidad peritoneal. Las principales ventajas de esta técnica son poder alcanzar una temperatura óptima para la administración del citostático (41-42 grados centígrados) y mantenerla durante todo el período establecido y evitar la exposición del personal o hacer que esta sea mínima, a los aerosoles formados a partir de la solución de citostáticos.

Por otro lado se ha podido demostrar que los citostáticos penetraran más en el tejido subperitoneal cuando la presión intrabdominal aumenta. Este hallazgo se ha podido confirmar con Doxorubicina, cisplatino y oxaliplatino a presiones entre 20mmHg y 30 mmHg.(161)(162)

La principal desventaja es que la distribución del citostático no es uniforme y puede coleccionarse en distintas áreas, pudiendo, esta mayor concentración localizada, exponer al paciente a mayor toxicidad sistémica.(163)

No se han encontrado diferencias con la técnica abierta en relación a la morbilidad y mortalidad.

Figura 43

Técnica semiabierta.

Esta técnica combina, las ventajas de la técnica abierta cerrada, sin embargo, desde el punto de vista de penetración del citostático en el tejido subperitoneal, se comporta igual que la técnica abierta.



Figura 44. Técnica semiabierta que combina el uso de expansores de la cavidad peritoneal.

Solución Transportadora.

La exposición total del tejido peritoneal al citostático, no sólo depende, que el quimioterápico sea altamente hidrosoluble y de alto peso molecular sino también de la solución transportadora, que deberá mantener idealmente, un volumen constante en el tiempo.

Se han utilizado distintas combinaciones de soluciones transportadoras para la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, ya sean éstas isotónicas, hipotónicas e hipertónicas combinadas, con quimioterápicos de bajo y alto peso molecular, todo esto con el fin de optimizar el tratamiento intraperitoneal, mediante mayor permanencia del citostático en la cavidad peritoneal y así mayor tiempo de exposición del tejido peritoneal y de células tumorales, con mínimo pasaje del fármaco al torrente sanguíneo para así, disminuir la exposición y toxicidad sistémica.

Las soluciones transportadoras más usadas son el Cloruro de Sodio al 9‰, el suero Glucosado al 5%, soluciones de hetastarch o icodextrin.

Estas soluciones tienen también relevancia en la administración de quimioterapia intraperitoneal post operatoria precoz (EPIC), ya que lo que se busca es crear "ascitis artificial" con la mayor concentración tolerada del citostático, con normotermia, y con un citostático de alto peso molecular.

Teóricamente, las soluciones hipotónicas son las que tendrían ventajas sobre las otras, cuando nos referimos a facilitar el pasaje del citostático a los tejidos peritoneales y subperitoneales sin embargo esto no se pudo demostrar, en un modelo experimental con Oxaliplatino, y por el contrario se asoció a mayor incidencia de hemorragia post operatoria y trombocitopenia severa.(164). Son necesarios aun más estudios, que describan la farmacocinética de los quimioterápicos, en relación a las soluciones transportadoras.

Volúmen de solución del Quimioterápico.

Mediante el modelo matemático de *Dedrick R. L. y Flessner M. F.*, se evidenció que la Transferencia de Masa, es decir la cantidad de quimioterápico, a pasar a través de la membrana peritoneo-plasmática, estaba en relación directa a el área de superficie de contacto.

Es decir favorece tener la mayor cantidad de tejido peritoneal en contacto con el quimioterápico. Las estrategias para aumentar esta superficie de contacto son el uso de la técnica abierta o de coliseo, ayudar manualmente a la distribución del fármaco por toda la cavidad abdominal, evitar adherencias interviscerales, secundarios a procedimientos previos y tener volúmenes de solución capaces de cubrir la mayor área de tejido peritoneal.

El punto ideal de volumen de solución es aquel que permita cubrir la mayor superficie peritoneal posible, con una concentración del citostático que pueda penetrar en el espacio subperitoneal y en los nódulos tumorales sin producir toxicidad sistémica.

En 1994, *Keshaviah y colaboradores*, en un estudio realizado en pacientes en diálisis peritoneal, concluyó en que la Transferencia de Masa aumentaba de manera lineal con volúmenes desde 0,5lt a 3lt.(165).

Paul H. Sugarbaker, estudio el efecto de de los volúmenes de administración de quimioterapia intraperitoneal, y concluyó que a menores diluciones (volúmenes totales de 4 lt a 6 lt), menor aclaramiento desde la cavidad peritoneal, del citostático y menor riesgo de toxicidad sistémica pero también se tendrá menor penetración del citostático en los tejidos peritoneales y subperitoneales. También se recomendó que el cálculo del volumen de distribución debería hacerse en función del área de superficie corporal, al igual que se hace con el cálculo del citostático. En la actualidad la mayoría de los grupos, que trabajan en Enfermedad Peritoneal Maligna, hacen el cálculo del solvente y del soluto, en función de la superficie corporal total, con un volumen total de 2lt/m² de superficie corporal.(166).

Dosis del Quimioterápico.

El cálculo de la dosis del quimioterápico se hace habitualmente por m^2 de superficie corporal, ya que se considera que está relacionada al cálculo de su metabolismo y es la mejor manera de predecir una dosis efectiva y segura. Es necesario ajustar el volumen total de la solución, también a la superficie corporal y así poder hacer cálculos de la AUC a partir de concentraciones uniformes y predecibles.

A pesar que el cálculo aproximado de la superficie corporal, no se correlaciona exactamente con la superficie peritoneal, es la mejor herramienta disponible para dosificar los citostáticos por esta vía. **Rubin y colaboradores**, de la Universidad de Mississippi, calcularon que la superficie peritoneal real de la mujer en relación a su área de superficie corporal era 10% mayor a la del varón, pudiendo este dato tener implicancias en la absorción de los citostáticos.(167).

Algunos grupos que utilizan la administración intraperitoneal con la técnica cerrada hacen el cálculo de la dosis a administrar por litro de solución por área de superficie corporal, utilizando habitualmente volúmenes en el orden de 4 a 6 litros. **Marcelo Deraco y colaboradores**, utilizan en el tratamiento de la sarcomatosis y de los tumores apendiculares, dosis de adriamicina a 15,25 $mg/m^2/L$ y Cisplatino a 43 $mg/m^2/L$ con un volumen total de 6 litros (168).(169) **Gilly** utilizó Mitomicina C a 0,5 mg/Kg y Cisplatino a 0,7 mg/kg . En un volumen total también amplio de 4 a 6 litros. Se considera que con este cálculo de dosis, la concentración intraperitoneal, no será constante, será más variable y dependerá de otros factores, cómo el volumen final utilizado, la cavidad peritoneal creada luego de la citoreducción, el sexo. (69)(170)

Momento de la administración del Quimioterápico por vía intraperitoneal en relación al momento de la Citoreducción.

Quimioterapia Neoadyuvante Bidireccional.

Esta estrategia constituye, un nuevo enfoque orientado, a disminuir la carga tumoral de la carcinomatosis peritoneal, a través de la administración del quimioterápico por vía sistémica e intraperitoneal previo a la citoreducción. Esta estrategia es considerada una forma de disminuir el estadio ("downstaging") y hacer posible, una citoreducción completa.

Yonemura y colaboradores, aplicaron este concepto en la carcinomatosis secundaria a cáncer gástrico y acuñaron las siglas de NIPS (Neoadjuvant Intraperitoneal and Systemic Chemotherapy). El tratamiento consiste en la administración de 6 ciclos, de una fluoropirimidina oral, TS1 80mg/kg y la administración intraperitoneal, a través de un catéter con reservorio subcutáneo (Portcath), de Docetaxel 30 mg/kg y Cisplatino 30mg/kg. Al finalizar estos ciclos, se valorará respuesta al tratamiento, a través de imágenes (TAC) y de la negativización de la citología; si hubo respuesta a la neoadyuvancia, se procede a someter al paciente a citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, con Mitomicina C 20 mg/kg y Cisplatino 100mg/kg; se consolidará este procedimiento con TS1 80 mg/kg.

Mediante esta estrategia se consiguió, negativizar, la citología del líquido peritoneal, en el 63% de los casos, se logró respuesta completa en el 86% de los casos y se consiguió residuo tumoral de 0,(CC0) en el 86% de pacientes. La supervivencia media fue de 43,8% a los 2 años y 32,8% a los 3 años.(171).

Reconstrucciones digestivas y urológicas.

El tiempo para la realización de anastomosis puede ser antes de la administración de la quimioterapia intraperitoneal hipertertérmica o después de ella. El realizarla antes de la administración de quimioterapia, tiene como posibles ventajas la reducción de costos y del tiempo operatorio y como posible desventaja el daño en la integridad de las anastomosis, secundario a la tracción de las vísceras, durante la perfusión intraperitoneal del quimioterápico. Sin

embargo no existe ningún estudio que justifique ninguna de estas dos hipotéticas situaciones. La realización de las anastomosis después de la perfusión intracavitaria del quimioterápico tendría como potencial ventaja evitar el efecto adverso del calor y de la acción de los quimioterápicos sobre las líneas de sutura (138). En estudios animales la cicatrización de las líneas de suturas se vieron dañadas a temperatura normal por acción de la Mitomicina C pero no por el 5-Fluoracilo ni por el Paclitaxel (172)(173). La hipertermia local no ha demostrado por sí misma, producir daños sobre las líneas de sutura (174) Otra ventaja potencial sería la posibilidad de tratar los márgenes intestinales contra la eventual implantación de células tumorales, sin embargo no hay datos en la literatura que reporten el riesgo de recurrencia tumoral a nivel de las anastomosis. La principal desventaja de realizar las anastomosis después de la administración de quimioterápico es el edema de la pared intestinal que podría hacer menos segura una anastomosis, sin embargo este supuesto no ha sido refrendado con evidencia científica al respecto.

En aquellos casos en los que evidenciamos, edema de las estructuras a reconstruir y/o pacientes con inestabilidad hemodinámica, optamos por dejar laparostomias y diferir estas uniones, hasta la mejoría hemodinámica del paciente.

Evaluación de la Enfermedad Residual Post citoreducción en el Tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

El residuo tumoral después del máximo esfuerzo de citoreducción y posterior a la administración intraperitoneal intraoperatoria e hipertérmica, es el mejor factor predictor pronóstico de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

Los sistemas de evaluación de enfermedad residual en pacientes con carcinomatosis peritoneal, después de citoreducción, son herramientas, que valiéndose del criterio del cirujano, sirven para cuantificar intraoperatoriamente, la presencia de enfermedad residual, muchas veces irresecable o cuya

resección tuviese un riesgo muy alto de lesión de estructuras vitales y pondría en riesgo la vida del paciente.

Los sistemas de valoración al final de citoreducción, son varios, sin embargo en el Fifth International Consensus Meeting on Peritoneal Surface Malignancies Treatment, celebrada en Milan, Italia en el año 2006, se consideró la Clasificación "puntuación CC" del inglés Completeness cytoreduction, de **Sugarbaker PH.**, como la más funcional y más utilizada en la práctica clínica diaria, para valorar enfermedad residual.(82).

Esta clasificación no sólo tiene implicancias de cuantificar la enfermedad, sino también se correlaciona con la supervivencia según el grado de citoreducción alcanzado. En esta clasificación se considera CC0, como ausencia de enfermedad, CC 1 enfermedad residual menor de 2,5 mm, CC 2, enfermedad residual entre 2,5 mm y 25 mm y finalmente CC 3, como aquel residuo tumoral mayor a 25 mm o a la confluencia de nódulos y formación de placas tumorales. Se considera que la citoreducción óptima es aquella, en donde el residuo tumoral es de 0, sin embargo este margen se amplía a 2,5 mm en razón de los estudios experimentales, en donde se evidencia, que la capacidad de penetración del Cisplatino en el nódulo tumoral, citostático usado en la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica, se encuentra en el orden de 2 a 3 mm.

Esta valoración intraoperatoria, al final de un procedimiento de citoreducción, precedida por muchas horas de cirugía, tiene un grado de variabilidad según el evaluador y se puso de manifiesto en el estudio de **Prefontaine M. y colaboradores**, en donde a partir de un modelo simulado de carcinomatosis por cáncer de ovario, se valoró el grado de discrepancia al asignar un tamaño determinando a las lesiones, encontrándose que la mayoría de los cirujanos infraestimaban el tamaño de las lesiones, categorizando erróneamente al 25% de los pacientes que tenían residuos subóptimos y al 20% de los pacientes quienes realmente tuvieron residuo óptimo(175). Así mismo, Moertel y Hanley, también describieron, que la valoración de masas tumorales según tamaño, diferían, según el observador e inclusive en varias observaciones de un mismo evaluador.(176)(177).

Estas discrepancias en la valoración del tumor residual, deberían de ajustarse lo máximo posible al tamaño real y también de vería de tenerse en cuenta no sólo el tamaño del tumor, sino también tal como propone, **Gonzalez-Moreno, S.**, evaluar el residuo tumoral, teniendo en cuenta la estirpe histológica, celularidad e invasividad. Así, se tiene que para un tumor altamente invasivo, cómo es el adenocarcinoma gástrico, la citoreducción óptima es aquella, cuyo residuo tumoral es 0, sin embargo en tumores cuya masa está compuesta por elementos acelulares, una citoreducción óptima, podría incluir CC 1 (menor a 2,5 mm) o el mesotelioma peritoneal, que crece formando, finas capas tumorales, y donde una citoreducción óptima se encontraría entre 2,5 mm y 25 mm.(123).

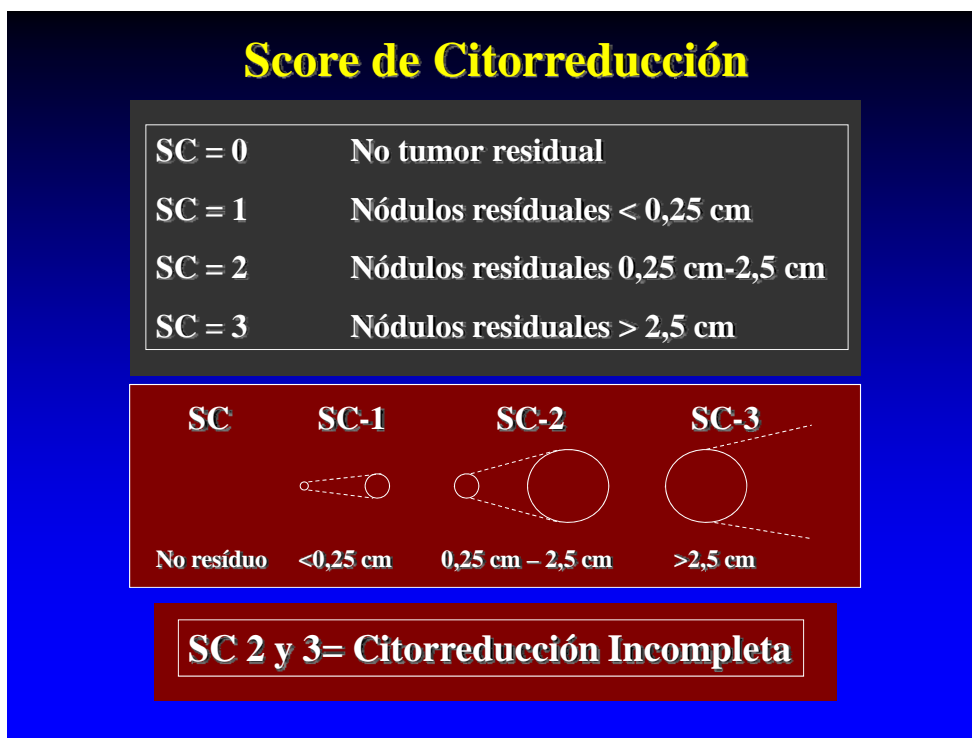


Figura 45. Enfermedad residual después de citoreducción en la Enfermedad Peritoneal Maligna.


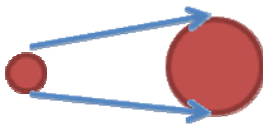
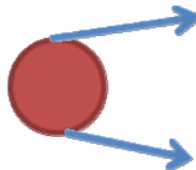
CC-0	CC-1	CC-2	CC-3
Enfermedad No visible	 Enf menor a 0,25 cm.	 Enf entre 0,25cm a 2,5cm	 Enf mayor a 2,5 o confluencia
Cáncer Gástrico	Pseudomyxoma p. Cáncer de Colon	Mesotelioma Peritoneal	
CITOREDUCCIÓN COMPLETA			INCOMPLETA

Tabla 5.- Relación del Grado de Citoreducción Completa e Incompleta según el tipo de tumor.

Citoreducción incompleta

La citoreducción incompleta tiene escasos beneficios en la supervivencia global de los pacientes con carcinomatosis peritoneal. Se cuestiona su utilidad como tratamiento paliativo y los beneficios tendrían que superar la morbi mortalidad a la que se expone el paciente. Su indicación en presencia de enfermedad extensa, estaría orientada a aliviar síntomas: resecciones intestinales conservadoras ó by pass intestinal para paliar obstrucciones intestinales, resección de grandes masas tumorales ("debulking") que produzcan obstrucción intestinal y/o disminución del retorno venoso o que limiten la movilidad del diafragma.

En pacientes con enfermedad irresecable, la decisión entre resección intestinal, by pass intestinal, debe basarse en la condición global del paciente, en el grado de extensión de enfermedad intra y extraperitoneal y la presencia ó no de sangrado digestivo con origen en dichos segmentos afectados. En pacientes con masas obstructivas a nivel del colon distal o recto, es necesario la construcción de colostomías de descarga.

Blair y colaboradores, analizaron una serie de 63 pacientes sometidos a cirugía paliativa, por obstrucción intestinal secundaria a carcinomatosis por tumores de origen no ginecológico. La supervivencia media fue de 90 días, con el 45% de los pacientes tolerando dieta por vía oral al alta hospitalaria y estos pacientes tuvieron además una media de estancia hospitalaria de 12 días. En el análisis univariado, las variables asociadas a un pronóstico pobre fueron el debut de la enfermedad peritoneal con un cuadro de obstrucción intestinal, la presencia de ascitis y que el tumor primario fuera no-colorectal. Tradicionalmente se considera, que la resección, en algunos tipos de tumores, es la mejor paliación. Esto se puso de manifiesto, en una serie de 69 pacientes que fueron sometidos a resecciones intestinales por melanoma maligno metastásico, observándose, que la supervivencia fue de 49 meses, es decir mayor, en comparación con otros procedimientos paliativos, en los cuales la supervivencia fue de sólo 5,4 meses.(5)

Blair y Averbach, en dos estudios por separados, pudieron demostrar que sólo un tercio de los pacientes que presentan obstrucción intestinal por carcinomatosis peritoneal extensa, sin posibilidad de citoreducción completa, se beneficiaban de una cirugía paliativa. Estos autores, tuvieron una morbilidad del 44% y una mortalidad del 15%, pero un 45% pudieron ser dados de alta hospitalaria tolerando la vía oral. La citoreducción paliativa podría mejorar la calidad de vida en pacientes altamente seleccionados(178)(179).

En un estudio realizado por **Gough y colaboradores**, en la Clínica Mayo, en una serie de 53 pacientes con pseudomixoma peritoneal, determinaron que sólo la remoción de masas tumorales y moco ("debulking") ofrecía una

supervivencia media de 5,9 años y sólo el 32% de los pacientes siguieron vivos a los 10 años(180).

Glehen O. y colaboradores, estudiaron a 174 pacientes con citoreducción incompleta y quimioterapia intraperitoneal (ya sea sólo intraoperatoria, sólo post operatoria temprana ó intraoperatoria+ post operatoria temprana) por cáncer apendicular. En este grupo de pacientes 37 tuvieron una citoreduccion CC-2 (residuo tumoral de 0,25 a 2,5 cm), 137 una citoreduccion CC-3 (residuo tumoral mayor a 2,5 cm y/o nódulos que coalescen formando capas). La morbilidad fue del 33% y la mortalidad 0%. En el 27% de los casos, no se pudo administrar quimioterapia intraabdominal por adherencias firmes del intestino delgado. La supervivencia de esta cohorte a los 5 años, fue escasamente del 15%.

En está cohorte de citoreduccion incompleta , el grupo que tuvo mayor supervivencia media fue el qué sólo recibió quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria (58,6 meses) mientras que el subgrupo con menor supervivencia fue el que no recibió quimioterapia intraabdominal (33,4 meses, $p < 0,001$) (124).

CALIDAD DE VIDA POST OPERATORIA.

Los procedimientos de Citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica están asociados a una morbilidad elevada, se calcula que oscila entre el 25% al 41%, estimaciones comparables con otros procedimientos de cirugía mayor. Esta alta morbilidad será la que también defina la calidad de vida en el corto plazo (181).

McQuellon y colaboradores, estudiaron la calidad de vida en pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, encontrando que la calidad de vida disminuye en el período inmediato a la cirugía y el restablecimiento a las actividades de la vida diaria y la sensación de bienestar mejora progresivamente a los 3, 6 y 12

meses. Además se calculó, que casi un año después de la cirugía, el 74% de los pacientes reanudó más del 50% de sus actividades normales(182). El mismo grupo estudió la calidad de vida en aquellos pacientes con una supervivencia prolongada, estimada en mayor a 3 años y concluyó que el 94% de estos pacientes no tenían ninguna limitación para actividades de moderada intensidad (183).

La recuperación de la calidad de vida post operatoria está también relacionada a la biología del tumor, así tumores de mejor pronóstico, como son las carcinomatosis por tumores apendiculares, en donde se evidencia disminución de la sensación de bienestar físico y emocional, hasta los tres primeros meses posteriores a la cirugía y una recuperación progresiva a partir de entonces a valores cerca de los basales, durante los meses 6 y 12. Al año, el 85% de los 58 pacientes a estudio tenían una actividad normal o muy pocos síntomas(184)(185).

Schmidt y colaboradores, publicaron su experiencia, acerca de la calidad de vida posterior a la citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, aplicando el cuestionario europeo EORTC QLQ-C 30, que incluye 5 escalas funcionales, tres escalas de síntomas, un status global de salud/escala de calidad de vida. El score total máximo es del 100 que corresponde al máximo posible, es decir al mejor estado de bienestar. La valoración se hizo a los 4 años posteriores a la cirugía (rango de 1 año a 8 años) Estos autores encontraron un score de estatus global de salud de 62,6 /100 y un 75,23/100 para el grupo control, sin ser esta diferencia estadísticamente significativa. ($p=0.07$). Citan la aplicación del mismo cuestionario a pacientes sometidos a un procedimiento de Whipple en donde este score era menor de 40/100 (186).

PACIENTES Y MÉTODOS

2.- PACIENTES Y MÉTODOS.

2.1 Hipótesis de Trabajo.

“La citoreducción máxima y la intensificación terapéutica con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica es eficaz, en términos de aumentar la supervivencia global y supervivencia libre de enfermedad y segura, según valores estándares de morbilidad y mortalidad, en el tratamiento de la Enfermedad Maligna Peritoneal.”

2.2 Objetivos del estudio.

Objetivos Principales.

1. Determinar la supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna, tratados con Citoreducción máxima y quimioterapia perioperatoria.
2. Estimar la morbilidad y mortalidad asociada a los procedimientos de Citoreducción y quimioterapia perioperatoria.
3. Establecer factores pronósticos asociados a mortalidad y a complicaciones mayores, de los procedimientos de Citoreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

Objetivos Secundarios.

- 1.- Calcular la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad según la localización primaria del tumor y según la biología tumoral.
- 2.- Establecer la supervivencia global según el grado de extensión de la citoreducción.

3.- Establecer la supervivencia global y la supervivencia libre de Enfermedad, según el origen ginecológico o no ginecológico, de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

4.- Establecer la morbilidad y la mortalidad asociada a la administración de Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica versus Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica más quimioterapia normotérmica post operatoria precoz.

5.- Determinar la Supervivencia global y la supervivencia libre de Enfermedad en pacientes sometidos a Procedimientos Iterativos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria .

6.- Determinar la morbilidad, mortalidad y la supervivencia global y libre de enfermedad a través de períodos: período Enero 2000- Diciembre 2006 versus Enero 2007- Agosto 2009.

2.3 Metodología.

2.3.1. Diseño del Estudio.

Estudio Observacional analítico, prospectivo, de cohortes no aleatorizado.

2.3.2 Ámbito.

Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo III, del Hospital General Universitario Gregorio Marañón – Universidad Complutense de Madrid.

2.3.3 Población.

Pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna, diagnosticados clínica, radiológicamente y con estudio anatomopatológico y/o previamente tratados,

en nuestro Centro ó pacientes transferidos desde otros Centros Hospitalarios de España, al Servicio de Cirugía III del Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el período comprendido entre Enero del 2000 a Agosto del 2009, con el diagnóstico de Enfermedad Maligna Peritoneal.

Todos los pacientes fueron informados acerca del procedimiento, de la morbilidad y mortalidad asociada y de la expectativa en la supervivencia. Todos los pacientes incluidos en este estudio dieron su consentimiento por escrito.

2.3.4 Muestra.

Se analizaron a 124 pacientes que fueron sometidos a 142 procedimientos de Citoreducción con intensificación terapéutica, mediante quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, asociados o no a quimioterapia intraperitoneal normotérmica, post operatoria precoz, en el Hospital General Universitario Gregorio Marañón en el período comprendido entre Enero del 2000 a Agosto del 2009

2.3.5 Criterios de Inclusión y exclusión.

Criterios de Inclusión

Pacientes con Enfermedad Maligna Peritoneal, menores de 75 años, con status performance igual o menor de 2, sin enfermedad cardíaca, pulmonar, renal y/o hepática severa.

Ausencia de enfermedad tumoral a distancia y/o enfermedad hepática o linfática irreseccable, que hayan comprendido la magnitud de la intervención y que dieron su consentimiento por escrito para ser sometidos a este Procedimiento.

Criterios de Exclusión.

Pacientes mayores de 75 años, con status performance mayor de 2, con enfermedad cardíaca, pulmonar, renal y/o hepática severa.

Presencia de enfermedad tumoral a distancia y/o enfermedad hepática o linfática irresecable.

Pacientes que luego de informados acerca de este Procedimiento, rechazaron el consentimiento de aceptación.

2.3.6 Período del Estudio.

El período comprendió desde Enero del año 2000 hasta Agosto del 2009.

2.3.8 Protocolos de tratamiento

La administración de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica se complementó con la administración de quimioterapia post operatoria precoz normotérmica durante los primeros 5 días, se realizó en nuestros pacientes desde el año 2000 hasta principios del 2007. Desde entonces hasta la actualidad la administración intraperitoneal de los citostáticos es intraoperatoria e hipertérmica, acompañada de la administración sistémica concomitante de 5 Fluoracilo a 400 mg/m^2 de superficie corporal y Leucovorin 20 mg/m^2 de superficie corporal(187).

En el tratamiento de los adenocarcinomas (tumores apendiculares, colorectal, gástricos) utilizamos Oxalipaltino a una dosis de 460 mg/m^2 de superficie corporal, y cómo solvente, suero Glucosado al 5% durante 30 minutos a una temperatura entre 42C y 43C y administración sistémica concomitante de 5 Fluoracilo a 400 mg/m^2 de superficie corporal y Leucovorin 20 mg/m^2 de superficie corporal.(187)(188).

En el tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna por adenocarcinoma, con pobre respuesta al tratamiento con oxaliplatino intraperitoneal y/o pobre respuesta a esquemas sistémicos de FOLFOX y sometidos a un procedimiento iterativo administramos Mitomicina C a 35 mg/m^2 de superficie corporal, administrando el 50% de la dosis en los primeros 30 min, luego el 25% de la dosis en cada uno de los 30 minutos restantes y administración sistémica simultánea de 5 Fluoracilo a 400 mg/m^2 de superficie corporal y Leucovorin 20 mg/m^2 de superficie corporal.(189)(190).

En los casos de Enfermedad Peritoneal Maligna por cáncer epitelial de Ovario, mesotelioma y Adenocarcinoma Primario peritoneal utilizamos por vía intraperitoneal, Cisplatino a $100\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal y Adriamicina a $30\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal y por vía sistémica, se administra concomitante 5 Fluoracilo a $400\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal y Leucovorin $20\text{mg}/\text{m}^2$ de superficie corporal.(147).

2.3.9 Análisis Estadístico.

Las variables continuas fueron expresadas como promedio (Desviación estandard [DE]) y si se evidenciaba una distribución no normal, se expresaron como mediana (Intervalo o rango intercuartil [IQR]). Las variables categóricas fueron descritas como numero (%). El metodo de Kaplan-Meier fue utilizado para calcular los porcentajes de sobrevida, la supervivencia libre de enfermedad y recidiva tumoral, sus respectivos 95% Intervalos de Confianza (IC). Los análisis de Kaplan-Meier fueron estratificados por periodo (2000-2006 vs. 2007-2009), localizaciones más frecuentes, (localización ginecológica (Si vs. No) y quimioterapia post-operatoria (Si vs. No). Las diferencias entre grupos en el análisis de Kaplan-Meier fueron probadas con el test log-rank.

Los resultados primarios fueron mortalidad global y la presencia de alguna complicación grave, según la clasificación de CTCAE del National Cancer Institute, las complicaciones graves incluyeron las categorías III, IV ó V. Exploramos las asociaciones entre variables clínicas pre-, intra- y post-operatorias y los resultados primarios. La asociación de las variables y la mortalidad global fue evaluada con el análisis de riesgos proporcionales de Cox, y las asociaciones expresadas como Hazard Ratio (HR) y su 95% IC. La asociación de las variables y la presencia de alguna complicación grave fue evaluada con el análisis de regresión logística y las asociaciones expresadas como Odds Ratio (OR) y su 95% IC. Ambos incluyeron evaluaciones de asociaciones univariadas y multivariadas. Las variables que tuvieron un $p < 0.2$ en el análisis univariado fueron incluidas en el análisis multivariado. Las

variables con un $p < 0.05$ en el análisis multivariado tuvieron asociación estadísticamente significativa con el resultado primario. Debido al tamaño de muestra y número de eventos pequeños, los análisis univariados y multivariados deben considerarse exploratorios y no definitivos.

El análisis ROC fue usado para evaluar el mejor punto de corte de PCI para discriminar entre mortalidad y sobrevida y entre presencia de alguna complicación grave y ausencia de complicación seria. Los análisis fueron estratificados por localización de tumor primario.

El software S-Plus 7.0 (Insightful Inc, WA, Estados Unidos) fue usado para todos los análisis estadísticos.

2.3.10 Limitaciones del Estudio.

Este estudio tiene las limitaciones de un estudio observacional, descriptivo y carece de un grupo control.

RESULTADOS

3.-Resultados.

3.1.- Estadística Descriptiva.

Demográficos.

Nuestra serie, comprendió a 124 pacientes, sometidos a 142 procedimientos. La distribución según el género, fue: 79 casos (64%) fueron mujeres y 45 casos (36%) fueron varones. La edad promedio de nuestra serie fue de 52 años con un rango entre 27 a 74 años, y una desviación estándar típica de 11,8.

En nuestra serie, de 124 pacientes, 108 de ellos, fueron sometidos a un solo procedimiento de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria, 14 pacientes a dos procedimientos y 2 pacientes a tres procedimientos.

El 45% de los casos (56 pacientes) se intervinieron durante los últimos 20 meses.

Al momento de ser sometidos a un procedimiento de citoreducción y quimioterapia intraperitoneal, la mayoría de los pacientes no padecían de enfermedades concomitantes o tenían, una afectación leve a moderada de su estado físico. El 84,6% de los pacientes pertenecían al estadio I ó II de la clasificación del American Society of Anesthesiologists (ASA).

El 97% de los pacientes tuvieron un Status Performance, de 2 o menor, antes de la cirugía de citoreducción, es decir la mayoría de los pacientes no estaban hospitalizados, tenían una condición basal de vida que les permitía cuidar de sí mismos, pero incapaz de realizar cualquier actividad laboral y que además podían estar en estado de vigilia, la mayor parte del día (más del 50% de horas del día).

La mayoría de los pacientes fueron tratados por la recidiva de un tumor, 88 casos que corresponden al 71% de la serie, ya sea este, digestivo, ginecológico

o de un tumor desarrollado primariamente en el peritoneo, mientras, 36 de los pacientes, que corresponde al 29% de los casos, se trataron por enfermedad maligna peritoneal sincrónica con el tumor primario.

De ahí que, 105 casos de los 124 pacientes de la serie, hayan recibido algún tratamiento estándar previo. 100 pacientes (81% de los casos) tenían una o más cirugías previas y 68 pacientes (55% de los casos) habían recibido uno o más ciclos de quimioterapia sistémica y sólo 7 pacientes (6% de los casos) habían recibido radioterapia previa.

Tumor

De los 124 pacientes tratados 42 casos fueron tumores de origen ginecológico (cáncer epitelial de ovario 22 casos, adenocarcinoma primario peritoneal 10 casos y tumores uterinos, de ellos 10 sarcomas y 2 adenocarcinomas) y 89 casos de origen no ginecológico (tumores apendiculares, del colon, gástrico, intestino delgado y retroperitoneales).

Según su localización, Los tumores que se trataron fueron, el tumor apendicular, con 49 casos (39,5%), el cáncer epitelial de ovario con 22 casos (17,7%), el adenocarcinoma de colon con 19 casos (15,3%), el adenocarcinoma gástrico con 10 casos (8,1%), tumores uterinos 10 casos (8,1%), tumores primarios peritoneales 10 casos (8,1%), sarcomas retroperitoneales, 3 casos (2,4%) y un caso de carcinomatosis por adenocarcinoma de intestino delgado (0,8%).

Según la proximidad en el origen embriológico de la estirpe histológica y para un mejor análisis, se fusionaron los adenocarcinomas primarios peritoneales con los carcinomas epiteliales del ovario y 1 caso de carcinomatosis de intestino delgado se unió al grupo de los adenoacarcinomas colorectales, formándose así los siguientes nuevos subgrupos: tumores apendiculares, 49 casos (39,5%), carcinoma de ovario y adenocarcinoma primario peritoneal 27 casos (21,8%), tumores del colon y del intestino delgado 20 casos (16,1%),

tumores gástricos 10 casos (8,1%), Sarcomas 11 casos (8,9 casos), Mesotelioma 7 casos (5,6%).

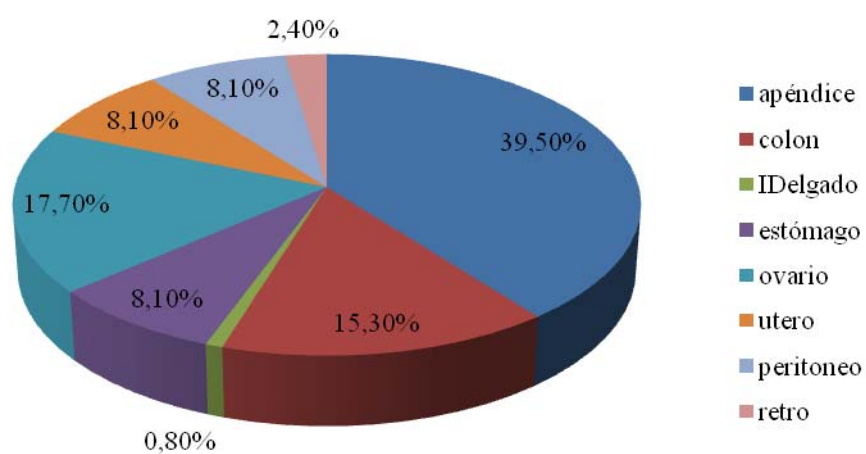


Figura 46.-Distribución según localización del tumor, en pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna, sometidos a Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal.

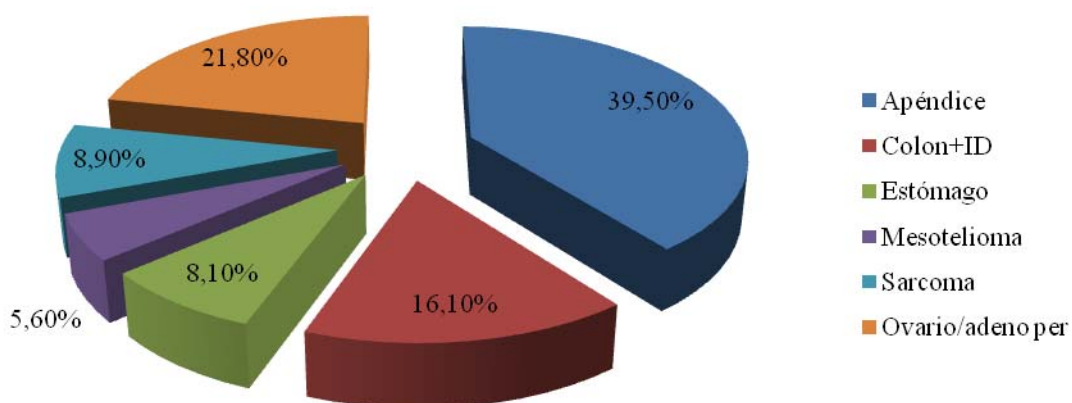


Figura 47.-Distribución según Subgrupo Tumor de los Pacientes sometidos a Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal.

La estirpe tumoral, que se presentó con más frecuencia fue el adenocarcinoma 106 casos (85,5%); de estos 106 casos de adenocarcinoma, 18 de ellos (14,5%) tuvieron la ominosa categoría de poseer células en anillo.

También se presentaron, 11 casos de sarcomatosis (8,9%) y 7 casos de mesotelioma exclusivamente peritoneal (5%).

El grado de diferenciación tumoral, se distribuyó en bajo grado 28 casos (22,6%), moderado grado 50 casos (40,3%) y alto grado 46 casos (37,1%).

Tabla 6.

Distribución según Grado de diferenciación Tumoral.

	Frecuencia	Porcentaje
Bajo	28	22,60%
Moderado	50	40,30%
Alto	46	37,10%
Total	124	100%

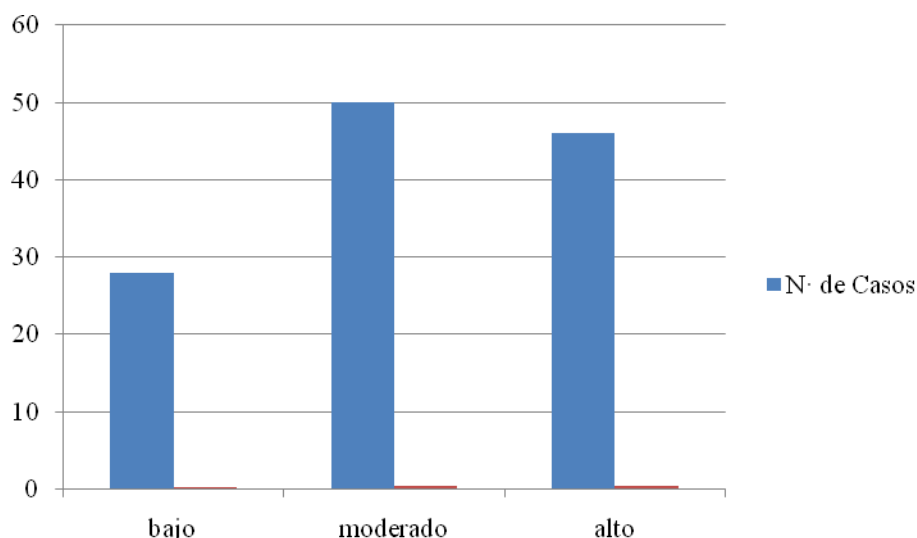


Figura 48.-Distribución según Grado de diferenciación Tumoral en Pacientes con carcinomatosis peritoneal sometidos a Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal.

Durante el seguimiento de esta cohorte de pacientes, se observó progresión del grado de diferenciación, por tanto de la agresividad del tumor, en 4 pacientes. Tres de estos casos fueron carcinomatosis por tumores apendiculares y 1 caso de carcinomatosis por cáncer colorectal.

Del Procedimiento.

Se realizaron 142 procedimientos en 124 pacientes desde Enero del 2000 a Agosto del 2009.

La extensión de la enfermedad peritoneal según la valoración intraoperatoria del índice de Carcinomatosis Peritoneal, diseñado por PH. Sugarbaker, tuvo una media de 19,29 puntos con una desviación típica de 11,33 y una mediana de 16 con un rango intercuartil de 9 a 30.

Las peritonectomías asociadas a la citoreducción, se realizaron de forma selectiva, en aquellas regiones comprometidas con enfermedad tumoral. La mediana de peritonectomías fue de 4 regiones y un rango intercuartil de 3 a 6 y una media de 4,37 regiones, con una desviación típica de 2,39.

Las resecciones viscerales realizadas durante los procedimientos de citoreducción, tuvieron una mediana de 3 resecciones viscerales con una desviación típica de 1,61 .

En 5 casos (3,5%) la citoreducción incluyó resecciones hepáticas no regladas de lesiones superficiales, con un margen de seguridad mayor o igual de 1 cm. Tres de estos casos fueron de pacientes con carcinomatosis por cáncer colorectal, 1 por un carcinoma ovárico y 1 caso por sarcoma uterino.

Se consideró citoreducción óptima aquella con residuo tumoral menor a 0,25 cm, es decir las categorías CC0 y CC1. En nuestra serie se obtuvo citoreducción óptima en 129 casos (90,8%).

Residuo Tumoral alcanzado luego de citoreducción máxima

	Grado de Citoreducción	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Citoreducción Óptima	0	96	67,6	67,6
	1	33	23,2	90,8
Citoreducción Subóptima	2	4	2,8	93,7
	3	9	6,3	100
	Total	142	100	

Tabla 7.-

La mediana de anastomosis realizadas, fue de 1 con un rango intercuartil de 0 a 2, con una desviación típica de 0,97.

En 48 casos (34%), fue necesario realizar ostomias digestivas, la mayoría de ellas definitivas y comprendieron 44 ileostomías y 4 colostomías. Así mismo las derivaciones urinarias se presentaron en 4 casos (2,8%); 3 de ellas fueron

percutáneas (nefrostomías) y en 1 caso quirúrgica, en donde se realizó un reservorio ileal no continente de Bricker.

La duración media de la Citoreducción y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, fue de 530,74 minutos con una desviación típica de 140,53 y una mediana de 515 minutos.

La estancia hospitalaria media fue de 29,9 días con una desviación típica de 20,69 y una mediana de 24 días y un IQR de 16 a 37 días. En estos días de ingreso hospitalario, se incluyó la estancia en la Unidad de Cuidados Post operatorios (Reanimación) cuya estancia media fue de 5,2 días con una desviación típica de 7 y una mediana de 2 días y un IQR de 2 a 6 días.

Quimioterapia Intraperitoneal.

En relación a la quimioterapia intraperitoneal, nuestra serie se divide en dos intervalos de tiempo, el primero desde Enero del 2000 hasta aproximadamente finales del 2006 en donde, luego de la citoreducción, se administra quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica a temperaturas moderadamente altas (entre 40 a 41 grados centígrados) durante 60 ó 90 minutos dependiendo del tumor a tratar y se complementó con quimioterapia normotérmica post operatoria que se inició a las 24 horas del post operatorio inmediato.

Aproximadamente desde Enero del año 2007 hasta la actualidad, la quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica, se administra a una temperatura de 42 grados centígrados, con tiempos de exposición entre 30 y 60 minutos y no se administra quimioterapia post operatoria precoz. Así mismo en este segundo período se agregó la administración bidireccional, que consiste en la administración intraoperatoria concomitante de quimioterapia intravenosa e intraperitoneal.

Así tenemos que en nuestra cohorte, 77 pacientes (54,2%) han recibido sólo quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica y 65 casos (45,7%) recibieron quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica más quimioterapia post operatoria precoz (EPIC).

La distribución según frecuencia, de los quimioterápicos intraperitoneales usados en la Quimioterapia Intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica fueron: Oxaliplatino a 460 mg/mcsc en 51 casos (35,9%), Mitomicina "C" 10 mg/mcsc en 39 casos (27,5%) y Cisplatino 50mg/mcsc /Adriamicina 15 mg/mcsc en 34 casos (23,8%).

Tabla 8.- Intensificación Intraoperatoria: Quimioterápicos administrados por via intraperitoneal

Quimioterápico	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
mito C 10	39	27,5	27,5	27,5
mito C 35	2	1,4	1,4	28,9
mito C + adria 15	2	1,4	1,4	30,3
oxali 460	51	35,9	35,9	66,2
cispla+adria 50/15	34	23,9	23,9	90,1
cispla+adria 100/30	10	7,0	7,0	97,2
cispla 50	1	,7	,7	97,9
adria 30	2	1,4	1,4	99,3
cispla100	1	,7	,7	100,0
Total	142	100,0	100,0	

En la administración intraperitoneal normotérmica durante el post operatorio inmediato (EPIC), es decir aquella que se inició a las 24 horas de la cirugía y duró 5 días, se utilizaron principalmente: 5 Fluoracilo a 650mg/m² de superficie corporal, con una dosis máxima de 1500mg, en 35 pacientes (53,8% de los pacientes que recibieron EPIC) y Taxol a 20mg/m² de superficie corporal, en 18 pacientes (27,6% de los pacientes que recibieron EPIC).

Tabla 9.- Intensificación Post Operatoria Precoz: Quimioterapicos administrados por vía Intraperitoneal.

Citostático	Frecuencia (casos)	Porcentaje (%)
Recibieron Quimioterapia Post Op Precoz	58	41%
5-fluoracilo	35	24,6
Taxol 20mg	18	12,7
Cisplatino 20+ Adriamicina 3mg	1	0,7
Adriamicina 3 mg	4	2,8
No recibieron	84	59%
Total	142	100

En relación al tiempo de exposición, 68 casos (47,9%) recibieron quimioterapia intraperitoneal hipertérmica durante 90 minutos, 51 casos (35,9%) durante 30 minutos y 23 casos (16,2%) durante 60 minutos.

Tabla 10.- Tiempo de Exposición a Quimioterapia Intraoperatoria Intraperitoneal Hipertérmica

Tiempo de exposición en minutos	Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje válido	Porcentaje acumulado
30	51	35,9	35,9	35,9
60	23	16,2	16,2	52,1
90	68	47,9	47,9	100,0
Total	142	100,0	100,0	

La temperatura media alcanzada durante la administración intraperitoneal, se dividió en dos subgrupos, aquellos con temperatura menor a 42 grados centígrados (media de 40°C a 41°C), que fueron 54 casos (38%) y aquellos con temperatura igual o mayor a 42°C. que correspondieron a 88 casos (62%).

Tabla 11.- Temperatura Media alcanzada durante la administración de QIOH

Temp en grados -C	Frecuencia	Porcentaje
<42	54	38%
>42	88	62%
Total	142	100%

Recurrencia

De los 124 pacientes sometidos a citoreducción y quimioterapia intraoperatoria intraperitoneal hipertérmica, 43 pacientes (34,7%) presentaron recidiva en uno o en la combinación de dos lugares o más, siendo los lugares más frecuentes, la localización peritoneal que se presentó en 35 casos (28,2%), seguida por la recidiva a distancia 18 casos (14,5%), recidiva local con 17 casos (13,7%) y finalmente la recidiva linfática en 12 casos (9,7%).

Tabla 12.- Recidiva tumoral según localización después de citoreduccion óptima y QIOH.

Lugar de Recidiva	N· Casos	Porcentaje
Peritoneal	35	28,20%
A distancia	18	14,50%
Local	17	13,70%
Linfática	12	9,70%

Recidiva Tumoral según localización después de citoreducción y QIOH.

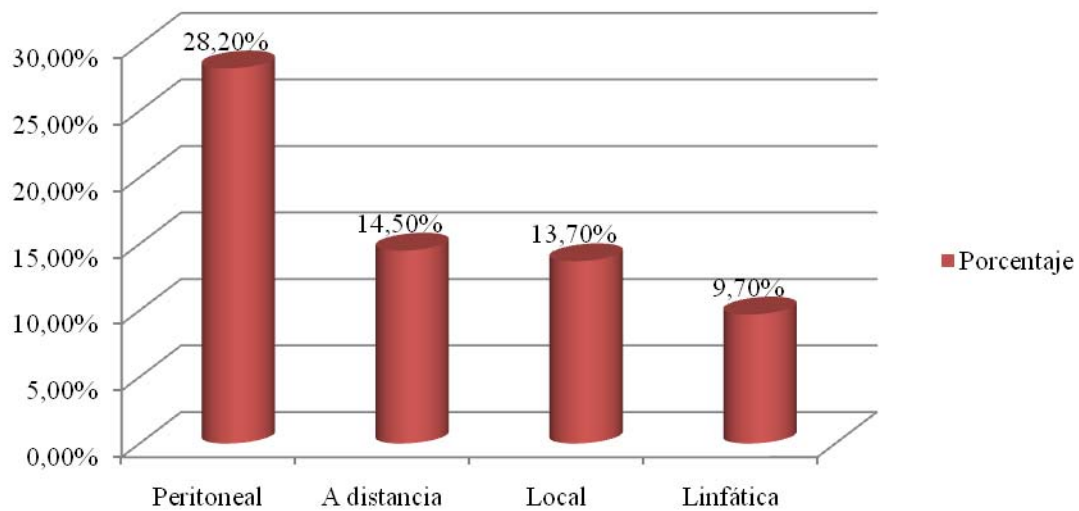


Figura 49

3.2.- Estadística Inferencial.

Supervivencia global y libre de enfermedad en pacientes con Enfermedad Peritoneal maligna, tratados con Citoreducción máxima y quimioterapia perioperatoria.

Supervivencia Global.

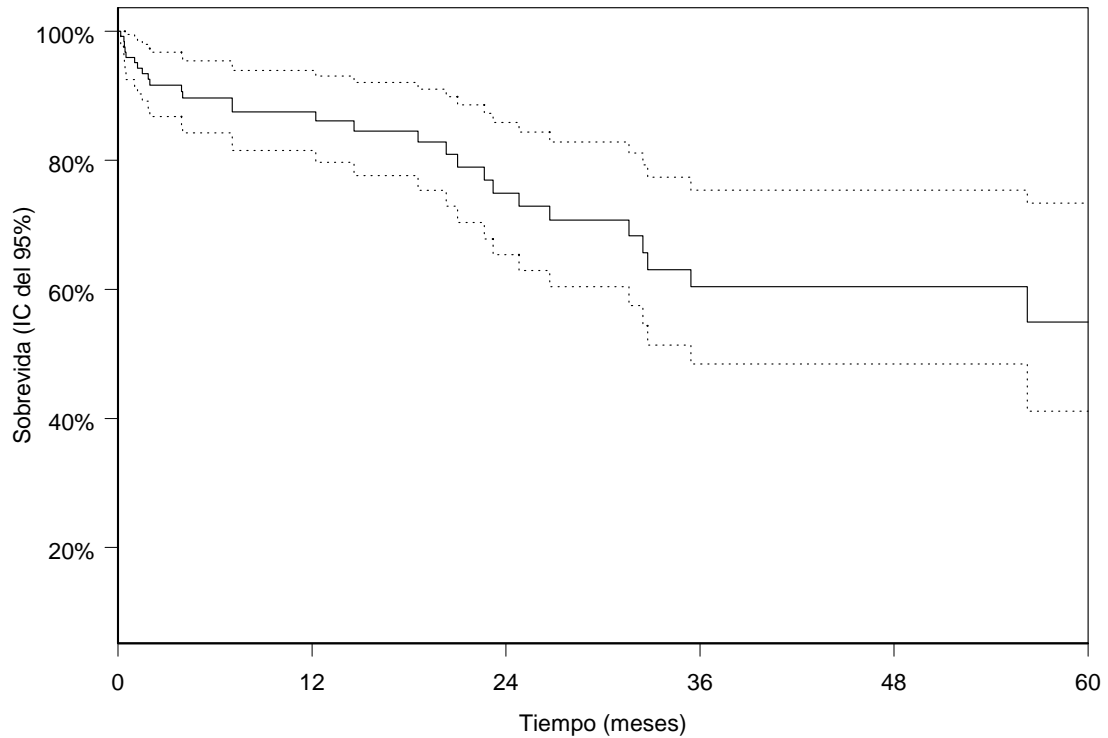


Figura 50

La Mediana de Supervivencia fue de 67 meses (40 meses a 77 meses) IC del 95%.

La supervivencia global alcanzada al año, en nuestra serie de 124 pacientes, fue del 88% (95% CI 82%-94%) y a los 5 años del 55% (95%CI 41%.73%).

La Mediana de seguimiento Total (Intervalo Intercuartil), fue de 12,9 meses (3,9 -29,3).

Supervivencia Libre de Enfermedad.

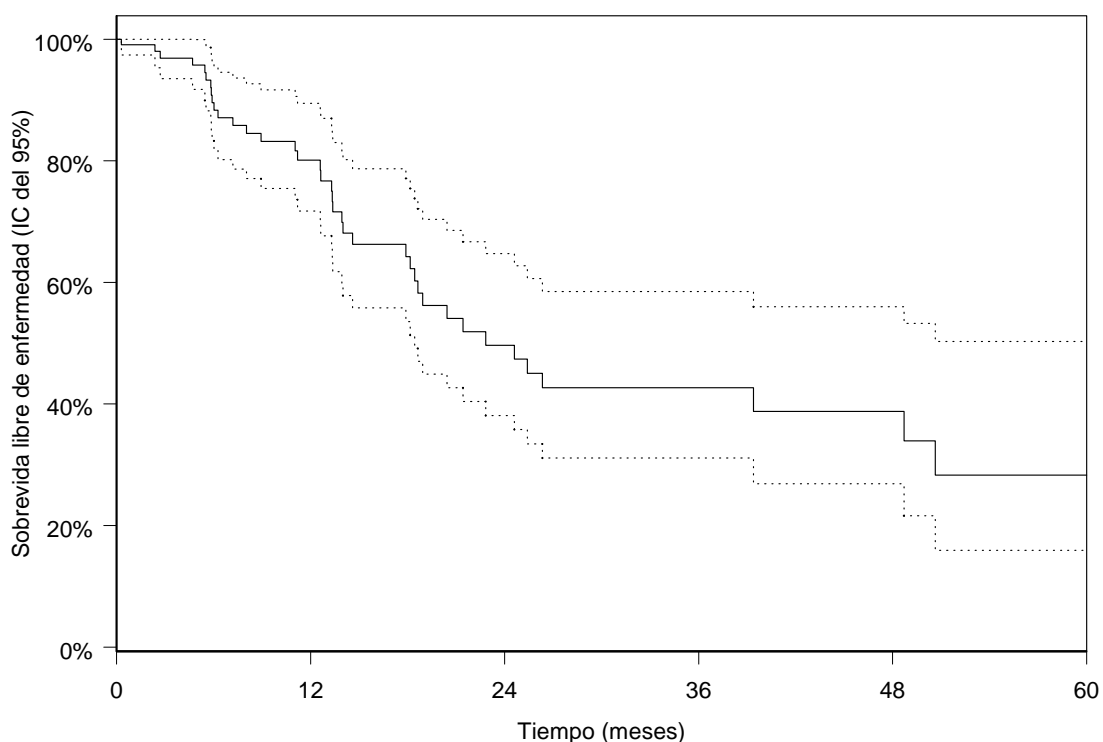


Figura 51.-La Supervivencia Libre de Enfermedad para toda nuestra serie, que comprendió, 124 pacientes fue: al año del 79%(95% CI 72%-88%) y a los 5 años del 26%(95% CI 15%-44%).

Morbilidad y Mortalidad asociada a los procedimientos de Citoreducción y quimioterapia perioperatoria.

Morbilidad.

La morbilidad global, entendida como una o más de una complicación o toxicidad de cualquier grado (del I al V) según la clasificación de CTCAE del National Cancer Institute se presentaron en 92 casos (64,8%), sin embargo las complicaciones graves (III, IV ó V) fueron del orden del 42,9%. Las

principales complicaciones fueron de índole infecciosas, tal como se grafica en la tabla adjunta.

El número de reoperaciones en los 142 procedimientos fue de 34 casos (23,9%).

El número de concentrados de hematíes transfundidos durante la cirugía tiene una media de 2 con un IQR de 2 a 4 y sólo se registraron transfusión de hemoderivados en 30 procedimientos.

Tabla 8. Morbilidad Global (CTCAE I al V) en Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

Complicación	N-Casos
Hemoperitoneo	8
Fístulas intestinales	10
Perforación Intestinal	6
Absceso intraabdominal	26
Dehiscencia anastomótica	13
Fístula urinaria	3
Infección Urinaria Intrahospitalaria	13
Disfunción Urinaria	7
Distress respiratorio	4
Neumonía Intrahospitalaria	21
Tromboembolismo pulmonar	3
Derrame pleural que precisa drenaje	7
Sépsis de vía central	15
Evisceración	10
Infección de Herida quirúrgica	13
Neutropenia	3
Trombopenia	4

Tabla 9.- Complicaciones Graves o Mayores según Clasificación CTCAE v4.0 en 142 procedimientos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

Complicación Grave	Grado 3	Grado 4	Grado 5
Hemorragia grave (n, %)	8	0	0
Fistula grave (n, %)	2	0	1
Perforación grave (n, %)	0	6	0
Absceso grave (n, %)	4	1	0
Dehiscencia grave (n, %)	7	1	0
Fistula Urinaria grave (n, %)	0	1	0
Infección urinaria grave (n, %)	0	0	0
Disfunción urinaria grave (n, %)	1	0	0
ARDS grave (n, %)	0	3	1
Neumonía grave (n, %)	1	1	0
Tromboembolia pulmonar grave (n, %)	0	3	0
Derrame pleural grave (n, %)	0	0	0
Sepsis via central grave (n, %)	4	0	0
Evisceracion grave (n, %)	8	0	0
Infección de herida quirúrgica grave (n, %)	5	0	0
Neutropenia grave (n, %)	1	1	0
Trombocitopenia grave (n, %)	1	0	0
Total	42	17	2

Tabla 10- Reoperaciones en 142 procedimientos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

Causa de Reoperación	N de casos
Hemoperitoneo	7
Fístula intestinal	6
Absceso	4
Dehiscencia anastomótica	8
Evisceración	4
Laparotomía en blanco	2
Total	34 casos (23,9%)

Mortalidad.

En nuestra serie de 124 pacientes, se presentaron 7 muertes (5,6%), dentro de los primeros, 30 días del post operatorio. Además, se produjeron 4 muertes intrahospitalarias (3,2%), es decir aquellas muertes producidas durante la permanencia intrahospitalaria, después de los 30 días del post operatorio.

FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD GLOBAL.

ANÁLISIS UNIVARIADO.

Variable	HR (95%CI)	p
Edad	1.0 (0.97-1.04)	0.8
Varón	1.0 (0.5-2.1)	0.9
<u>ASA (incremento de 1 categoría)</u>	<u>1.8 (0.9-3.5)</u>	<u>0.1</u>
Cirugía, quimioterapia o radioterapia previas	0.9 (0.4-2.1)	0.8
Número de cirugías previas (incremento de 1 cirugía)	0.8 (0.5-1.2)	0.3
<u>Quimioterapia previa</u>	<u>2.1 (1.0-4.4)</u>	<u>0.06</u>
Radioterapia previa	0.9 (0.3-3.0)	0.8

Performance		
0	1	0.002
1	2.8 (1.0-8.4)	
≥2	8.2 (2.5-27.8)	
Número de quimitoterapia intraoperatoria hipertérmica.		
1	1	0.03
2 o 3	0.2 (0.1-0.9)	
Recidiva	0.7 (0.3-1.4)	0.3
Pertenecer a una localización ginecológica del tumor	1.7 (0.8-53.4)	0.1
Histología del tumor primario		
Adenocarcinoma	1	0.9
Sarcoma	1.0(0.3-2.9)	
Mesotelioma	1.3 (0.3-5.4)	
Células en anillo de sello	2.7 (1.2-6.2)	0.02
Grado de diferenciación del tumor		
Bajo grado	1	0.03
Grado intermedio	6.6 (1.4-29.9)	
Alto grado	7.6 (1.7-33.5)	
Año de la primera cirugía entre el 2007 y 2009 (vs. 2000-2006)	0.5 (0.2-1.3)	0.2
Cirugía en dos tiempos	Estimación extrema	0.7
Grado de citoreducción (Residuo)		
0	1	0.02
1	2.7 (1.3-5.8)	
2 o 3	2.7 (0.9-8.1)	
Número de quimioterapias post-operatorias (NEPIC)		
0	1	0.6
1 o mas	1.2 (0.5-3.0)	

Cambios histológicos	Estimación extrema	0.7
<u>Quimioterapia intraperitoneal y sistémica prequirúrgica</u>	<u>10.2 (2.3-45.9)</u>	<u>0.002</u>
<u>Índice peritoneal intraoperatorio (PCI) >16</u>	<u>1.8 (0.9-3.5)</u>	<u>0.1</u>
Metástasis hepáticas	1.7 (0.4-7.2)	0.5
<u>Número de resecciones viscerales >3</u>	<u>2.5 (1.3-5.0)</u>	<u>0.01</u>
<u>Número de peritonectomías >4</u>	<u>2.6 (1.2-5.5)</u>	<u>0.01</u>
Número de anastomosis >1	1.7 (0.8-3.6)	0.1
Ostomias digestivas		
Ninguna	1	0.1
Ileostomía o colostomía	1.7 (0.9-3.5)	
Quimioterapia post-operatoria	1.4 (0.3-3.3)	0.5
Tiempo de HIPEC		
30 min	1	0.8
60 min	Estimación extrema	
90 min	1.3 (0.5-3.3)	
Temperatura de HIPEC ≥42 C (vs. <42 C)	0.9 (0.4-2.1)	0.9
Quimioterapia sistémica		
No	1	0.5
Yes	1.4 (0.6-3.5)	
<u>Tipo de quimioterapia post-operatoria</u>		
No	<u>1</u>	<u>0.01</u>
5FU	<u>0.6 (0.2-1.8)</u>	
Taxol	<u>3.1 (1.2-7.6)</u>	
Otros	<u>1.8 (0.5-7.1)</u>	

Tiempo de cirugía > 515 minutos	1.3 (0.6-2.9)	0.5
---------------------------------	---------------	-----

ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS CON MORTALIDAD GLOBAL.

Variable	HR (95%CI)	p
ASA (incremento de 1 categoría)	1.9 (0.8-4.5)	0.2
Quimioterapia previa	3.4 (1.0-11.04)	0.1
Performance		
0	1	0.01
1	1.1 (0.3-4.0)	
≥2	8.9 (1.8-45.5)	
Numero de quimioterapia intraoperatoria hipertermica		
1	1	0.002
2 o 3	0.1 (0.01-0.4)	
Pertenecer a una localización ginecológica	2,7 (0.6-11,6)	0.2
Células en anillo de sello	13.5 (2.5-71.2)	0.002
Grado de diferenciación del tumor		
Bajo grado	1	0.3
Grado intermedio	2.7 (0.4-17.0)	
Alto grado	1.3 (0.2-10.5)	
Grado de citoreducción (Residuo)		
0	1	0.003
1	6.6 (2.2-19.6)	
2 o 3	2.7 (0.4-16.8)	
Una o más quimioterapia post-operatoria (NEPIC)	0.4 (0.1-3.1)	0.7
Quimioterapia intraperitoneal y sistémica prequirúrgica	0.4 (0.03-5.1)	0.5

Indice peritoneal intraoperatorio (PCI) >16	0.7 (0.2-2.5)	0.6
Número de resecciones viscerales >3	2.1 (0.7-7.1)	0.2
Número de peritonectomias >4	2.5 (0.8-8.0)	0.1
Número de anastomosis >1	1.5 (0.5-4.5)	0.5
Ostomias digestivas		
Ninguna	1	0.8
Ileostomia o colostomia	1.2 (0.3-3.9)	
Tipo de quimioterapia post-operatoria		
No	1	0.1
5FU	Estimación extrema	
Taxol	Estimación extrema	
Otros	Estimación extrema	

ANÁLISIS UNIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS CON ALGUNA COMPLICACIÓN SEVERA.

Variable	OR (95%CI)	p
Edad	1.0 (0.97-1.03)	0.7
Varón	1.4 (0.7-2.9)	0.3
ASA (incremento de 1 categoría)	1.5 (0.8-2.8)	0.2
<u>Cirugía, quimioterapia o radioterapia previas</u>	<u>0.2 (0.1-0.5)</u>	<u>0.0004</u>
<u>Número de cirugías previas (incremento de 1</u>	<u>0.5 (0.3-0.9)</u>	<u>0.01</u>

<u>cirugía)</u>		
<u>Quimioterapia previa</u>	<u>0.4 (0.2-0.8)</u>	<u>0.008</u>
Radioterapia previa	0.3 (0.1-2.3)	0.2
<u>Performance</u>		
0	1	<u>0.003</u>
1	1.4 (0.6-3.1)	
≥2	11.0 (2.7-45.2)	
<u>Número de quimioterapias intraoperatorias hipertérmicas</u>		
1	1	<u>0.08</u>
2 o 3	0.4 (0.2-1.1)	
<u>Recidiva</u>	<u>0.3 (0.1-0.7)</u>	<u>0.002</u>
<u>Pertenecer a una localización ginecológica del tumor</u>	0.6 (0.3-1.4)	0.2
Histología del tumor primario		
Adenocarcinoma	1	0.4
Sarcoma	0.3 (0.1-1.6)	
Mesotelioma	0.7 (0.1-4.3)	
Células en anillo de sello	0.8 (0.3-2.3)	0.8
Grado de diferenciación del tumor		
Bajo grado	1	0.9
Grado intermedio	1.0 (0.4-2.5)	
Alto grado	0.9 (0.3-2.1)	
Año de la primera cirugía entre el 2007 y 2009 (vs. 2000-2006)	0.6 (0.3-1.3)	0.2
Cirugía en dos tiempos	0.9 (0.5-1.7)	0.9
<u>Grado de citoreducción (Residuo)</u>		
0	1	<u>0.02</u>
1	2.4 (1.1-5.2)	
2 o 3	4.4 (1.1-17.0)	

Numero de quimioterapias post-operatorias (NEPIC)		
0	1	0.2
1 o mas	1.6 (0.8-3.3)	
Cambios histológicos	Estimación extrema	0.7
Quimioterapia intraperitoneal y sistémica prequirurgica	4.1 (0.4-42.6)	0.3
<u>Indice peritoneal intraoperatorio (PCI) >16</u>	<u>2.4 (1.2-5.0)</u>	<u>0.02</u>
Metástasis hepáticas	0.5 (0.1-4.6)	0.5
<u>Número de resecciones viscerales>3</u>	<u>1.9 (0.9-3.8)</u>	<u>0.1</u>
<u>Número de peritonectomias >4</u>	<u>2.5 (1.2-5.2)</u>	<u>0.01</u>
<u>Número de anastomosis>1</u>	<u>1.0 (0.5-2.3)</u>	<u>0.9</u>
<u>Ostomias digestivas</u>		
Ninguna	1	<u>0.02</u>
Ileostomia o colostomia	2.3 (1.1-4.8)	
<u>EPIC</u>	<u>2.3 (1.1-4.7)</u>	<u>0.02</u>
<u>Tiempo de HIPEC</u>		
30 min	1	<u>0.08</u>
60 min	0.3 (0.1-1.2)	
90 min	1.3 (0.6-2.8)	
<u>Temperatura de HIPEC ≥42 C (vs. <42 C)</u>	<u>0.6 (0.3-1.2)</u>	<u>0.1</u>
Quimioterapia sistémica		
No	1	0.4
Yes	0.7 (0.3-1.5)	
<u>Tipo de quimioterapia EPIC</u>		

No	1	0.1
5FU	2.4 (1.0-5.4)	
Taxol	2.2 (0.8-6.2)	
Otros	0.7 (0.1-6.6)	
Tiempo de cirugía > 515 minutos	1.3 (0.6-2.5)	0.5

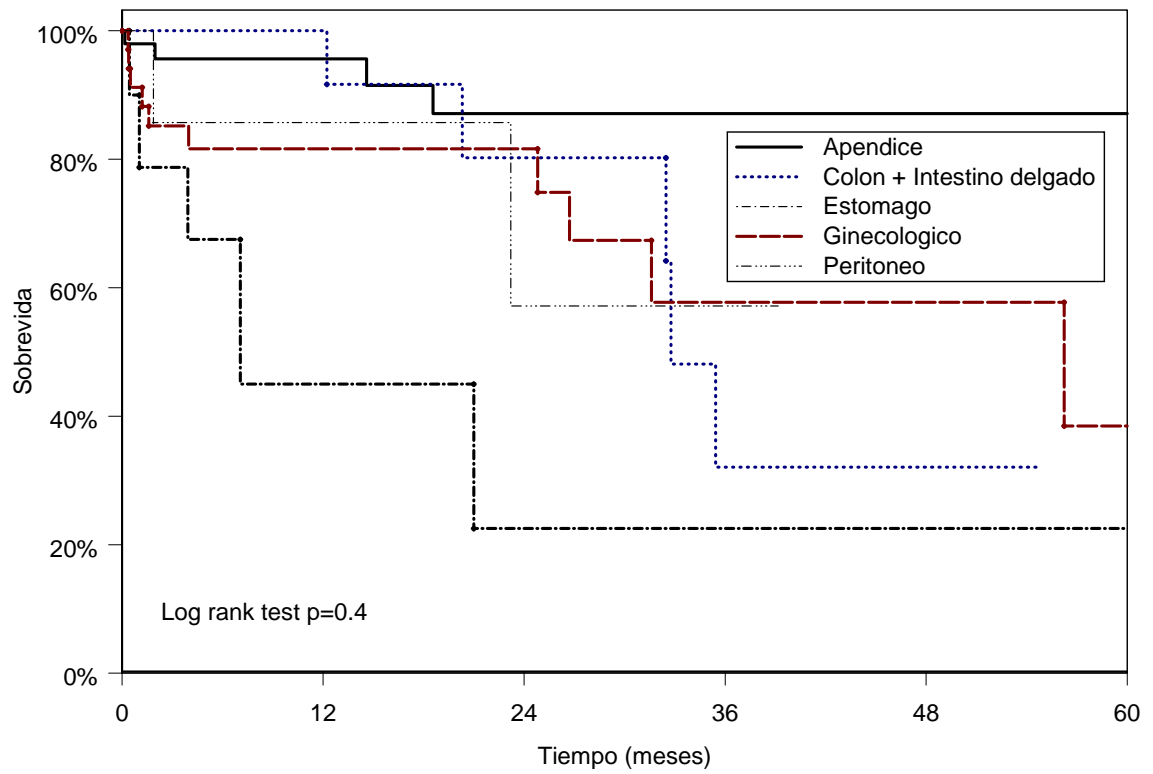
ANÁLISIS MULTIVARIADO DE FACTORES ASOCIADOS CON ALGUNA COMPLICACIÓN SEVERA.

Variable	OR (95%CI)	p
Cirugía, quimioterapia o radioterapia previas	0.6 (0.1-3.8)	0.6
Número de cirugías previas (incremento de 1 cirugía)	1.1 (0.5-2.4)	0.9
Quimioterapia previa	0.5 (0.1-1.6)	0.2
Performance		
0	1	0.1
1	1.0 (0.4-2.6)	
≥2	Estimación extrema	
Número de quimioterapias intraoperatorias hipertérmicas		
1	1	0.1
2 o 3	0.3 (0.1-1.3)	

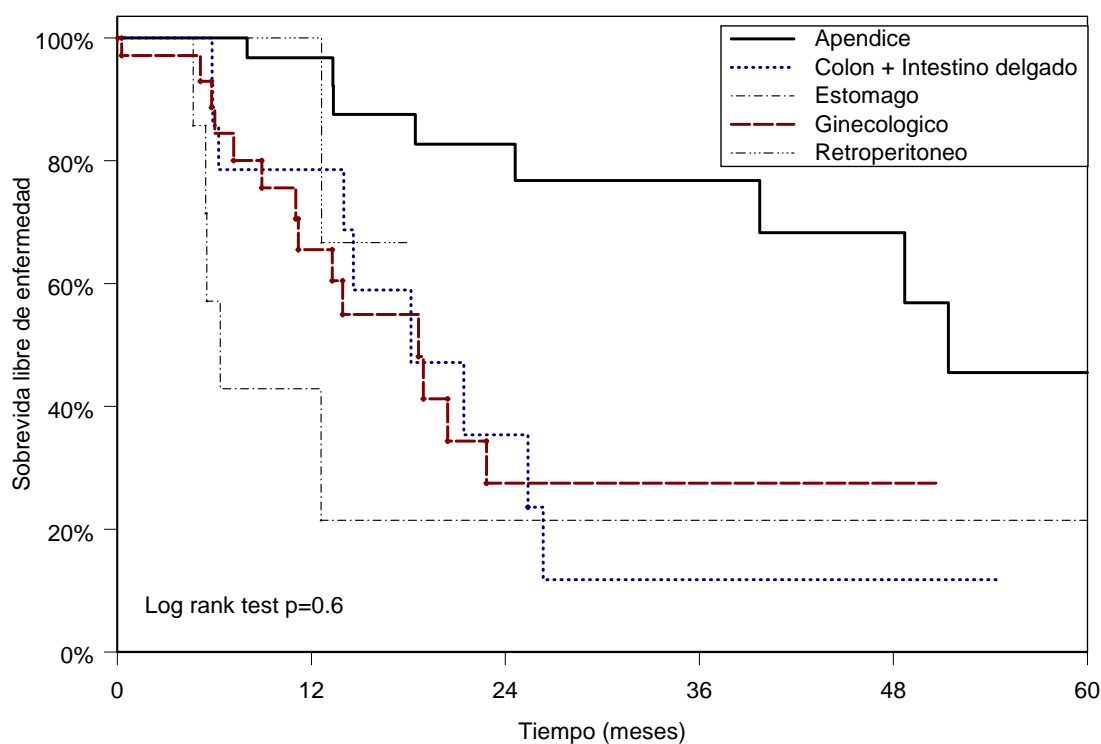
Recidiva	0.7 (0.2-2.8)	0.6
Pertenecer a una localización ginecológica del tumor	0.8 (1.0-6.3)	0.8
Grado de citoreducción (Residuo)		
0	1	0.3
1	1.7 (0.3-5.3)	
2 o 3	5.0 (0.5-45.4)	
Una o mas quimioterapia sistémica (NEPIC)	0.1 (0.01-1.8)	0.1
Indice peritoneal intraoperatorio (PCI) >16	0.9 (0.3-3.2)	0.9
Número de resecciones viscerales >3	1.6 (0.5-5.1)	0.4
<u>Número de peritonectomías >4</u>	<u>2.7 (0.9-8.1)</u>	<u>0.07</u>
Número de anastomosis >1	1.5 (0.5-5.1)	0.5
Ostomias digestivas		
Ninguna	1	0.5
Ileostomía o colostomía	1.5 (0.5-4.8)	
Quimioterapia post-operatoria	Estimación extrema	0.1
Pertenecer a los 3 tipos de HIPEC más frecuentes	0.7 (0.1-11.1)	0.8
Tiempo de HIPEC		
30 min	1	0.7
60 min	0.4 (0.03-4.9)	
90 min	0.4 (0.02-6.4)	
Temperatura de HIPEC ≥42 C (vs. <42 C)	0.3 (0.04-3.0)	0.3
Tipo de quimioterapia post-operatoria		

No	1	0.8
5FU	Estimación extrema	
Taxol	Estimación extrema	
Otros	Estimación extrema	

Supervivencia Global por Subgrupos según localización del tumor Primario



Supervivencia libre de Enfermedad por Subgrupos según localización del Tumor primario.



Tumores Apendiculares

Pacientes con edad media de 53 años (27-73 años) DE 12,43. Se presentaron 49 casos de tumores apendiculares, 47 de ellos mucinosos y 10,2% de los casos tuvieron la categoría de células en anillo de sello. Tuvieron una media y una mediana de ICP de 10 puntos.

Tumores del colon, recto e intestino delgado.

Se presentaron 18 casos de carcinomatosis peritoneal a partir de adenocarcinoma de colon, recto e intestino delgado. Los pacientes tuvieron una edad media de 49,9 años (28-73 años) mediana de 48 años. Tres casos

presentaron células en anillo de sello y los 18 casos tuvieron una mediana de ICP de 9 puntos.

Adenocarcinoma Gástrico.

Se presentaron 10 casos, con una edad media de 50,6 años (32-60 años) DE_9,3. Estos pacientes tuvieron un median de ICP de 9 puntos (0 a 26).

Mesotelioma.

Se presentaron 7 casos, con una edad media de 48,8 años (0 a 16 años) y una mediana de ICP de 9 puntos.

Sarcomatosis

Pacientes, con una edad media de 50,36 años (37-67 años) y una mediana de ICP de 15 puntos (2 a 26)

Tumores de Ovario y Primarios peritoneales.

Pacientes con edad media de 54 años (34 a 74 años) y una mediana de ICP de 8 puntos (0 a 29).

DISTRIBUCIÓN DEL ICP SEGÚN TUMOR.

Subtumor	Mediana (Intervalo intercuartil)
Apéndice	26 (13-35)
Colon-Intestino delgado	14 (9-25)
Estómago	16 (8-25)
Mesotelioma	22 (14-30)
Sarcoma	16 (12-17)
Ovario-Prim Peritoneal	15 (10-23)

Punto de corte del Índice de Carcinomatosis Peritoneal relacionado mortalidad versus supervivencia.

Análisis ROC.

Subtumor	Punto de corte (ICP)
Apendice	27
Colon-Intestino delgado	17
Estomago	19
Mesotelioma	22
Sarcoma	16
Ovario-PrimPeritoneal	16

Punto de corte por sub grupo de Tumor para discriminar el padecer alguna complicación severa o NO complicación severa.

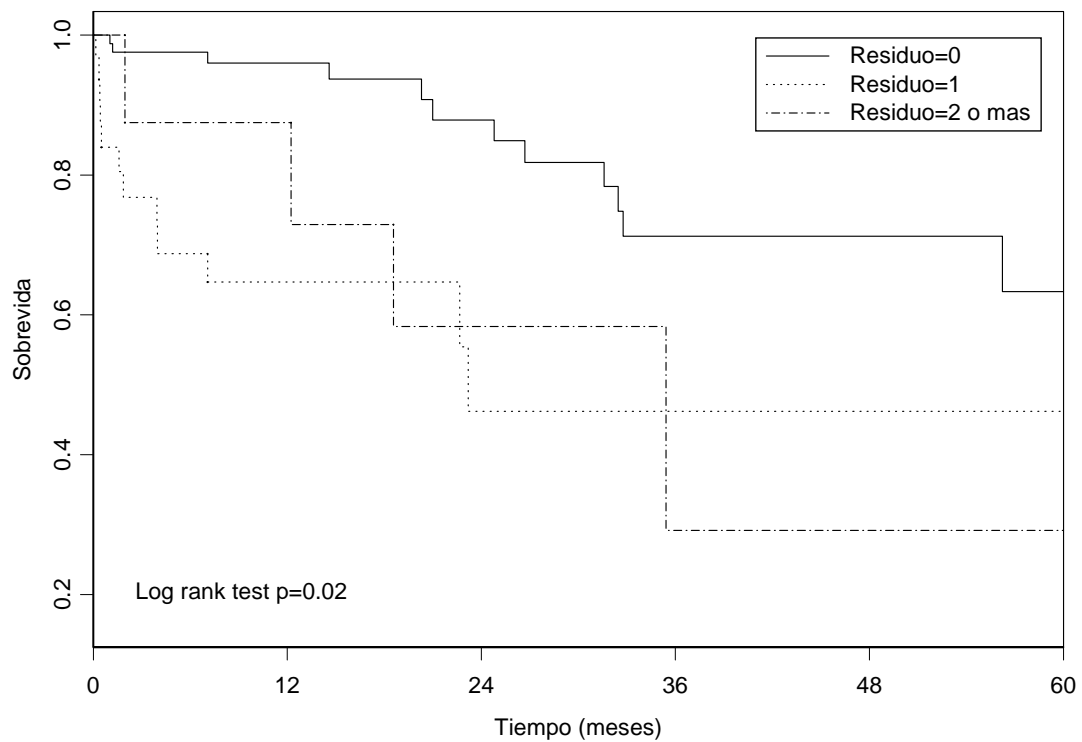
Análisis ROC.

Subtumor	Punto de Corte (ICP)
Apéndice	28
Colon-Intestino delgado	14
Estómago	20
Mesotelioma	20
Sarcoma	14
Ovario-Prim Peritoneal	14

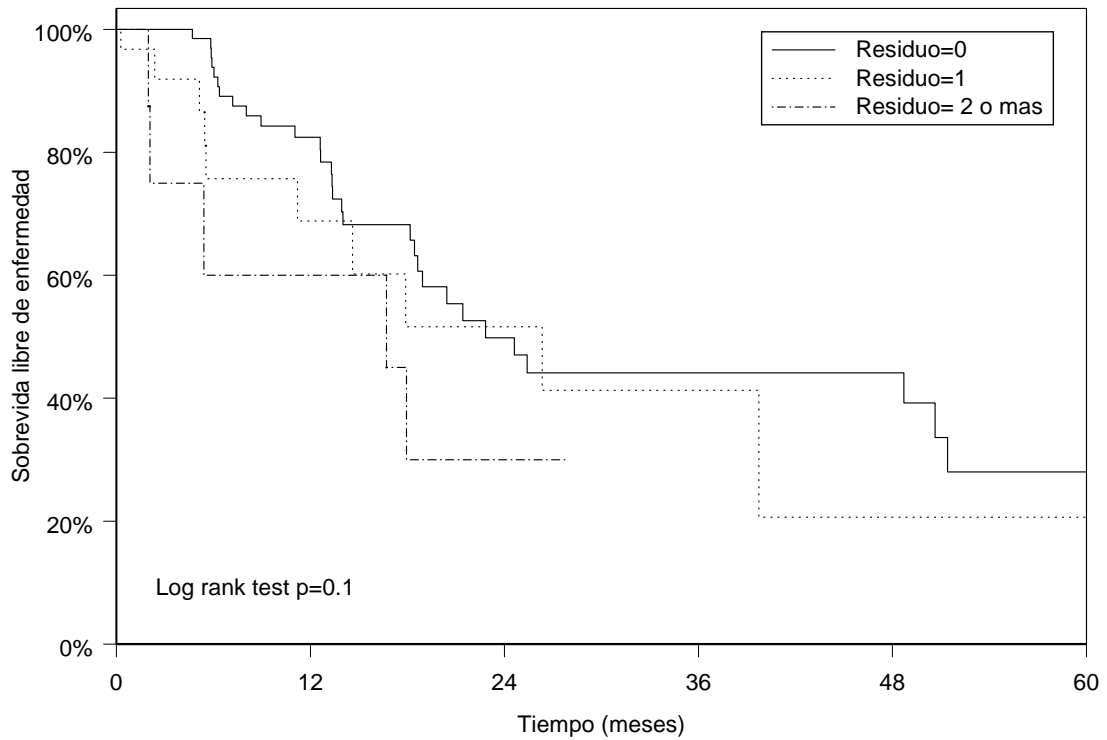
2.- Establecer la supervivencia global según el grado de extensión de la citoreducción.

Comparación de la Supervivencia Global según el Grado de citoreducción alcanzado.

Residuo 0= 83
Residuo 1= 32
Residuo 2 o 3 = 9

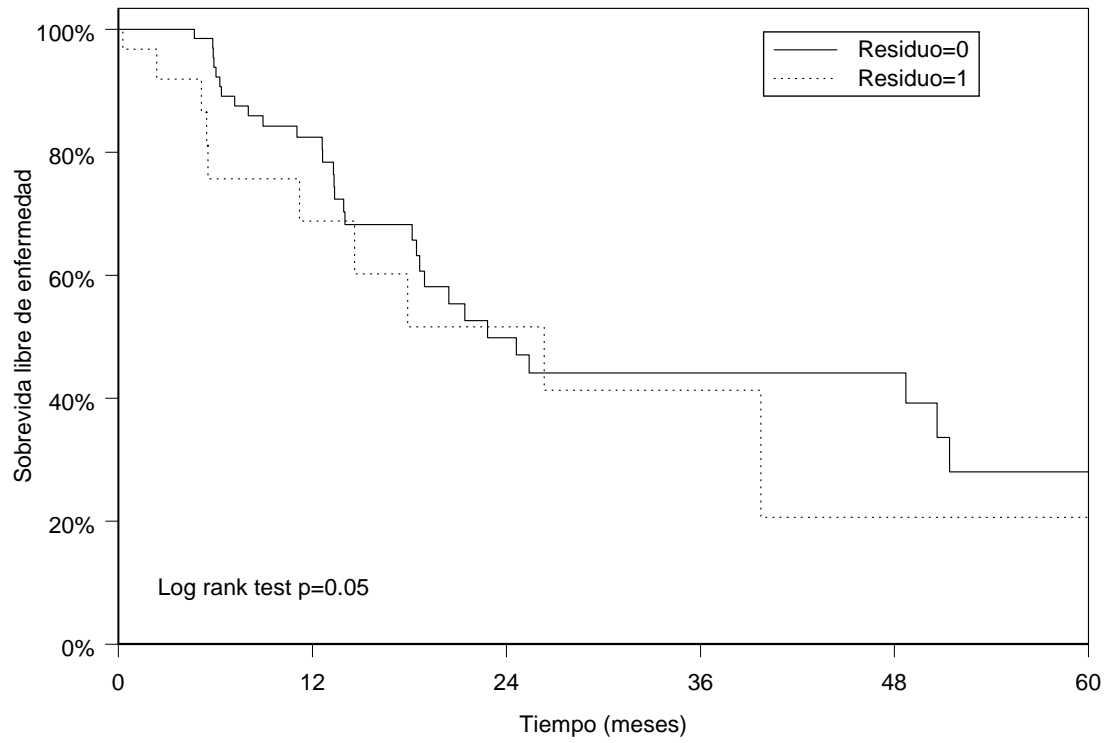


Supervivencia libre de Enfermedad según el grado de citoreducción alcanzado.



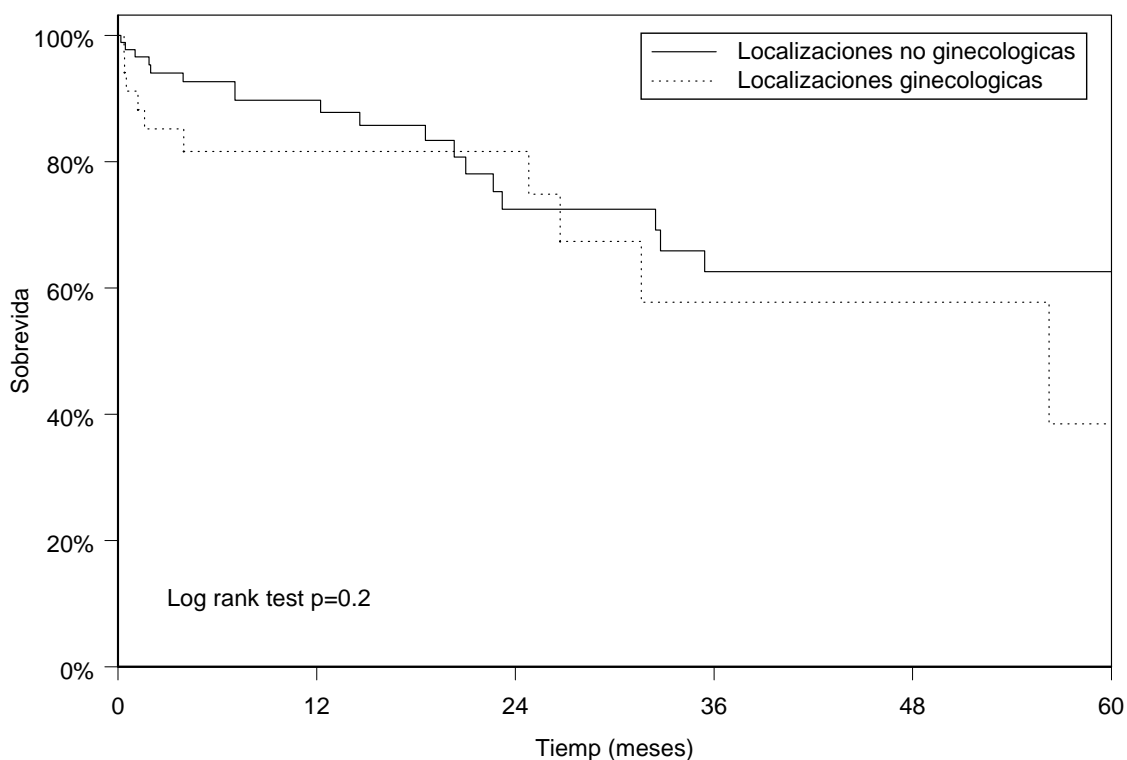
Supervivencia libre de enfermedad en aquellos pacientes con CC0-CC1 (n=115)
La supervivencia libre de enfermedad al año fue del 79% (95% IC 70%-89%).
La supervivencia libre de enfermedad a los 5 años fue del 27%(95% CI 15%-49%).

Supervivencia Libre de Enfermedad en pacientes en los que se alcanzó Citoreducción Óptima CC0-CC1.



Supervivencia global y la supervivencia libre de Enfermedad, según el origen ginecológico o no ginecológico, de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

Supervivencia Global, según Localización del Tumor Primario: Ginecológico versus No Ginecológico.



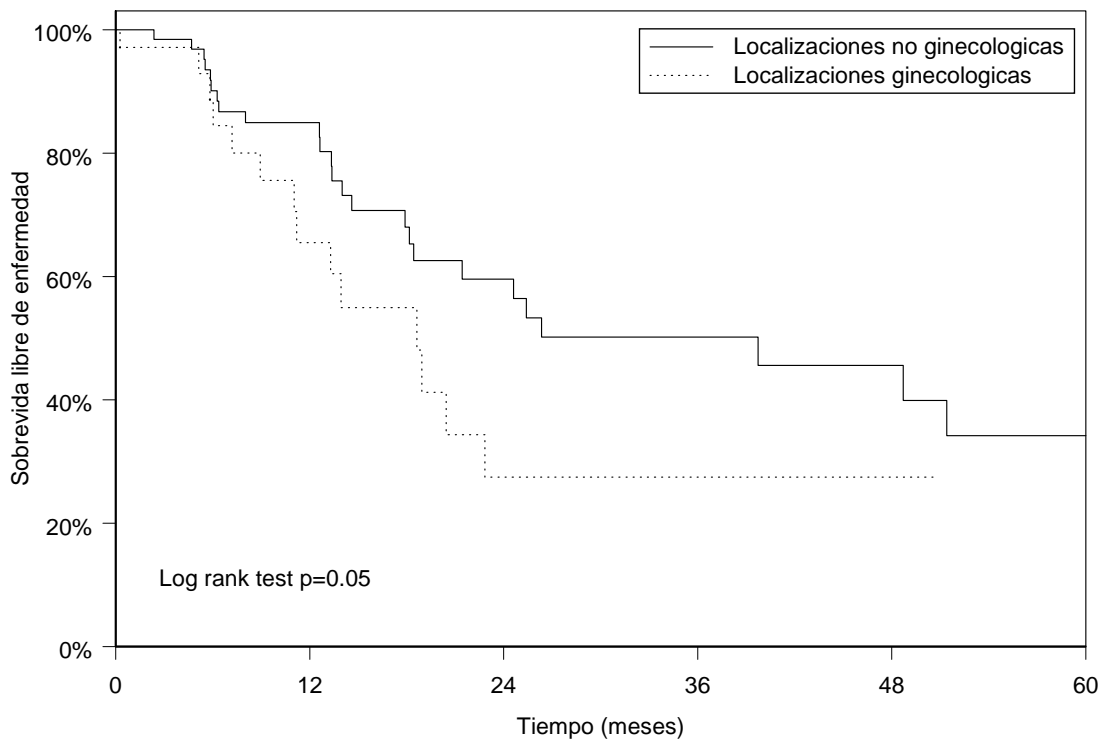
En nuestra Cohorte, encontramos 35 pacientes (28%) con tumores primarios de localización ginecológica y 89 pacientes (72%) de localización no ginecológica.

La Supervivencia Global, según la localización del tumor primario, ginecológico o no ginecológico, no demostró diferencia estadísticamente significativa al compararse ambos grupos ($p=0,2$).

En el grupo de Tumores de origen ginecológico la supervivencia fue: al año del 82%(95% IC 69%-96%), a los 2 años del 82% (95% IC 69%-96%) y a los 5 años del 39%(95% IC 16%-96%).

En el Grupo de Tumores No Ginecológicos, la supervivencia la año, fue del 90% (95% IC 83%-97%), a los 2 años del 73%(95% IC 61%-87%) mientras que a los 5 años fue del 63% (95% IC 49%-80%).

En relación a la Supervivencia Libre de Enfermedad en el grupo de pacientes que alcanzaron citoreducción completa, es decir CC0 o CC1, sí hubo diferencias a favor del grupo de tumores no ginecológicos en comparación con el grupo de tumores Ginecológicos (p=0,05).

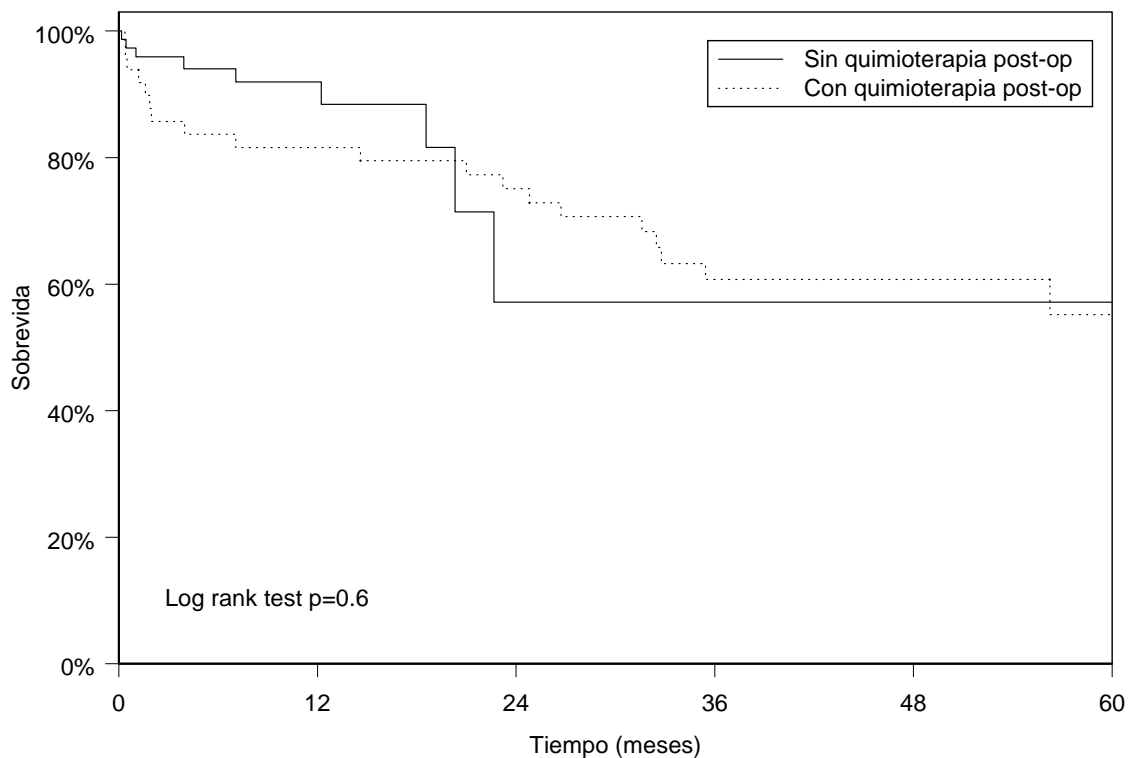


Localización No Ginecológica: La Supervivencia Libre de Enfermedad en este subgrupo, fue, al año del 85%(95% IC 76%-95%), a los 2 años del 60% (95% IC 47%-76%) y a los 5 años del 34% (95% IC 20%-59%).

Localización Ginecológica del tumor primario, Supervivencia Libre de Enfermedad al año: 66% (95% IC 48%-87%) a los 2 años 28% (95% IC 12%-61%).

Morbilidad y la Mortalidad asociada a la administración de Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica versus Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica más quimioterapia normotérmica post operatoria precoz.

Supervivencia Total en Pacientes que recibieron QIOH más EPIC versus sólo QIOH.



En nuestra serie 49 pacientes recibieron QIOH y EPIC y 75 pacientes solo recibieron QIOH.

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en relación a la supervivencia global ($p=0,6$). Cuando se ajusta a los pacientes que fueron sujetos de citoreducción completa (CC0-CC1), tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo de QIOH más EPIC versus el grupo de sólo QIOH.

QIOH más EPIC

Supervivencia al año del 92%(95%IC 85%-99%)

Supervivencia a los dos años: 57% (95% IC 33%-99%).

Supervivencia a los 5 años: 57% (95% IC 33%-99%)

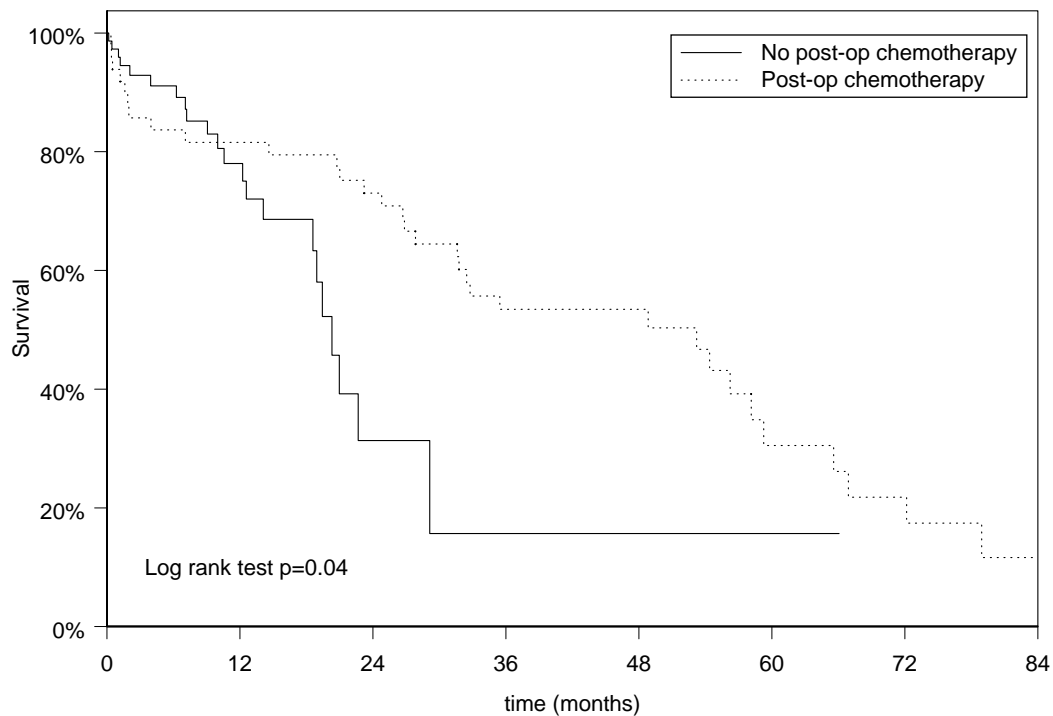
Pacientes que recibieron sólo QIOH.

Supervivencia al año: 82%(95% IC 71%-93%).

Supervivencia a los dos años: 75%(95% IC 64%-88%)

Supervivencia a los 5 años: 55% (95% IC 41%-75%).

Supervivencia Libre de Enfermedad en pacientes que recibieron QIOH más EPIC versus aquellos que recibieron sólo QIOH.



En nuestra serie 49 pacientes recibieron QIOH y EPIC y 75 pacientes solo recibieron QIOH.

La Supervivencia libre de Enfermedad en los pacientes sometidos a QIOH y EPIC fue estadísticamente mayor que en aquellos que sólo recibieron QIOH. (p=0,04).

QIOH más EPIC

Supervivencia al año del 82% (95% IC 67%-90%)

Supervivencia a los dos años: 31% (95% IC 16%-63%).

Supervivencia a los 5 años: 16% (95% IC 3%-74%).

Pacientes que recibieron sólo QIOH.

Supervivencia al año: 78%(95% IC 67%-90%).

Supervivencia a los dos años: 31%(95% IC 16%-63%)

Supervivencia a los 5 años: 16% (95% IC 3%-74%).

QIOH más EPIC versus sólo QIOH asociados a alguna Complicación Severa (III-V)

	Complicación severa	
	Sí (n=47)	No (n=95)
QIOH/EPIC	25 (53%)	39 (41%)
Sólo QIOH	22 (47%)	56 (59%)

5.- Determinar la Supervivencia global y la supervivencia libre de Enfermedad en pacientes sometidos a Procedimientos Iterativos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria .

En la serie de 124 pacientes se realizaron 142 procedimientos. De esta cohorte 16 pacientes tuvieron 2 ó más procedimientos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Intraoperatoria Hipertérmica.

El análisis comparativo entre los subgrupos que recibieron un solo procedimiento de Citoreducción y QIOH versus aquellos que recibieron 2 ó más, es el siguiente.

Característica	Una QIOH(n=108)	≥2 QIOH (n=16)	p
Edad en año (mediana, IQR)	53 (44-63)	47 (42-50)	0.02
Varón (n, %)	72 (67)	7 (44)	0.08
ASA			
1	17 (16)	3 (19)	0.3
2	72 (67)	13 (81)	
3	18 (17)	0	
4	1 (1)	0	
Cirugía, quimioterapia o radioterapia previas (n, %)	91 (84)	14 (88)	0.7
Número de cirugías previas (n, %)			
0	21 (19)	3 (19)	0.9
1	62 (57)	10 (62)	
≥2	25 (23)	3 (19)	
Quimioterapia previa (n, %)	58 (54)	10 (62)	0.5
Radioterapia previa (n, %)	6 (6)	1 (6)	0.9

%)			
Performance (n, %)			
0	42 (39)	6 (38)	0.9
1	55 (51)	9 (56)	
≥2	11 (10)	1 (6)	
Tipo de tumor (n, %)			
Primario	32 (30)	4 (25)	0.7
Recidiva	76 (70)	12 (75)	
Datos Histológicos.			
Localización del tumor primario (n, %)			
Apéndice	41 (38)	8 (50)	0.6
Colon-Intestino	19 (18)	1 (6)	
Delg.	8 (7)	2 (12)	
Estómago	7 (7)	0	
Mesotelioma	9 (8)	2 (12)	
Sarcoma	24 (22)	3 (19)	
Ovario-Prim			
Periton.			
Localizaciones ginecológicas (6) (n, %)	24 (22)	3 (19)	0.8
Histología del tumor primario (n, %)			
	93 (86)	13 (81)	0.9
Adenocarcinoma	9 (8)	2 (12)	
Sarcoma	6 (6)	1 (6)	
Mesotelioma			
Células en anillo de sello (n, %)	15 (14)	3 (19)	0.6
Grado de diferenciación del tumor (n, %)			
Bajo grado	23 (21)	5 (31)	0.6
Grado moderado	45 (42)	5 (31)	
Alto grado	40 (37)	6 (38)	
Cambio histológico de cirugía a cirugía (n, %)	0	1 (6)	0.1

Año de la primera cirugía (n, %)			
2000-2006	41 (38)	12 (75)	0.005
2007-2009	67 (62)	4 (25)	
Cirugía en dos tiempos (n, %)	0	5 (31)	<0.0001
Grado de citoreducción ("residuo"; n, %)			
0	71 (66)	12 (75)	0.8
1	21 (27)	3 (19)	
2 o 3	8 (7)	1 (6)	
Mortalidad dentro de los 30 días postoperatorios (n, %)	7 (7)	0	0.3
Mortalidad intrahospitalaria (luego de 30 días de hospitalizado) (n, %)	4 (4)	0	0.4
Mortalidad luego del alta hospitalaria (n, %)	19 (18)	2 (12)	0.6
Recidiva de una o más localizaciones (n, %)	35 (32)	12 (75)	0.001
Recidiva local (n, %)	12 (11)	5 (33)	0.02
Recidiva peritoneal (n, %)	24 (22)	11 (69)	0.0001
Recidiva linfática (n, %)	11 (10)	1 (6)	0.6
Recidiva distante (n, %)	17 (16)	1 (6)	0.3

	Una QIOH (n=108)	≥2 QIOH (n=34)	p
Cambios histológicos	1 (1)	3 (9)	0.02
Quimioterapia intraperitoneal y sistémica pre-quirúrgica (n, %)	3 (3)	0	0.3

Indice peritoneal intraoperatorio (PCI), mediana (IQR)	17 (9-30)	14 (8-24)	0.2
Metastasis hepaticas (n, %)	4 (4)	1 (3)	0.8
Numero de resecciones viscerales, mediana (IQR)	3 (2-4)	3 (2-3)	0.4
Numero de peritonectomias, mediana (IQR)	4 (3-6)	5 (3-6)	0.9
Numero de anastomosis, mediana (IQR)	1 (0-2)	1 (0-1)	0.5
Ostomias digestivas (n, %)			
Ninguna	72 (67)	22 (65)	0.9
Ileostomia	33 (31)	11 (32)	
Colostomia	3 (3)	1 (3)	
QIPP (EPIC)	38 (35)	27 (79)	<0.0001
Tiempo de QIOH (n, %)			
30 min	44 (41)	7 (21)	0.01
60 min	20 (19)	3 (9)	
90min	44 (41)	24 (71)	
Temperatura de QIOH (n, %)			
<42 C	34 (31)	20 (59)	0.004
≥42 C	74 (69)	14 (41)	
Quimioterapia bidireccional (n, %)			
No	58 (54)	25 (74)	0.04
Yes	50 (46)	9 (26)	
Tipo de quimioterapia post-operatoria (n, %)			
No	71 (66)	13 (38)	0.02
5-FU	21 (19)	14 (41)	
Taxol	13 (12)	5 (15)	
Cisplatino+Adriamicina	0	1 (3)	
Adriamicina	3 (3)	1 (3)	

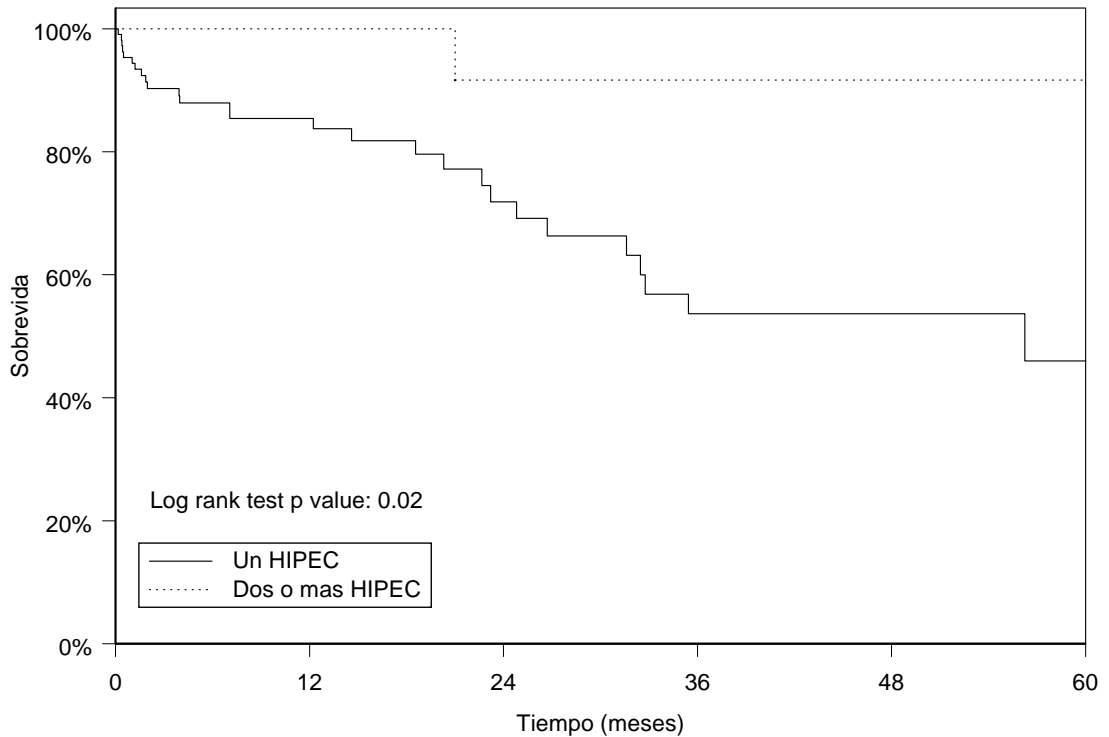
Tiempo de cirugía (minutos), mediana (IQR)	493 (420-600)	600 (515-660)	0.03
Número de unidades de glóbulos rojos trasfundidas, median (IQR) [solo disponible para 30 procedimientos]	2 (2-4)	3 (1-6)	0.9
Complicaciones (n, %)	74 (69)	28 (53)	0.1
Reoperación por complicación (n, %)	31 (29)	3 (9)	0.02
Hemorragia grave (n, %)	7 (7)	1 (3)	0.4
Fistula grave (n, %)	3 (3)	0	0.3
Perforación grave (n, %)	5 (5)	1 (3)	0.7
Absceso grave (n, %)	4 (4)	1 (3)	0.8
Dehiscencia grave (n, %)	7 (7)	1 (3)	0.4
Fistula Urinaria grave (n, %)	1 (1)	0	0.6
Infección urinaria grave (n, %)	0	0	-
Disfunción urinaria grave (n, %)	1 (1)	0	0.6
ARDS grave (n, %)	3 (3)	1 (3)	0.9
Neumonía grave (n, %)	1 (1)	1 (3)	0.4
Tromboembolia pulmonar grave (n, %)	3 (3)	0	0.3
Derrame pleural grave (n, %)	0	0	-
Sepsis via central grave (n, %)	2 (2)	2 (6)	0.2
Evisceracion grave (n, %)	7 (7)	1 (3)	0.4

Infección de herida quirúrgica grave (n, %)	3 (3)	2 (6)	0.4
Neutropenia grave (n, %)	2 (2)	0	0.4
Trombocitopenia grave (n, %)	1 (1)	0	0.6
Cualquier complicación grave (n, %)	40 (37)	7 (21)	0.08
Estancia hospitalaria en días, mediana (IQR)	25 (16-38)	21 (15-37)	0.7
Estancia en UVI en días, mediana (IQR)	4 (2-6)	2 (1-2)	0.01

Procedimientos iterativos.

Supervivencia Global.

La Supervivencia Global, al año, a los 2 años y 5 años, fue estadísticamente superior en el subgrupo que fue sometido a 2 ó más procedimientos de Citoreducción y QIOH ($p=0,02$).



Supervivencia en el subgrupo que tuvo sólo un procedimiento de Citoreducción y QIOH:

Supervivencia al año: 85% (95% IC 79%-93%)

Supervivencia a los 2 años: 72% (95% IC 61%-85%)

Supervivencia a los 5 años: 46% (95% IC 30%-70%).

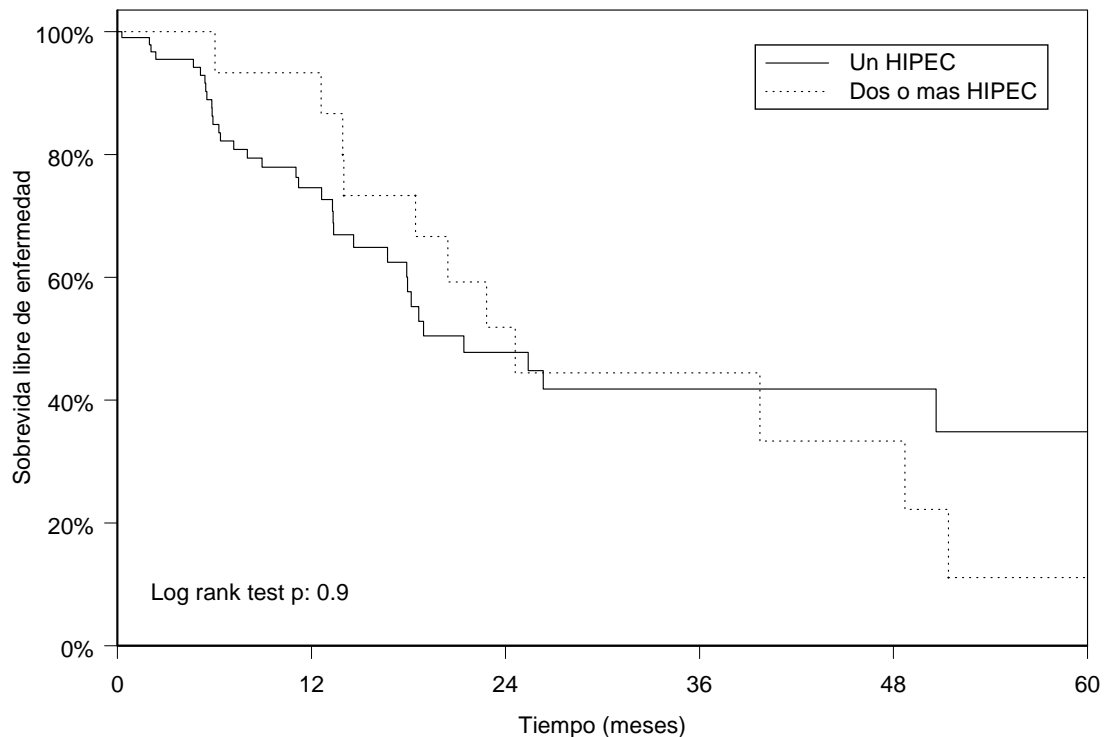
Supervivencia en el subgrupo que tuvo 2 ó más procedimientos de Citoreducción y QIOH:

Supervivencia al año: 100% (95% IC 100%-100%)

Supervivencia a los 2 años: 92% (95% IC 77%-100%)

Supervivencia a los 5 años: 92% (95% IC 77%-100%).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la Supervivencia libre de Enfermedad, entre el subgrupo que recibió 2 ó más procedimientos de Citoreducción y QIOH versus el subgrupo que sólo fue sometido a un solo procedimiento ($p=0,9$).



Supervivencia en el subgrupo que fue sometido a un solo procedimiento de Citoreducción y QIOH:

Supervivencia al año: 75% (95% IC 65%-85%)

Supervivencia a los 2 años: 48% (95% IC 36%-64%)

Supervivencia a los 5 años: 35% (95% IC 21%-57%).

Supervivencia en el subgrupo que tuvo 2 ó más procedimientos de Citoreducción y QIOH:

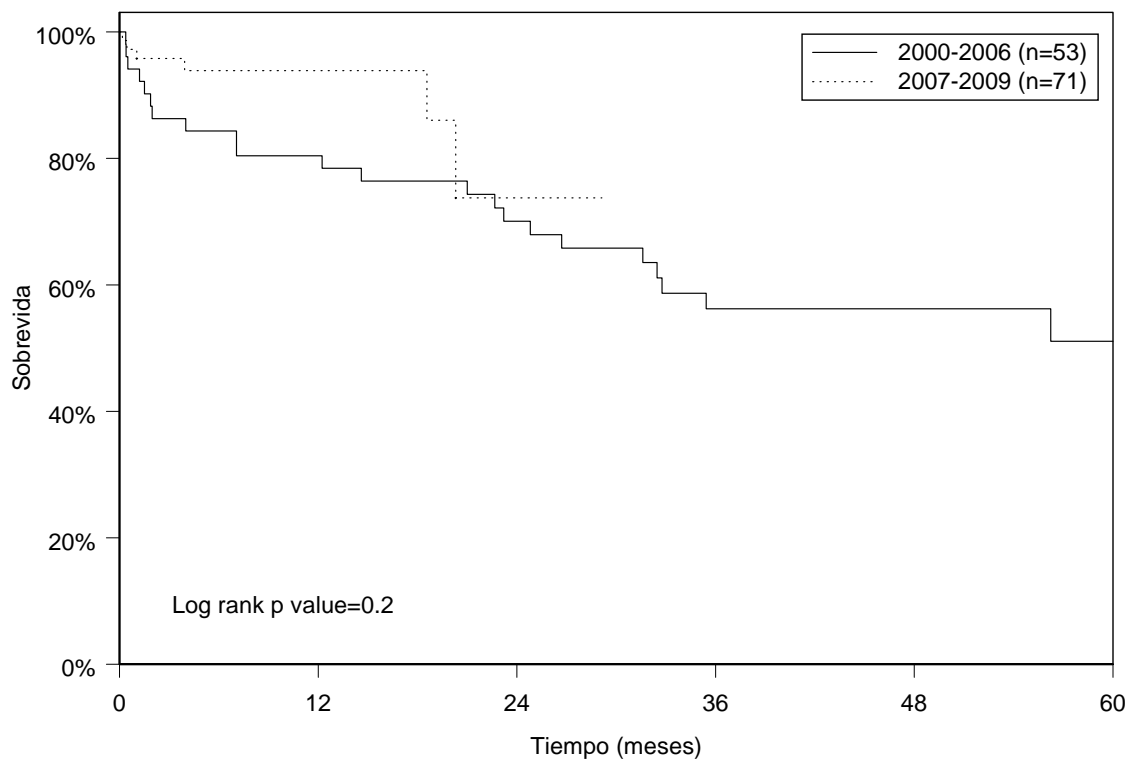
Supervivencia al año: 93% (95% IC 81%-100%)

Supervivencia a los 2 años: 52% (95% IC 31%-86%)

Supervivencia a los 5 años: 11% (95% IC 2%-67%).

Morbilidad, mortalidad y la supervivencia global y libre de enfermedad a través de períodos: período Enero 2000- Diciembre 2006 (n=53) versus Enero 2007- Agosto 2009 (n=71).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en relación a la Supervivencia Global al confrontar el período Enero 2000- Diciembre 2006 (n=53) versus Enero 2007- Agosto 2009 (n=71). (p=0,2)



Supervivencia Global según períodos.

Período Enero 2000- Diciembre 2006.

Supervivencia al año: 81% (95% IC 71%-92%)

Supervivencia a los 2 años: 71% (95% IC 60%-85%)

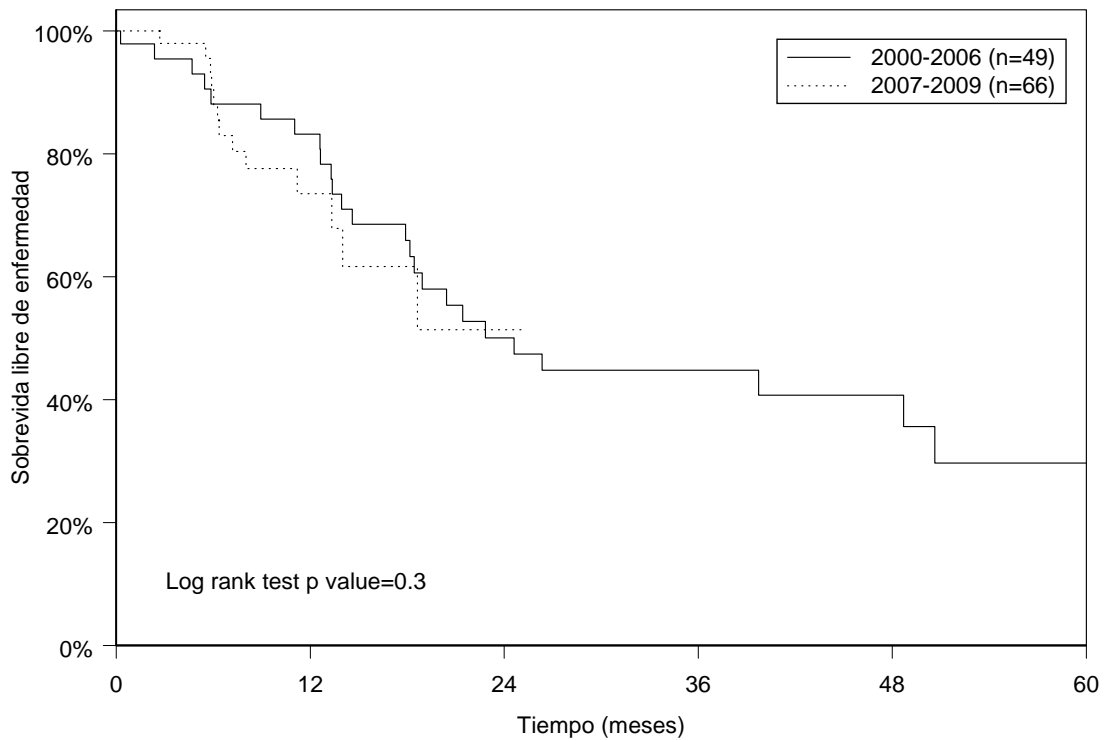
Supervivencia a los 5 años: 53%(95% IC 39%-71%)

Período de Enero 2007 a Agosto 2009.

Supervivencia al año: 94% (95% IC 88%-100%)

Supervivencia a los 2 años: 74% (95% IC 52%-100%)

No se encontraron diferencia estadísticamente significativas, en relación a la Supervivencia Libre de Enfermedad, entre ambos períodos ($p=0,1$); tampoco se obtuvo diferencias estadísticamente significativas cuando se ajusto este resultado, a aquellos pacientes que alcanzaron Citoreducción óptima (CC0-CC1), ($p=0,3$).



Supervivencia Libre de Enfermedad según períodos.

Período Enero 2000- Diciembre 2006.

Supervivencia al año: 81% (95% IC 71%-92%)

Supervivencia a los 2 años: 68% (95% IC 56%-82%)

Supervivencia a los 5 años: 31%(95% IC 19%-51%)

Período de Enero 2007 a Agosto 2009.

Supervivencia al año: 78% (95% IC 67%-91%)

Supervivencia a los 2 años: 39% (95% IC 22%-72%)

En el análisis Univariado, el pertenecer a alguno de estos períodos no significó un factor pronóstico de mortalidad ni de riesgo para padecer una o alguna Complicación Mayor.

Mortalidad

Año de la primera cirugía entre el 2007 y 2009 (vs. 0.5 (0.2-1.3) 2000-2006)	0.2
--	-----

Riesgo de Padecer Complicación Mayor

Año de la primera cirugía entre el 2007 y 2009 (vs. 0.6 (0.3-1.3) 2000-2006)	0.2
--	-----

Análisis por procedimiento (n=142) en ambos períodos.

	2000-2006 (n=68)	2007-2009 (n=74)	p
PCI (mediana, IQR)	16 (10-24)	19 (9-33)	0.1
Numero de peritonectomias (mediana, IQR)	5 (3-6)	4 (2-5)	0.03
Numero de resecciones viscerales (mediana, IQR)	3 (2-4)	3 (2-4)	0.4
Numero de anastomosis (mediana, IQR)	1 (0-2)	1 (0-1)	0.6
Ostomias digestivas (n, %)	27 (40)	21 (28)	0.2
Complicaciones serias (n, %)	26 (38)	21 (28)	0.2

DISCUSIÓN

4.- Discusión.

La Enfermedad Peritoneal Maligna que se presenta con más frecuencia, es la secundaria a tumores con origen en órganos del aparato digestivo , ginecológico y en segundo lugar las que se desarrollan a partir de tumores con origen en el propio peritoneo.(191).

Tabla. Incidencia de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

Tumores	Incidencia mundial (Nuevos casos/ año)	% de Diseminación Peritoneal(a)	Expectativa de Incidencia de Carcinomatosis Peritoneal por año
Primarios (b)			
Carcinoma Primario Peritoneal	20 000	100	20 000
Mesotelioma Peritoneal	2000	100	2 000
Tumor desmoplásico de células redondas	100	100	100
Secundarios (c)			
Cáncer colorectal (d)	1 023 152	15	153 472
Cáncer Gástrico	933 937	40	373 574
Cáncer de Ovario	204 499	60	122 699
Cáncer de Páncreas	232 306	25	58 076
TOTAL			709 941

a.- Diseminación peritoneal al diagnóstico y en la recurrencia tumoral.

b.-Cálculo de la incidencia según la literatura científica.

c.-Reporte de Incidencia de : Global cáncer statistics 2002, GLOBCAN ([http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN_frame. Htm](http://www-dep.iarc.fr/GLOBOCAN_frame.Htm)).

d.- Incluye cáncer apendicular y Pseudomyxoma peritonei.

Las series históricas clásicas dejan en evidencia la pobre supervivencia de la Enfermedad Peritoneal Maligna a pesar del mejor tratamiento de soporte y el escaso efecto de la quimioterapia sistémica sobre la enfermedad tumoral sobre el peritoneo. *Chu y colaboradores* (2), fue el primero en estudiar, el impacto de la carcinomatosis sobre la supervivencia. En 100 pacientes, en los cuales se demostró carcinomatosis peritoneal a través de estudio anatomopatológico, se observó una mediana de supervivencia de 8,5 meses para pacientes con carcinomatosis por cáncer colorectal, 2,4 meses para pacientes con cáncer pancreático y 2,2 meses para adenocarcinoma gástrico. La experiencia europea a través del estudio prospectivo, francés EVOCAPE 1, ("Evolución de la Carcinomatosis Peritoneal") que incluyó a 370 pacientes, con carcinomatosis peritoneal de origen no ginecológico, con la siguiente distribución 125 adenocarcinomas gástricos, 118 adenocarcinoma colorectales, 58 adenocarcinomas pancreáticos, 43 casos sin origen primario conocido y 26 considerados como miscelánea. Aproximadamente un tercio de ellos recibieron quimioterapia sistémica (5FU/ Oxaliplatino) .La supervivencia media de esta serie fue de 6 meses , la mediana de supervivencia fue de 3,1 meses. Se consideraron factores de mal pronóstico la presencia de ascitis y nódulo tumorales mayores de 5 cm.(1)

La mediana de supervivencia, al analizar cada uno de los subgrupos fue, para el cáncer gástrico de 3,1 meses, para la carcinomatosis por cáncer colorectal de 5,2 meses y para el adenocarcinoma de páncreas de 2, 1 meses.A la luz de estos pobres resultados (1)(2), se desarrolla el concepto de la Enfermedad Peritoneal Maligna como enfermedad regional con tratamiento a este nivel.

Sugarbaker PH, (16)(99) desarrolló este abordaje regional, mediante la combinación de Citoreducción quirúrgica, electroevaporación y la administración intraperitoneal intraoperatoria de citostáticos potenciados por el efecto de la hipertermia, mejorando considerablemente la supervivencia de pacientes que padecían de carcinomatosis peritoneal.(192)

Es así que durante los últimos años, se vienen publicando estudios de impacto estadístico y de un alto nivel de evidencia en relación al Tratamiento de la

Enfermedad Peritoneal Maligna mediante Citoreducción y Quimioterapia Perioperatoria.

Los mejores resultados clínicos se han publicado en Tumores apendiculares, mesotelioma, también existe una fuerte evidencia en relación al aumento de supervivencia en carcinomatosis peritoneal por cáncer colorectal y en cáncer epitelial de ovario.(192)(190)(120)(193)(153)

La carcinomatosis por cáncer gástrico, sigue siendo un verdadero desafío, con estrategias que incluyen, neoadyuvancia sistémica e intraperitoneal, en busca del "down staging" y conseguir así citoreducción completa afianzando este resultado con al administración intraperitoneal de quimioterapia intraoperatoria hipertérmica.(171)

Fuera de los tumores anteriormente citados, susceptibles de Citoreducción, existen otros tumores que se han tratado bajo esta estrategia, dentro de ensayos clínicos, sin tener conclusiones claras, por su presentación poco frecuente.

En relación a la carcinomatosis peritoneal por cáncer de mama, el tumor que disemina al peritoneo y al tracto gastrointestinal es el lobulillar de mama; llama la atención que es el cáncer de mama, que se presenta con menos frecuencia en la mujer, constituyendo 8% a 10% de todos los casos. Su mecanismo de diseminación no es claro, aunque se considera que puede predominar la vía hematogena. Suele presentarse de 9,5 años a 20 años, después del diagnóstico inicial. Además del peritoneo, la carcinomatosis peritoneal por cáncer de mama, suele afectar el colon y recto (45%) y el estómago (28%). La citoreducción, mejora la supervivencia cuando se le compara sólo con tratamiento quimioterápico paliativo (44 meses versus 9 meses).(194)(195)(196).

En relación a la carcinomatosis peritoneal por cáncer de páncreas, no existen estudios que avalen, el tratamiento Regional con citoreducción y quimioterapia intraoperatoria. El adenocarcinoma de páncreas, suele ser un tumor biológicamente muy agresivo, con patrones de diseminación mixtos) hematogenos, linfáticos, transcelómicos), que difícilmente comprometen

solamente el peritoneo. Actualmente se llevan a cabo estudios, con tratamiento "profiláctico" intracavitario para disminuir el riesgo de siembras tumorales, peritoneales en pacientes sometidos a cirugía curativa.(197).

1.- SV global y SV libre de Enfermedad de los procedimientos.

La Supervivencia Global de nuestra serie de 124 pacientes sometidos a 142 procedimientos fue, al Primer año del 88% (95% IC 82%-94%) y a los 5 años del 55%(95%IC 41%-73%), lo cual indica que es un procedimiento eficaz, que ofrece una supervivencia aceptable, cuando se le compara con series históricas de Enfermedad Peritoneal Maligna.

La serie incluyó a pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer apendicular, cáncer colorectal, cáncer de ovario y adenocarcinoma primario peritoneal, mesotelioma, cáncer gástrico y sarcomas. Es necesario citar que 16 pacientes de esta cohorte recibieron dos o más procedimientos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

Se ha estimado que el 7,7% de los pacientes que se operan de un tumor colorectal, tendrán al momento de la exploración abdominal, carcinomatosis peritoneal (198). La recurrencia peritoneal de un tumor colorectal después de una cirugía con intención curativa se presenta entre un 25% a 35% de todos estos casos(199).

En el Adenocarcinoma gástrico, la recidiva tumoral que compromete el peritoneo es del 46% (200) y también el peritoneo es un lugar de compromiso frecuente de los tumores de ovario al debut de la enfermedad así cómo en la recurrencia tumoral (201)(202).

La supervivencia de los pacientes con carcinomatosis peritoneal de tumores primarios digestivos es pobre. Sadeghi B. y colaboradores estudiaron la supervivencia media de pacientes con tumores digestivos y Enfermedad Maligna Peritoneal, estimando, por ejemplo, que la supervivencia en la carcinomatosis, por cáncer colorectal, con tratamiento paliativo de soporte, es de sólo 8,5 meses y del cáncer gástrico es de 2,2 meses. Aun con la administración de quimioterapia sistémica con 5 Fluoracilo, la supervivencia casi no varió: 6,9 meses para pacientes con cáncer colorectal y 6,5 meses para pacientes con cáncer gástrico. (1) (2).

Las estrategias utilizadas en su tratamiento, han consistido desde la abstención terapéutica ("open and close") hasta la citoreducción ó "debulking" muchas veces sin intención de ser completa, con morbilidades bajas, pero con períodos de alivio sintomático cada vez más cortos sin impacto en la supervivencia. También se contaban dentro de estas estrategias, la realización de ostomias derivativas y by pass intestinal, que muchas veces no eximían al paciente de la desnutrición, caquexia, dolor abdominal, ascitis debilitante, fístulas enterocutáneas espontáneas y de nuevos episodios de obstrucción intestinal.(203)

Gusani NJ, revisó la experiencia de la Universidad de Pittsburgh, de 122 pacientes sometidos a 124 procedimientos de Citoreducción y QIOH en donde obtuvieron una mediana de supervivencia de 26,2 meses y la supervivencia a los 2 años y a los 3 años fue del 51,1% y 49,9%. (127).

La experiencia en Suecia con el Grupo de Uppsala, quienes trataron a 103 pacientes mediante Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria, también demuestra una alta supervivencia global para todos los diagnósticos de Enfermedad Peritoneal Maligna con valores, del 72% a los 2 años.(204).

S. Rout, del Servicio de Tumores peritoneales, en Manchester, UK, encontró que la supervivencia global en un centro referencial del Reino Unido, con 118 pacientes tratados, independientemente del diagnóstico, era, a los 3 años del 94% y a los 5 años del 86%; a pesar de los resultados alentadores de esta serie, es necesario citar, que la mayoría de los tumores correspondían a tumores apendiculares. (205).

Nuestros resultados en la Supervivencia Global, se encuentran dentro de los estándares publicados por otros grupos dedicados al Tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna. Estos resultados, además de ser atribuidos al efecto del Tratamiento Multimodal, per sé, están asociados a una adecuada selección de los pacientes candidatos a este procedimiento, así como realizarse en Centros de referencia, con equipos quirúrgicos familiarizados en estas técnicas de tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

Si bien es cierto, en estas curvas de supervivencia, se incluyen desde tumores con buena respuesta y control, tal como el Pseudomyxoma peritonei hasta neoplasias tan agresivas como los tumores gástricos, los cuales difícilmente podrían analizarlos desde el punto de vista biológico en un mismo grupo, pero sí, nos permiten visualizar de forma global el aumento de la supervivencia relacionado al procedimiento en sí mismo, cuando lo comparamos con el escaso beneficio del tratamiento paliativo de series históricas en estos mismos tipo de tumores.

La Supervivencia Libre de Enfermedad, fue del 79% al año (95% IC 72%-88%) y a los 5 años del 26% (95% IC 15%-44%).

Al final del seguimiento 43 pacientes (34,7%), presentaron recidiva tumoral, comprometiendo cada una de ellas más de una localización. Así, el lugar más frecuente fue la localización peritoneal con 35 casos (28,2%), luego la recidiva a distancia 18 casos (14,5%), recidiva local 17 casos (13,7%) y la recidiva linfática en 12 casos (9,7%).

La Supervivencia sin ningún síntoma ni signo de enfermedad, del 79% de los pacientes, al primer año, es un indicador de eficacia del Tratamiento combinado de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria.

El factor pronóstico independiente que se relaciona con mayor Supervivencia Global y mayor Supervivencia Libre de Enfermedad es alcanzar Citoreducción completa.(206)(193)(207)(122). La citoreducción óptima, es decir aquellas que alcanzaron citoreducciones completas (CC0) residuo tumoral 0) y citoreducciones casi completas (CC1, residuo menor de 0,25cm), no sólo favorecería en el sentido de no tener residuo tumoral o tener el residuo tumoral mínimo, sino también favorecería la acción intraperitoneal de los quimioterápicos, cuyo poder de penetración es de escasos 1mm a 2mm ó pocas de capas de células tumorales. (208)

En nuestra serie, se alcanzó citoreducción óptima es decir CC0 (sin residuo tumoral) en el 67,6% y CC1 (Residuo tumoral menor a 0,25 cm) en el 33% de los casos, es decir que en casi el 90% de los procedimientos se alcanzó citoreducción óptima, resultado que explicaría, la altas tasas de supervivencia global al año y a los 5 años y la supervivencia libre de enfermedad al año.

La supervivencia libre de Enfermedad disminuye a los 5 años, al 26% que puede indicarnos, que este abordaje multimodal, puede alterar la historia natural de la Enfermedad Peritoneal Maligna, sin evitar, en algunos casos, la recidiva tumoral a mediano o largo plazo.

La recidiva tumoral de 43 pacientes (34,7%), ocurrió en más de una localización, pudiéndose explicarse las distintas formas de diseminación local o a distancia, según sea el trofismo, celómico, hematógeno o linfático del tumor primario.

BL van Leeuwen,(204) en el análisis de una serie 103 pacientes, que incluyeron, pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna por Pseudomyxoma peritonei (47 casos), cáncer colorectal (38 casos), cáncer gástrico (6 pacientes), cáncer de ovario (6 pacientes) y mesotelioma (5 pacientes), pudo determinar

que la supervivencia libre de enfermedad a los 2 años fue del 33,5% y que los factores pronósticos asociados a mayor supervivencia global y libre de enfermedad eran el tipo de tumor y la citoreducción óptima.

2.- Morbilidad y Mortalidad asociados a los procedimientos CR Y QT.

La morbilidad global, es decir aquellas complicaciones según la Clasificación de CTCAE del National Cancer Institute comprendidas entre los Grados I al V, se presentó en 92 casos (64,8%), sin embargo las Complicaciones Graves, incluidas en los grados III, IV ó V, se presentaron en el 32% de los casos.

Las complicaciones de necesidad quirúrgica, se presentaron en 34 casos (23,9%).

Hubo un subregistro de los componentes sanguíneos transfundidos intraoperatoriamente, consignándose en sólo 30 casos. El número de concentrados de hematíes transfundidos durante la cirugía, tuvo una mediana de 2 concentrados por cirugía, con un intervalo intercuartil de 2 a 4 concentrados.

Las complicaciones más frecuentes, en general, fueron las de índole infecciosas, presentándose una o más de una en un mismo paciente, estas fueron: abscesos intra abdominales (26 casos), Neumonía intra hospitalaria (21 casos), Sépsis de vía central (15 casos), Dehiscencia anastomótica (13 casos) e infección de herida operatoria (13 casos), infección urinaria intrahospitalaria (13 casos)

Las Complicaciones Graves se presentaron en el 32% de los casos, siendo también las complicaciones infecciosas las más frecuentes.

La morbilidad asociada al procedimiento de Citoreducción y Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica, notificada por distintos Grupos, se encuentra en el rango de 12% (209) y 67,6% (210). Es necesario acotar, que la notificación de las complicaciones utilizando diversos sistemas de clasificación, dificultaba el

poder comparar y expresar en un mismo lenguaje las complicaciones asociadas. Recientemente y colaboradores, estudiaron tres sistemas diferentes de notificación de complicaciones quirúrgicas en carcinomatosis y recomendaron el uso de CTCAE, como la más apropiada.(211).

En relación a la Morbilidad, esta puede estar relacionada al procedimiento quirúrgico en sí, o sea a la citoreducción, a la toxicidad por los citostáticos y/o a la hipertermia. En nuestra serie la mayor parte de las complicaciones graves consideramos que han estado relacionadas al procedimiento quirúrgico. Las complicaciones relacionadas a la administración de quimioterápicos intraperitoneales, tuvieron una baja incidencia en nuestra serie, presentándose 3 casos de neutropenia, 2 de los cuales fueron graves: 1 paciente con neutropenia grado III (entre 500 y 1000 neutrófilos) y otro paciente con neutropenia grado IV (menor de 500 neutrófilos).

En aquellos pacientes sometidos a citoreducción y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y que presentan neutropenia grave, hemos utilizado estimulantes de colonias de granulocitos (G-CSF), Neupogen^R, durante 3 a 5 días, con buenos resultados (212)(213).

Otra manifestación de mielotoxicidad por quimioterapia intraperitoneal, es la trombopenia, que se presentó en 4 pacientes de los cuales sólo en un caso se trató de trombopenia grado III es decir plaquetas entre 25,000 y 50,000. En estos casos la primera medida a tomar será la suspensión de administración de fármacos que coadyuven con este efecto adverso y evitar el uso de analgésicos tipo AINES por su efecto sobre la función plaquetaria. La transfusión de plaquetas sólo están indicadas en pacientes con trombocitopenia menor a 50,000 y alto riesgo de sangrado.

En relación a la hipertermia, no se produjeron eventos adversos relacionados ni durante el tiempo intraoperatorio ni durante la recuperación post operatoria.

La incidencia de Toxicidad hematológica atribuida a los diferentes esquemas de quimioterápicos administrados por vía intraperitoneal perioperatoria, es del orden del 0 al 28% con una mediana del 5,6%.(214)(215)(127). En nuestra serie la toxicidad hematológica cómo Complicación Grave es del 2% y se

encuentra dentro los rangos publicados por otros centros. Esta baja toxicidad hematológica, a pesar de mantener altas concentraciones intraperitoneales, podría explicarse por la presencia de la barrera peritoneo-plasmática y las propiedades farmacocinéticas de los citostáticos administrados por vía intraperitoneal, los cuales permanecerán la mayor parte del tiempo en la cavidad abdominal con escaso pasaje a la circulación sistémica.

En nuestra Cohorte, la administración de Quimioterapia Post Operatoria precoz, normotérmica, durante los primeros 5 días del post operatorio inmediato, es decir después de Citoreducción y QIOH, se presentó en el análisis univariable como un factor de riesgo para padecer una Complicación Mayor (OR 95% IC 2,3 (1,1-4,7) $p=0,02$), sin embargo en el Modelo Multivariable, no se encontró significancia estadística. ($p=0,1$).

La administración de Quimioterapia Post Operatoria precoz, adicional a la Citoreducción y QIOH, no resultó, ni en el Análisis Univariable ni en el Modelo Multivariable, en mayor riesgo de muerte.

En relación a la mortalidad operatoria de la Citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, la mayoría de los grupos dedicados al tratamiento de la Enfermedad Maligna Peritoneal, la sitúan en el rango del 0% (Loungnarath R, 2005 Jul) al 9%(Witkamp AJ, 2001 Mar).

En nuestra serie de 124 pacientes, se presentaron 7 muertes (5,6%), dentro de los primeros, 30 días del post operatorio. Además, se produjeron 4 muertes intrahospitalarias (3,2%), es decir aquellas muertes producidas durante la permanencia intrahospitalaria, después de los 30 días del post operatorio.

Gusani NJ y colaboradores, analizó la morbi mortalidad de su serie, de 124 procedimientos en 122 pacientes, en el período de casi 3 años, del Programa de Carcinomatosis Peritoneal, de University of Pittsburgh Medical Center, Pennsylvania, USA. Este Grupo propone, que la Citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, tiene una baja mortalidad en centros de

referencia, de gran volumen, sin embargo, la morbilidad permanece elevada en comparación con centros de bajo volumen de tratamiento de carcinomatosis con esta técnica.

Las principales complicaciones de grado 3 ó 4, fueron las complicaciones abdominales y entre ellas: abscesos, fístulas y dehiscencias anastomóticas. Tienen cómo estrategia para disminuir la incidencia de estas complicaciones, el realizar las anastomosis después de la administración intraperitoneal e hipertérmica de los quimioterápicos y realizar de forma rutinaria, ileostomías de protección en las anastomosis del colon izquierdo, las cuales se cierran 2 a 3 meses después. Establecieron tanto en el análisis uni como en el multivariado, que el número de anastomosis y al extensión de la citoreducción, eran predictores independientes de las complicaciones moderadas-severas (grado 3 y 4).

Un aporte importante de este grupo, constituye el determinar que los pacientes con citoreducciones subóptimas tenían 4 ó 5 veces mayor riesgo de complicaciones mayores y que cada anastomosis añadía un riesgo de 2,2 veces para complicaciones grado 3 ó 4.(127)

La morbimortalidad asociada a la Citoreducción y Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica y la supervivencia global, se encuentran dentro de los rangos aceptados, para otras cirugías radicales oncológicas, que se ofrecen como tratamiento para tumores del tracto Digestivo.

La duodenopancreatectomía cefálica, es un procedimiento de cirugía mayor que se realiza en pacientes de tumores periampulares, incluido el cáncer de páncreas y cuya morbilidad y mortalidad antes de los años 90 era del 43% y 30% respectivamente. Actualmente estas cifras han mejorado y en centros de referencia, se tienen resultados de morbilidad del 40% y mortalidad entre el 15 al 5%. Además se sabe que la supervivencia por Cáncer de páncreas a los 5 años es de escasamente el 5% y luego de un procedimiento de Whipple por cáncer pancreático la supervivencia a los 5 años es del 0% al 18%.

La duodenopancreatectomía es una técnica quirúrgica disponible y ofrecida a los pacientes con tumores periampulares acompañados o no de adyuvancia ya sea con intención curativa o paliativa.(216)(217)

Cuando revisamos la morbilidad y mortalidad de la Esofagectomía transtorácica y la transhiatal, con intención curativa del cáncer de esófago, encontramos que la morbilidad en grupos con experiencia, oscila entre el 47% al 49% respectivamente (218) y la mortalidad entre el 5,8 % y el 10%. (218)(219) . Así mismo en estos centros de gran volumen en el tratamiento del cáncer esofágico, se obtienen supervivencias (56)(57) a los 5 años del 42,3% para el adenocarcinoma y del 37,4% para el carcinoma epidermoide (220).

3.-Factores pronósticos asociados a mortalidad y a Complicación Mayor.

En el análisis univariable, los factores clínicos de pronóstico asociados a mayor riesgo de mortalidad, en pacientes sometidos a Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria son el pertenecer a un Status Performance mayor de 2 ($p=0,002$), haber recibido quimioterapia sistémica previa ($p=0,06$).

Los procedimientos de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria, son intervenciones de alta complejidad, con tiempos operatorios que oscilan entre 8 a 10 horas, con pacientes, que en su mayoría, han recibido tratamiento previo, ya sea quirúrgico, varios ciclos de quimioterapia sistémica y/o radioterapia, tal como se demuestra en nuestra serie, en donde el 81% de los casos tenían cirugía previa y el 55% de los casos habían recibido quimioterapia sistémica previa y en quienes la Reserva Biológica y funcional de los pacientes es fundamental para tener menor morbilidad y menor mortalidad asociada al procedimiento.

Se considera que la edad, no es un factor pronóstico por sí sólo asociado a mayor morbilidad y mortalidad. Sin embargo, la reserva biológica y funcional sí es un factor, que por sí sólo predice menor morbi mortalidad. Se acepta que

son susceptibles de ser sometidos a tratamiento combinado de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria, aquellos pacientes con un Status Performance de 2 o menor de 2 y/o un índice de Karnofsky, de al menos 75%. En nuestra cohorte el 97% de los pacientes pertenecían a la categoría de Status Performance grado 2 o menor.

El análisis univariable de los factores histológicos tumorales relacionados a mayor mortalidad son: pertenecer al subgrupo de adenocarcinoma, el tener, además, la categoría de células en anillo de sello ($p=0,02$) y el grado de diferenciación, es decir un grado intermedio y alto tienen más riesgo de mortalidad al someterse a este tratamiento combinado($p=0,03$).

Probablemente el hecho que la mayoría de los tumores de nuestra serie sean de estirpe epitelial y por ende que la mayoría de los tumores sean adenocarcinomas (106 casos), lo configure aparentemente, cómo de mayor potencial maligno que otras estirpes tales como la sarcomatosis (11 casos) y/o el mesotelioma (7 casos) y que aparentemente tenga mayor riesgo de mortalidad. Consideramos que el comportamiento en general, de estas tres estirpes histológicas no son comparables en relación a agresividad y por ende de mayor riesgo de mortalidad.

El haber sido sometido a más de un procedimiento de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria, no es un factor de riesgo de mortalidad.

Una citoreducción amplia, que probablemente traduce la presencia de carcinomatosis extensa y que tenga más de tres resecciones viscerales (OR 2,5 $p= 0,01$) (OR 2,6 $p=0,01$) y que comprenda la resección de 4 ó más de las 7 regiones peritoneales, se constituyen en factores de mal pronóstico en relación con la mortalidad.

Se evidencia que la administración de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria en pacientes con citoreducción incompleta, aumenta el riesgo de mortalidad (OR 2,7 p=0,02) este resultado está probablemente relacionado a la gran extensión de la enfermedad o al compromiso tumoral de regiones peritoneales cardinales, cuya citoreducción completa es improbable, tal como son la región 2 (ligamento gastrohepático) o el compromiso difuso del intestino delgado. La progresión tumoral en estas regiones limitará de forma importante la supervivencia.

SV global y Libre de Enfermedad según localización y biología del tumor.

La mejor selección de pacientes, el perfeccionamiento en las técnicas en la citoreducción máxima y el mejor conocimiento de los quimioterápicos administrados por vía intraperitoneal han permitido obtener mejores resultados. Uno de los mejores logros con el uso de esta técnica, se viene obteniendo en la enfermedad maligna peritoneal secundaria a Tumores apendiculares, en donde se ha alcanzado una supervivencia del 60% a los 10 años. (192). Así mismo en la carcinomatosis por cáncer colorectal se han conseguido diferencias significativas en la supervivencia media a favor del tratamiento multimodal regional que incluye citoreducción completa y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica de 22,4 meses versus 12,6 meses en el grupo que recibió cirugía y quimioterapia sistémica (68).

En la carcinomatosis por cáncer gástrico, Yonemura y colaboradores, han obtenido también resultados alentadores, en la aplicación de este tratamiento combinado, con índices de supervivencia media de 19,2 meses y una supervivencia a los 5 años del 29,4% (221).

Así tenemos que la supervivencia a los 5 años por carcinomatosis de tumores apendiculares de bajo grado se encuentra entre el 52% y 96%. La carcinomatosis por cáncer colorectal tratada con citoreducción óptima y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica permite alcanzar supervivencias a los 5 años entre el 22% y 49%. En el mesotelioma, un tumor que se desarrolla desde y a través del peritoneo, tratado con citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica se puede alcanzar supervivencias a los 5 años entre 29 y 59%.

SV Global y SV libre de enfermedad en Ginecológico vs no Ginecológico.

En nuestra serie, hubo predominio del género femenino con 79 pacientes (64%) de sexo femenino y 45 casos (36%) de sexo masculino.

Cuando analizamos además cuantos de los pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna, padecieron de tumores de localización ginecológica encontramos que el 28% de la serie, es decir 35 casos, se encontraban en este grupo. Es decir, a pesar del predominio del género femenino, en nuestra cohorte, la patología no ginecológica fue la causa más frecuente de carcinomatosis peritoneal, susceptible de tratamiento multimodal.

Los tumores ginecológicos fueron: cáncer epitelial de ovario (22 casos), adenocarcinoma primario peritoneal (3 casos), adenocarcinoma de la trompa de Falopio (1 caso) adenocarcinoma de endometrio (3 casos) y sarcomas uterinos (6 casos).

Los pacientes con carcinomatosis peritoneal que tuvieron como origen tumores del ovario, estuvo conformado a su vez por 20 pacientes con tumores epiteliales del ovario y 2 casos de sarcomas de ovario.

La mayor incidencia de la Enfermedad Peritoneal Maligna en el género femenino, probablemente no responda a una distribución al azar, ni refleje fehacientemente, la distribución en la población general, sino más bien, sea consecuencia de la referencia Nacional, de casos de carcinomatosis peritoneal a

nuestro Hospital. Otros argumentos, que se pueden esgrimir, son la mayor incidencia de patologías no ginecológicas, en las cuales hay predominio del sexo femenino, como ocurre en el Pseudomyxoma peritonei. En el Pseudomyxoma peritonei, se estima que la presentación en la mujer es de 2 a 3 veces más que en el varón, En nuestra serie el tumor que se presentó con más frecuencia fue el tumor de apéndice, en donde hubo predominio del sexo femenino (de 49 pacientes, 28 fueron mujeres).

Pierre Jacquet(222), en un análisis de 60 pacientes, con carcinomatosis peritoneal, encontró tres variables clínicas que se relacionaron con mayor riesgo de padecer una complicación grave, siendo estas, ser del sexo masculino, la duración de la cirugía y la temperatura intraabdominal alcanzada durante los procedimientos de QIOH. Estos resultados no se han reproducido en otras publicaciones y probablemente el género no influya en los resultados del tratamiento combinado de citoreducción y Quimioterapia perioperatoria.

En relación a la supervivencia global no se encontraron diferencias en el grupo de Tumores de localización ginecológica versus los de localización no ginecológica, sin embargo si hubo mayor supervivencia libre de enfermedad en el grupo de tumores no ginecológicos, cuando se ajusto a aquellos casos en los que se alcanzó la mejor citoreducción, es decir los pacientes que alcanzaron CC0 y CC1.

Esta diferencia en la supervivencia libre de enfermedad, a favor del grupo de carcinomatosis peritoneal por tumores de origen no ginecológico probablemente se pueda explicar, por la presencia de los tumores apendiculares en este último grupo; tumores que por su naturaleza, son los que mejor responden a este Tratamiento combinado de citoreducción y quimioterapia perioperatoria y que son además, tumores de crecimiento lento y por ende con intervalos de recurrencia prolongados.

Cuando analizamos la presentación de una Complicación Grave y la mortalidad, no encontramos diferencia estadísticamente significativas, entre pertenecer al grupo de tumores de localización ginecológica versus el grupo de localización no ginecológica.

QIOH y EPIC vs QIOH

El presente trabajo incluyó a 124 pacientes quienes fueron sometidos a 142 procedimientos de Citoreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Esta estrategia en la administración intraperitoneal de quimioterápicos se llevó a cabo mediante la administración intraperitoneal intraoperatoria (QIOH) acompañada o no de quimioterapia intraperitoneal post operatoria precoz (QIPP) en condiciones de normotermia.

De estos 142 procedimientos, en 77 (54,2%) de ellos sólo se administró QIOH y en 65 (45,7%) casos se administró QIOH más QIPP.

La supervivencia global no difirió entre el grupo que recibió QIOH versus el grupo que se le administró QIOH más QIPP.

En relación a la Supervivencia libre de enfermedad sí se encontraron diferencias a favor del grupo de QIOH más QIPP.

Oliver Glehen(126), en el análisis de un estudio multicentrico que incluyó a 506 pacientes con carcinomatosis por cáncer colorectal, encontró que la supervivencia de los pacientes que recibían citoreducción y QIOH más QIPP era mayor que la de los pacientes con citoreducción y sólo QIOH, sin embargo esta diferencia no fue significativa ($p=0,61$).

En nuestra Serie, la administración de QIPP sólo aumentó el riesgo de padecer alguna complicación mayor en el análisis univariado y no significó un factor de riesgo cuando se ajustó a un Modelo Multivariado.

La administración de QIPP no significó un factor de riesgo asociado a mayor mortalidad ni en el análisis univariado ni en el ajuste del modelo multivariado.

B. L. van Leeuwen,(204) en una serie de 103 casos, que incluyó pacientes con carcinomatosis peritoneal de diferente origen (Tumores apendiculares, cáncer colorectal, cáncer gástrico, cáncer de ovario y mesotelioma) quienes fueron sometidos a Citoreducción y QIOH más QIPP, concluyó que la administración de QIPP era segura y que no influía en la morbilidad. Por otro lado, pudieron

establecer que la supervivencia global dependía principalmente de la biología del tumor y del grado de citoreducción.

Terence C. Chua, del grupo del St George Hospital, de Sidney, Australia,(213) publica la experiencia de su grupo, en 243 pacientes, que incluía pacientes con carcinomatosis por cáncer colorectal, Pseudomyxoma peritonei, mesotelioma y otros, en los cuales la administración de QIPP fue segura, y no se relacionó a mayor morbilidad. Por el contrario, el grupo de Yu y colaboradores de Universidad Nacional Kyungpook, Taegu, de Korea (223) , mediante un ensayo clínico aleatorizado, encontró que la administración de QIPP después de cirugía radical por cáncer gástrico, aumentaba la morbilidad (complicaciones sépticas y sangrado intraperitoneal) y la mortalidad significativamente (5,6% en el grupo de QIPP versus 0,8% en el grupo que sólo recibió cirugía).

A la luz de nuestros resultados y de la experiencia de otros grupos dedicados al Tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna, podemos decir que la administración de QIPP, complementaria a la citoreducción y QIOH, puede aumentar la supervivencia libre de enfermedad en casos seleccionados aun cuando la morbilidad asociada es importante. Los casos seleccionados, para iniciar QIPP al primer día post operatorio, serían aquellos pacientes, hemodinamicamente estables, sin presencia de citopenias, con adecuada capacidad para tolerar el aumento de la presión intraabdominal, traducida en un flujo urinario adecuado y pacientes en los que el sistema de infusión intraperitoneal sea hermético, evitando potenciales fugas del citostático. Se deben excluir a aquellos pacientes con status performance pre operatorio límites, tiempo quirúrgico mayor a 12 horas y anastomosis de alto riesgo.(213) Es necesario el diseño de ensayos clínicos en carcinomatosis peritoneal, en donde se pueda establecer que la morbilidad asociada a la administración de QIPP, no tenga impacto en la supervivencia global de estos pacientes.

Es decir, demostrar que aun siendo la complicación severa y su recuperación satisfactoria, no influya en la disminución de la supervivencia global.

En relación a los citostáticos utilizados en la administración intraperitoneal de QIPP, estos tienen como características básicas ser independientes del ciclo

celular y administrarse a través de un sistema de perfusión convencional (sistemas intravenosos) en condiciones de normotermia desde el primer día post quirúrgico hasta el día post operatorio 5.

Nuestro grupo utilizó hasta 4 esquemas diferentes de quimioterápicos, en función del tipo histológico y la presencia de alergias a algún quimioterápico. Los principales citostáticos utilizados fueron el 5- Fluoracilo (53,8%) y Taxol (27,6%) y otros (18,6%). En relación a la mortalidad en el análisis univariado se objetivó mayor riesgo de muerte con el uso de otros citostáticos distintos al 5 Fluoracilo ($p=0,01$), sin embargo en el modelo Multivariado este riesgo no fue significativo ($p=0,1$). El mayor riesgo de padecer alguna complicación severa no estuvo relacionado al tipo de quimioterápico utilizado. A pesar que el 41% de los pacientes, recibieron QIPP, con alguno de los citostáticos anteriormente citados, consideramos que nuestros resultados necesitan la contundencia de subgrupos con mayor número de casos.

Nuestro Equipo utilizó QIPP como práctica rutinaria durante el primer período, de la experiencia, es decir desde Enero del 2000 hasta casi principios del 2007, para luego sólo realizar la administración intraperitoneal hipertérmica de citostáticos. El cambio de conducta, en ese momento se debió, al aparente poco beneficio en la administración de QIPP y a la poca aceptación de este procedimiento por otros profesionales de la salud, al considerarlo poco seguro para el personal. Sin embargo su práctica se viene llevando a cabo de manera eficaz y segura en otros centros de referencia durante varios años sin reportarse en la literatura médica ningún caso de toxicidad para el personal atribuida a la administración de QIPP.

5.- SV Global libre de enfermedad en procedimientos iterativos.

Aquellos pacientes que desarrollan, recurrencia de la Enfermedad Maligna Peritoneal, después de una primera cirugía citoreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica son candidatos a una segunda cirugía citoreductora complementada también con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica.

La situación más común que excluye a un paciente de una citoreducción iterativa y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica, es que la citoreducción previa haya sido incompleta(224).

En nuestra Cohorte, el grupo que recibió dos o más procedimientos de citoreducción y QIOH, fue de menor edad que el grupo que recibió sólo una QIOH. Por otro lado no hubo diferencias en relación a su condición antes del procedimiento, es decir no hubo diferencias en las categorías ASA ni en el Status Performance. Esto denota que el paciente que se sometió a dos o más procedimientos de citoreducción y QIOH, fue un paciente joven, que conservó un estado funcional (Status Performance) a pesar de haber estado expuesto a un procedimiento de alta complejidad.

Los tumores que se sometieron a procedimientos iterativos de citoreducción y QIOH, fueron Tumores apendiculares (8 casos), Tumores de ovario-primarios peritoneales (3), adenocarcinoma gástrico (2 casos), Sarcomas (2 casos) y carcinoma colorectal (1 caso).

Los tumores apendiculares, son en general, tumores de larga evolución, bien tolerados, cuya recurrencia es locoregional y con posibilidades remotas de metástasis a distancia, esto explicaría, que sean los tumores que con más frecuencia son tributarios a procedimientos iterativos.(225)

En relación a la extensión de la enfermedad, los pacientes que fueron sometidos a un procedimiento iterativo tuvieron tendencia a un menor ICP, es decir menor extensión de la enfermedad, que el grupo que sólo recibieron un procedimiento. Esto refleja, una adecuada selección del paciente, es decir

pacientes con buena reserva funcional (Status performance menor o igual a 2) y enfermedad poco extensa.

Los procedimientos iterativos, conservaron la radicalidad del procedimiento, es decir no hubo diferencias entre los dos grupos, en las resecciones viscerales, resecciones de regiones peritoneales, anastomosis y ostomias digestivas.

Las cirugías en dos tiempos (5 casos), es decir aquellos procedimientos que, tuvieron que realizarse de manera secuencial en dos actos quirúrgicos ya sea, por gran extensión de la enfermedad, tiempos quirúrgicos prolongados o inestabilidad hemodinámica de los pacientes, se concentraron dentro del grupo de procedimientos iterativos. Este hecho se justificaría por la intención de alcanzar la citoreducción máxima en cada uno de los procedimientos; esto se ve reflejado en el tiempo operatorio, que fue mayor en el grupo de procedimientos iterativos. Este mayor tiempo operatorio, mediana de 600 minutos en el grupo iterativo versus 493 minutos en los que recibieron un solo procedimiento ($p= 0,03$), también puede explicarse por la adhesiolisis, necesaria para exponer completamente la cavidad peritoneal.

La mortalidad post operatoria (hasta el día 30 del post operatorio) e intrahospitalaria (posterior a los 30 días) relacionada a los procedimientos fue similar en ambos grupos.

La morbilidad en general tuvo tendencia a ser mayor en el grupo que fue sometido a un solo procedimiento de citoreducción y QIOH. El riesgo de padecer alguna complicación mayor (III/IV/V), incluido el riesgo de reoperación (29% vs 9% $p=0,02$), también fue superior en el grupo que recibió un solo procedimiento (37% de casos vs 21% de casos, $p=0,08$). Esto puede explicarse, por la mayor extensión de la enfermedad en el grupo que tuvo una sola QIOH, en comparación con en el grupo que recibió dos o más, (ICP, Grupo de una QIOH 17 de vs 14 en el grupo iterativo, $p=0,2$), y por tanto la necesidad de una citoreducción amplia, con el consecuente mayor el riesgo de complicación mayor.

La Supervivencia global a los 2 años (92%) y 5 años (92%), fue mayor en el grupo de procedimientos iterativos. Esto corrobora, lo publicado por otros

grupos en el sentido que los procedimientos iterativos son eficaces y seguros en pacientes seleccionados.

La citoreducción iterativa asociada a quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria, ha sido considerada de mayor riesgo que la primera citoreducción, atribuida a la presencia de adherencias intestinales y mesentéricas, que aumentarían el riesgo de lesiones inadvertidas de vísceras huecas y fístulas intestinales(226).

Nuestros resultados son similares a los obtenidos por **A. Saxena y colaboradores**, quienes analizaron, 40 pacientes sometidos a 57 procedimientos de citoreducción y quimioterapia intrabdominal intraoperatoria hipertérmica iterativa y encontraron una mortalidad del 2% y una morbilidad del 35%, similares a la morbi mortalidad del primer procedimiento (mortalidad del 0% al 18% y morbilidad que oscila entre el 20 al 70%) y que este buen resultado dependía de una adecuada selección del paciente.

En este mismo estudio se identificaron cuatro variables de mal pronóstico en este subgrupo de pacientes que son: Un índice de carcinomatosis peritoneal mayor o igual a 16 puntos ($p=0,020$), tiempo operatorio mayor o igual a 9 horas ($p=0,045$), número de peritonectomías mayor o igual a 2 ($p=0,045$) y una citoreducción sub óptima ($p=0,031$) (227).

Existe la evidencia suficiente para afirmar que la citoreducción iterativa asociada a quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, en aquellos pacientes en los que se puede alcanzar una citoreducción completa, aumenta la supervivencia. Se debe valorar el beneficio en la supervivencia versus el riesgo de este procedimiento (224)(124)(228)(229)(230)(231)(232)

Mohamed F. y colaboradores del Washington Cancer Institute, revisaron una serie de 501 pacientes con tumores apendiculares, intervenidos durante un período de 18 años, de los cuáles 45 (8,9%) fueron sometidos a tres o más procedimientos de citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica.

La morbilidad de Grado III/IV/V, fue del 11% (5 pacientes) y la mortalidad, fue del 4,4% (2 muertes post operatorias).

La supervivencia global a los 5 años, de este subgrupo de pacientes, fue del 70% y la supervivencia no estuvo relacionada al lugar de recurrencia de la enfermedad, el grado de diferenciación del tumor y al compromiso ganglionar. Estos autores atribuyeron la supervivencia prolongada, en pacientes con tres o más procedimientos, a la posibilidad de realizar una citoreducción completa.

Es importante tener en cuenta la biología de los tumores apendiculares que habitualmente son de lento crecimiento y cuya recurrencia es casi siempre regional, siendo muy raras las metástasis a distancia (224).

Recientemente **Brouquet A. y colaboradores**, del Gustave Roussy Cancer Institute, han publicado su experiencia de 12 años, en donde realizaron 25 cirugías iterativas que incluían citoreducción y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica, esta vez no sólo en pacientes con tumores apendiculares (12 casos) sino también en recurrencias de Cáncer colorectal (4 casos), Mesotelioma (3 casos) y Tumor Carcinoide (1 caso) con una morbilidad del 48% y una mortalidad del 4% (un caso). Resultados de morbi mortalidad similares a los estudios citados anteriormente de re cirugías y sobretodo tasas próximas a las realizadas en primeras citoreducciones.

La supervivencia global a los 5 años fue del 72% y la supervivencia libre de enfermedad a los 5 años del 19%. Los autores coinciden también en que los procedimientos iterativos de citoreducción y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica, tendrán beneficio en aquellos pacientes que cumplan con los siguientes requisitos: adecuado status performance, aceptable riesgo anestésico (ASA), extensión limitada de la recurrencia, compromiso sólo de 1 o 2 áreas vista pre operatoriamente por imágenes y un intervalo desde la primera cirugía citoreductora hasta la recurrencia mayor de 24 meses (233).

Períodos.

La morbimortalidad está íntimamente relacionada con la Curva Global de aprendizaje, entendiéndose esta, cómo una mejor selección de los pacientes a ser sometidos a un procedimiento de Citoreducción y Quimioterapia Intraoperatoria Hipertérmica, mayor experiencia del equipo quirúrgico, nuevos esquemas de quimioterapia intraoperatoria y mejor manejo post operatorio.(Moran B. , 2006 Dec).

La evolución en los resultados obtenidos a partir de un Programa de Tratamiento de la carcinomatosis peritoneal, se ven reflejados en las curvas de aprendizaje de los distintos grupos dedicados a esta patología.

En la serie del Hospital General Universitario Gregorio Marañón, se realizaron 142 procedimientos en 124 pacientes. Durante esta experiencia de casi 10 años, el Equipo quirúrgico estuvo conformado por 02 Cirujanos y dos Médicos Residentes de los últimos años del Programa de la Especialidad de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Se dividió esta experiencia de manera arbitraria en dos períodos, de Enero del 2000 a Diciembre del 2006, con 53 pacientes y un segundo período comprendido entre Enero 2007 y Agosto 2009 con 71 pacientes. Es importante tener en cuenta que el 45% de los casos se intervino en los últimos 20 meses.

En el análisis de supervivencia global y de supervivencia libre de enfermedad no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos periodos, aun cuando se ajustaron estos resultados a aquellos pacientes que recibieron citoreducción óptima; probablemente el corto seguimiento del segundo periodo, impida visualizar el efecto de la curva de aprendizaje, experimentada por otros Grupos dedicados al Tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

El pertenecer a alguno de estos dos períodos no aumento el riesgo de padecer alguna Complicación Mayor ni aumentó el riesgo de mortalidad.

En el análisis de los procedimientos (142 procedimientos) que se llevaron durante esta experiencia de casi 10 años y en la comparación por periodos no encontramos diferencias en relación a la selección de los pacientes por la extensión de la enfermedad, es decir no hubo diferencias en el ICP entre ambos periodos.

El mismo esfuerzo por alcanzar la citoreducción máxima se reflejó en la radicalidad de la citoreducción, en ambos periodos, ya sea en el número de resecciones viscerales, peritonectomías, anastomosis y ostomias digestivas.

El dato más importante que podría traducir la mejora en el manejo intraoperatorio y post operatorio y que traduce la experiencia del equipo quirúrgico es la tendencia a menor incidencia de Complicaciones Mayores en el segundo período comprendido entre Enero 2007 y Agosto 2009 (38% en el primer periodo versus 28% en el segundo periodo $p=0,2$).

La menor tendencia en la presentación de Complicaciones Mayores en el segundo período comprendido entre Enero 2007 y Agosto 2009 (38% en el primer periodo versus 28% en el segundo periodo $p=0,2$) traduce la mejora en la selección del paciente, en la técnica quirúrgica y en los cuidados post operatorios.

Paul H. Sugarbaker, en el Washington Cancer Institute, notificó en 1996 una morbilidad del 35% y mortalidad del 5% (2,3). Tres años más tarde en una actualización de su serie, se evidenció una disminución en la morbilidad al 1,5% y mortalidad del 27% (24). En el 2006 ya habían alcanzado valores del 2% y 40% para la morbi mortalidad respectivamente. (25)

Dominique Elías, en el Instituto Gustave Roussy de Francia, presentó una serie inicial de 36 pacientes con Tumores apendiculares, tratados con citoreducción completa y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica, en un período de 7 años, con una morbilidad del 44% y una mortalidad del 13,8% (26) En una reciente actualización en el 2008 con 105 pacientes, la mortalidad operatoria fue del 3,8% y la intrahospitalaria del 7,8%. La morbilidad fue del 67%, atribuyéndose este aumento de la morbilidad a utilizar una nueva nomenclatura de notificar las complicaciones asociadas al procedimiento.

El Equipo de Basingstoke, UK, liderado por **BJ, Moran**, inició el Programa de Tratamiento de Carcinomatosis Peritoneal en 1994. Cuando analizaron sus 100 primeros casos realizados en 6 años, divididos en 3 grupos, divididos en igual número de pacientes y en orden cronológico, pudieron establecer que había una menor morbilidad a mayor experiencia alcanzada por el equipo quirúrgico. Un dato interesante es la disminución en la incidencia de dehiscencias anastomóticas de 12% al inicio del Programa al 0% en el último tercio, también se encontró una disminución en las reoperaciones por sangrado post operatorio del 15% al 0%.

También esta experiencia permitió a este grupo conocer la Toxicidad de quimioterápicos administrados por vía peritoneal y modificar la temperatura de administración, inicialmente normotérmica y actualmente administrar a temperaturas de 42 grados centígrados.

El tener una curva de aprendizaje, también se vio reflejado en la mejor selección de pacientes, así inicialmente se admitían para Citorreducción y quimioterapia intraoperatoria el 61% de los pacientes referidos y en el último período sólo el 37%(Moran B. , 2006 Dec)

El Grupo del Netherlands Cancer Institute, encabezado por **Zoetmulder FA.**, analizó 323 procedimientos de Citorreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica en un período de 10,5 años y lo dividió también en tres períodos de tiempo similares. Esta corte estaba compuesta por 184 pacientes con carcinomatosis por cáncer colorectal y 128 pacientes por Tumores apendiculares. Estratificó las complicaciones según National Cancer Institute Common Toxicity Criteria(Younan R K. S., 2008 Sep 15)(https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome_)

reportando las complicaciones mayores, grado III (complicaciones que requieren procedimientos invasivos menores) o grado IV (complicaciones que requieren intervenciones quirúrgicas). La morbilidad más importante estuvo constituida por complicaciones gastrointestinales (31,5%), complicaciones infecciosas (20,9%), pulmonares (12,8%), toxicidad hematológica (11,7%),

complicaciones cardiovasculares (8,4%) y complicaciones del tracto urinario (8,4%). La morbilidad total disminuyó desde 71% en el primer período (1996 a 1998) a 34% en el último período (del 2003 al 2006). La mortalidad perioperatoria cayó del 8% al 4% en los mismos períodos de tiempo, así mismo se incrementó el número de citoreducciones completas, aunque no se pudo demostrar estadísticamente aumento en la supervivencia entre estos tres períodos. (Smeenk RM V. V., 2007 Nov).

La experiencia del St Georges Hospital en Sidney, Australia, con 140 pacientes consecutivos en 10 años, a quienes se le realizó citoreducción y quimioterapia intraoperatoria hipertérmica y post operatoria precoz, es muy interesante. Se dividió a esta cohorte en dos grupos los primeros 70 pacientes quienes fueron tratados en los primeros 7 años del programa y los 70 restantes, que fueron tratados en los 2 últimos años. De esta cohorte 69 padecían de Tumores apendiculares, 40 carcinomatosis por cáncer colorectal, 15 por mesotelioma peritoneal y otros 16 pacientes por carcinomatosis peritoneal de otro origen. La morbilidad moderada, entendida como aquella que requiere de un procedimiento intervencionista, mínimamente invasivo, no disminuyó entre el primer y segundo grupo, la morbilidad severa, es decir aquellas complicaciones que requirieron reingreso a una Unidad de cuidados intensivos y/o reoperaciones, sí disminuyó, de 21 pacientes en el período inicial a 7 en el período final. La mortalidad también disminuyó del 7% al 1% con 5 muertes en los primeros 70 pacientes y una muerte en los siguientes 70 pacientes. Las causas de muerte fueron falla multiorgánica secundaria a toxicidad medular en 3 pacientes en los días post operatorios 19, 20 y 306 y los otros tres pacientes fallecieron de shock séptico secundario a peritonitis en los días post operatorios 7, 15 y 25. (Yan TD L. M., 2007 Aug)

Conclusiones

5.- Conclusiones.

A.- Supervivencia Global y Libre de enfermedad

1.-El tratamiento Multimodal combinado de Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria ofrece beneficio al aumentar la supervivencia global y libre de Enfermedad en pacientes con Enfermedad Peritoneal Maligna.

B.- Morbilidad y Mortalidad asociados a CR Y QIOH.

2.- La citoreducción y la administración de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria están asociados a una morbilidad del 32% y mortalidad perioperatoria del 5,6%, encontrándose nuestros resultados, dentro de los parámetros publicados por otros Centros de Referencia dedicados al Tratamiento de la Enfermedad Peritoneal Maligna.

3.- Las complicaciones post operatorias más frecuentes son de índole infecciosas y las complicaciones más graves (CTACAE III-V), están en relación al procedimiento quirúrgico en sí. La toxicidad sistémica y hematológica asociada a los citostáticos es baja.

C.- Factores Pronósticos asociados a mortalidad y complicación mayor

4.- Son factores clínicos pronósticos asociados a mayor morbilidad y mortalidad el pertenecer a una categoría de Status Performance igual o mayor de 2.

5.- Son factores asociados a mayor mortalidad, ser tumores de alto grado y en los adenoacrinomas, tener la categoría de células en anillo y un ICP mayor a 16 y la radicalidad de la cirugía, más de 3 resecciones viscerales y peritonectomias de más de 4 regiones.

6.- La citoreducción incompleta es un factor quirúrgico asociado a mayor riesgo de mortalidad.

D.- SV global y libre de Enfermedad según localización primaria y biología del tumor.

7.- Los tumores apendiculares presentan la mejor respuesta al tratamiento combinado de Citoreducción y quimioterapia Intraperitoneal Perioperatoria, que se traduce en mayor supervivencia global y libre de enfermedad.

E.- SV según la extensión de la enfermedad y grado de citoreducción.

8.-La citoreducción completa es el mejor factor pronóstico de mayor supervivencia global y libre de Enfermedad (CC0 vs CC1).

F.- SV global y libre de Enfermedad según tumor ginecológico o no.

.

9.-La supervivencia libre de Enfermedad es mayor en el Grupo de carcinomatosis por tumores no ginecológicos que en el grupo de carcinomatosis por tumores ginecológicos.

G.- QIOH vs QIOH más EPIC

10.-La administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria más quimioterapia intraperitoneal post operatoria precoz, está

asociada a padecer morbilidad importante, sin embargo, ofrece mayor supervivencia libre de enfermedad.

H.- ITERATIVOS

11.-La Citoreducción y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica Intraoperatoria como tratamiento iterativo en casos de recidiva regional de Enfermedad Peritoneal Maligna, es tan eficaz y segura cómo en la primera administración.

I.- PERÍODOS

12.-Se establece una potencial curva de aprendizaje, en el análisis de las Complicaciones Mayores (III/IV/V) al ser más frecuentes en el periodo Enero 2000- Diciembre 2006 que en el periodo Enero 2007- Agosto 2009.



BIBLIOGRAFIA

1. *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study.* **Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN.** 2000 Jan 15, *Cancer*. , págs. 88(2):358-63.

2. *Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors.* **Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC.** 1989 Jan 15, *Cancer*. , págs. 63(2):364-7.

3. *Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin.* **Sampson, JA.** 1931, *Am J Pathol*, págs. 7:423-43.

4. **JC Lifante, O Glehen, E Cotte, AC Beaujard, FN Gilly.** Natural History of Peritoneal Carcinomatosis from Digestive Origin. [aut. libro] Wim Ceelen. *Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach.* New York : Springer, 2007, págs. 119-129.

5. **Pingpank, James F.** Diagnosis and Treatment of Peritoneal Carcinomatosis. Chapter 57. [aut. libro] Hellman and Rosenberg's De Vita. *CANCER, Principles and Practice of Oncology. 8th Edition.* Philadelphia. USA. : Lippincott. Williams and Wilkins, 2008, págs. 2389-2399.

6. *Surgical Management of distant metastases.* **Ollila DW, Caudle AS.** 2006 Apr, *Surg Oncol N Am.* , págs. 15(2): 385-98.

7. *An improvement on the practice of a relief of symptoms, becomes an absolute cure for an ascites, exemplified in the case of Jane Roman: and Recommended to the consideration of the Royal Society, by Cristopher Warrick, of Truro, Surgeon.* **Warrick, C.** 1744, *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol.*, págs. 43, 12-19.

8. *Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin.* **WEISBERGER AS, LEVINE B, STORAASLI JP.** 1955 Dec 31, *J Am Med Assoc.* , págs. 159(18):1704-7.

9. *Hemisulfur mustard in the palliation of patients with metastatic ovarian carcinoma.* **TH, GREEN.** 1959 Apr, *Obstet Gynecol.*, págs. 13(4):383-93.

10. *INTRACAVITARY 5-FLUOROURACIL IN MALIGNANT EFFUSIONS.* **SUHLAND LG, WEISBERGER AS.** 1965 Sep, *Arch Intern Med.*, págs. 116:431-3.

11. *Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines.* **Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S.** 1980 Feb, *Cancer Res*, págs. 40(2):253-5.

-
12. *Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.* **Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J.** 1980 Feb, *Cancer Res.* , págs. 40(2):256-60.
13. *Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer.* **Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr.** 1978 Jan, *Cancer Treat Rep.* , págs. 62(1):1-11.
14. *Intraperitoneal free cancer cells and their viability in gastric cancer.* **Iitsuka Y, Kaneshima S, Tanida O, Takeuchi T, Koga S.** 1979 Oct, *Cancer.*, págs. 44(4):1476-80.
15. *Phase I and pharmacological studies of 5-fluorouracil administered intraperitoneally.* **Speyer JL, Collins JM, Dedrick RL, Brennan MF, Buckpitt AR, Londer H, DeVita VT Jr, Myers CE.** 1980 Mar, *Cancer Res.*, págs. 40(3):567-72.
16. *Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer.* **Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE.** 1985 Sep, *Surgery*, págs. 98(3):414-22.
17. *Prolonged treatment schedules with intraperitoneal 5-fluorouracil diminish the local-regional nature of drug distribution.* **Sugarbaker PH, Klecker RW, Gianola FJ, Speyer JL.** 1986 Feb, *Am J Clin Oncol.* , págs. 9(1):1-7.
18. *Toxicity studies of adjuvant intravenous versus intraperitoneal 5-FU in patients with advanced primary colon or rectal cancer.* **Gianola FJ, Sugarbaker PH, Barofsky I, White DE, Meyers CE.** 1986 Oct, *Am J Clin Oncol.* , págs. 9(5):403-10.
19. **Sadler, T. W.** Cavidades Corporales. *Langman. Embriología Médica.* Madrid-España. : Editorial Médica Panamericana S.A., 1996, págs. 162-170.
20. **Richard H. Turnage. Kathryn A. Richardson, Benjamin D. Li, Jhon C. Mc Donald.** Pareda Abdominal, ombligo, peritoneo, mesenterios, epiplón y retroperitoneo. [aut. libro] Courtney M. Townsend. *Sabiston Tratado de Cirugía.* Barcelona, España : Elsevier, 2009, págs. 1129-1154.
21. *A phenomenological interpretation of the variation in dialysate volume with dwell time in CAPD.* **Stelin G, Rippe B.** 1990 Sep, *Kidney Int.*, págs. 38(3):465-72.
22. **Tamsma, J.** The Pathogenesis of malignant Ascities. [aut. libro] Wim P. Ceelen. *Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach.* New York : Springer, 2007, págs. 110-118.
23. *The microfilament system and malignancy.* **Lindberg U, Karlsson R, Lassing I, Schutt CE, Höglund AS.** *Semin Cancer Biol.* 2008 Feb;18(1):2-11. Epub 2007 Oct 10. Review., *Semin Cancer Biol.* 2008 Feb;18(1):2-11. Epub 2007 Oct 10. Review., págs. *Semin Cancer Biol.* 2008 Feb;18(1):2-11. Epub 2007 Oct 10. Review.

-
24. *Peritoneal minimal residual disease in colorectal cancer: mechanisms, prevention, and treatment.* **Ceelen WP, Bracke ME.** 2009 Jan, *Lancet Oncol.* , págs. 10(1):72-9. Review.
25. *Molecular basis of metastasis.* **Chiang AC, Massagué J.** 2008 Dec 25, *N Engl J Med.* , págs. 359(26):2814-23.
26. *Tumour-induced apoptosis in human mesothelial cells: a mechanism of peritoneal invasion by Fas Ligand/Fas interaction.* **Heath RM, Jayne DG, O'Leary R, Morrison EE, Guillou PJ.** *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1437-42., *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1437-42., págs. *Br J Cancer.* 2004 Apr 5;90(7):1437-42.
27. *The greater omentum: its applicability to cancer surgery and cancer therapy.* **Williams R, White H.** 1986 Nov, *Curr Probl Surg.*, págs. 23(11):789-865.
28. *Cellular composition of milky spots in the human.* **Krist LF, Eestermans IL, Steenbergen JJ, Hoefsmit EC, Cuesta MA, Meyer S, Beelen RH.** 1995 Feb., *Anat Rec.* , págs. 241(2):163-74.
29. *Omental milky spots develop in the absence of lymphoid tissue-inducer cells and support B and T cell responses to peritoneal antigens.* **Rangel-Moreno J, Moyron-Quiroz JE, Carragher DM, Kusser K, Hartson L, Moquin A, Randall TD.** 2009 May, *Immunity*, págs. 30(5):731-43.
30. *Lymphoid organs for peritoneal cavity immune response: milky spots.* **Mebius, RE.** 2009 May, *Immunity*, págs. 30(5):670-2.
31. *Milky spots as the implantation site for malignant cells in peritoneal dissemination in mice.* **Hagiwara A, Takahashi T, Sawai K, Taniguchi H, Shimotsuma M, Okano S, Sakakura C, Tsujimoto H, Osaki K, Sasaki S, et al.** 1993 Feb , *Cancer Res.* , págs. 53(3):687-92.
32. *Site-specific implantation in the milky spots of malignant cells in peritoneal dissemination: immunohistochemical observation in mice inoculated intraperitoneally with bromodeoxyuridine-labelled cells.* **Tsujimoto H, Takhashi T, Hagiwara A, Shimotsuma M, Sakakura C, Osaki K, Sasaki S, Shirasu M, Sakakibara T, Ohyama T, et al.** 1995 Mar, *Br J Cancer.*, págs. 71(3):468-72.
33. *Preferential attachment of peritoneal tumor metastases to omental immune aggregates and possible role of a unique vascular microenvironment in metastatic survival and growth.* **Gerber SA, Rybalko VY, Bigelow CE, Lugade AA, Foster TH, Frelinger JG, Lord EM.** 2006 Nov, *Am J Pathol*, págs. 169(5):1739-52.
34. *Omental immune aggregates and tumor metastasis within the peritoneal cavity.* **Sorensen EW, Gerber SA, Sedlacek AL, Rybalko VY, Chan WM, Lord EM.** 2009 Feb 28, *Immunol Res.*, pág. [Epub ahead of print].

-
35. *Importance of the omentum in the development of intra-abdominal metastases.* **Lawrance RJ, Loizidou M, Cooper AJ, Alexander P, Taylor I.** 1991 Jan, Br J Surg., págs. 78(1):117-9.
36. *Long-term prognostic value of conventional peritoneal lavage cytology in patients undergoing curative colorectal cancer resection.* **Noura S, Ohue M, Seki Y, Yano M, Ishikawa O, Kameyama.** 2009 Jul, Dis Colon Rectum. , págs. 52(7):1312-20.
37. *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies.* **Koppe MJ, Boerman OC, Oyen WJ, Bleichrodt RP.** Ann Surg. 2006 Feb;243(2):212-22. , s.l. : Ann Surg. 2006 Feb;243(2):212-22. Review, 2006 Feb, Ann Surg. , Vols. Ann Surg. 2006 Feb;243(2):212-22. Review, págs. 243(2):212-22. Review.
38. **Katsuragi K, Yashiro M, Sawada T, Osaka H, Ohira M, Hirakawa K.** 2007 Aug , Br J Cancer. , págs. 550-6. Epub 2007 Jul 31.
39. *When is curative gastrectomy justified for gastric cancer with positive peritoneal lavage cytology but negative macroscopic peritoneal implant?* **Miyashiro I, Takachi K, Doki Y, et al.** 2005, World J Surg , págs. 29:1131– 4.
40. *Postoperative cytology for drained fluid from the pancreatic bed after "curative" resection of pancreatic cancers: does it predict both the patient's prognosis and the site of cancer recurrence?* **Ishikawa O, Wada H, Ohigashi H, Doki Y, Yokoyama S, Noura S, Yamada T, Sasaki Y, Imaoka S, Kasugai T, Matsunaga T, Takenaka A, Nakaizumi A.** 2003 Jul, Ann Surg. , págs. 238(1):103-10.
41. *Does pleural lavage cytology before thoracic closure predict both patient's prognosis and site of cancer recurrence after resection of esophageal cancer?* **Doki Y, Kabuto T, Ishikawa O, Ohigashi H, Sasaki Y, Yamada T, Hiratsuka M, Miyashiro I, Kameyama M, Murata K, Imaoka S, Yasuda T, Nakaizumi A, Takenaka A.** 2001 , Surgery. , págs. 130(5):792-7.
42. **Bonenkamp JJ, Songun I, Hermans J, van de Velde CJ.** 1996 May, Br J Surg., págs. 83(5):672-4.
43. *Can intra-operative intraperitoneal free cancer cell detection techniques identify patients at higher recurrence risk following curative colorectal cancer resection: a meta-analysis.* **Rekhranj S, Aziz O, Prabhudesai S, Zacharakis E, Mohr F, Athanasiou T, Darzi A, Ziprin P.** 2008 Jan, Ann Surg Oncol., págs. 15(1):60-8. Epub 2007 Oct 2.
44. *Long-term prognostic value of conventional peritoneal cytology after curative resection for colorectal carcinoma.* **Yamamoto S, Akasu T, Fujita S, Moriya Y.** 2003 Jan, Jpn J Clin Oncol., págs. 33(1):33-7.
45. *Incidence and prognostic value of positive peritoneal cytology in colorectal cancer.* **Kanellos I, Demetriades H, Zintzaras E, Mandrali A, Mantzoros I, Betsis D.** 2003 Apr, Dis Colon Rectum. , págs. 46(4):535-9.

-
46. *Surgical trauma, minimal residual disease and locoregional cancer recurrence.* **Ceelen WP, Morris S, Paraskeva P, Pattyn P.** 2007, *Cancer Treat Res.* , págs. 134:51-69.
47. *Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells.* **van den Tol PM, van Rossen EE, van Eijck CH, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel H.** 1998 Feb, *Ann Surg.* , págs. 227(2):242-8.
48. *Glove powder promotes adhesion formation and facilitates tumour cell adhesion and growth.* **van den Tol MP, Haverlag R, van Rossen ME, Bonthuis F, Marquet RL, Jeekel J.** 2001 Sep, *Br J Surg.*, págs. 88(9):1258-63.
49. *The post-surgical inflammatory response provokes enhanced tumour recurrence: a crucial role for neutrophils.* **van den Tol MP, ten Raa S, van Grevenstein WM, van Rossen ME, Jeekel J, van Eijck CH.** 2007, *Dig Surg*, págs. 24(5):388-94.
50. *Surgery promotes implantation of disseminated tumor cells, but does not increase growth of tumor cell clusters.* **Raa ST, Oosterling SJ, van der Kaaij NP, van den Tol MP, Beelen RH, Meijer S, van Eijck CH, van der Sijp JR, van Egmond M, Jeekel J.** 2005 Nov 1, *J Surg Oncol.* , págs. 92(2):124-9.
51. *Tumor cells in blood shed from the surgical field.* **Hansen E, Wolff N, Knuechel R, Ruschoff J, Hofstaedter F, Taeger K.** 1995 Apr, *Arch Surg.* , pp. 130(4):387-93.
52. *Disseminated single tumor cells as detected by real-time quantitative polymerase chain reaction represent a prognostic factor in patients undergoing surgery for colorectal cancer.* **Guller U, Zajac P, Schnider A, Bösch B, Vorburger S, Zuber M, Spagnoli GC, Oertli D, Maurer R, Metzger U, Harder F, Heberer M, Marti WR.** *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):768-75, s.l. : *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):768-75, 2002 Dec, *Ann Surg.* , Vols. *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):768-75, págs. 236(6):768-75. *Ann Surg.* 2002 Dec;236(6):768-75.
53. *Pneumoperitoneum and peritoneal surface changes: a review.* **Neuhaus SJ, Watson DI.** 2004 Sep, *Surg Endosc.*, págs. ;18(9):1316-22. Epub 2004 May 12. Review.
54. *Risk of spread of ovarian cancer after laparoscopic surgery.* **Canis M, Rabischong B, Botchorishvili R, Tamburro S, Wattiez A, Mage G, Pouly JL, Bruhat MA.** 2001 Feb, *Curr Opin Obstet Gynecol.* , págs. 13(1):9-14.
55. *Port site metastases from gallbladder cancer after laparoscopic cholecystectomy. Results of a Swedish survey and review of published reports.* **Lundberg O, Kristoffersson A.** 1999 Mar, *Eur J Surg.*, págs. 165(3):215-22.
56. *Long-term results of laparoscopic colorectal cancer resection.* . **Kuhry, Esther. Schwenk, Wolfgang. Gaupset, Robin. Romild, Ulla. Bonjer, H. Jaap.** 2009, *Cochrane Colorectal Cancer Group Cochrane Database of Systematic Reviews.*, pág. 2.
57. *Port site metastases.* **Curet, MJ.** 2004 Jun, *Am J Surg.*, págs. 187(6):705-12.

-
58. *Trocar site recurrence in laparoscopic surgery for colorectal cancer.* **Zmora O, Gervaz P, Wexner SD.** 2001 Aug, *Surg Endosc.* , págs. 15(8):788-93. .
59. *Port site metastases after laparoscopic colorectal surgery for cure of malignancy.* **Wexner SD, Cohen SM.** 1995 Mar, *Br J Surg.*, págs. 82(3):295-8.
60. *Tumor seeding following laparoscopy: international survey.* **Paolucci V, Schaeff B, Schneider M, Gutt C.** 1999 Oct, *World J Surg.* , págs. 23(10):989-95
61. *The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease.* **Zivanovic O, Sonoda Y, Diaz JP, Levine DA, Brown CL, Chi DS, Barakat RR, Abu-Rustum NR.** 2008 Dec, *Gynecol Oncol.*, págs. 111(3):431-7.
62. *The use of a wound protector to prevent port site recurrence may not be totally logical.* **Seow-Choen F, Wan WH, Tan KY.** 2009 Feb, *Colorectal Dis.*, págs. 11(2):123-5.
63. *Basic Principles in Surgical Oncology.* **Blake Cady, MD.** 1997, *Arch Surg.* , págs. 132(4):338-346.
64. *The eligibility for local-regional treatment of peritoneal surface malignancy.* **Verwaal VJ, Kusamura S, Baratti D, Deraco M.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.*, págs. 98(4):220-3. .
65. *Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery.* **Moran, BJ.** 2006 Dec, *J Public Health (Oxf).*, págs. 28(4):375-8.
66. *Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease.* **Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA.** 2007 Nov, *Br J Surg.* , págs. 94(11):1408-14.
67. *Preoperative performance status predicts outcome following heated intraperitoneal chemotherapy.* **Reuter NP, Macgregor JM, Woodall CE, Sticca RP, William C, Helm MB, Scoggins CR, McMasters KM, Martin RC.** 2008 Dec, *Am J Surg.*, págs. 196(6):909-13;.
68. *Long-term survival of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* **Verwaal VJ, van Ruth S, Witkamp A, Boot H, van Slooten G, Zoetmulder FA.** 2005 Jan, *Ann Surg Oncol.* , págs. 12(1):65-71.
69. *Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer.* **Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, François Y, Vignal J, Gilly FN.** 2004 Jan., *Arch Surg.* , págs. 139(1):20-6.
70. *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* **Elias D, Raynard B, Farkhondeh F, Goéré D, Rouquie D, Ciuchendea R, Pocard M, Ducreux M.** 2006 Oct, *Gastroenterol Clin Biol.* , págs. 30(10):1200-4.

-
71. *Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival.* **Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL.** 2006 Dec, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 32(10):1119-24.
72. *Cytoreductive surgery in the elderly patients--is it feasible?* **Mueller H, Hahn M, Simsa J.** 2008 Nov-Dec, *Hepatogastroenterology.*, págs. 55(88):2005-11.
73. *Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion is an option for treatment of peritoneal carcinomatosis in children.* **Reingruber B, Boettcher MI, Klein P, Hohenberger W, Pelz JO.** 2007 Sep, *J Pediatr Surg.*, págs. 42(9):E17-21.
74. *Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for desmoplastic small round cell tumor.* **Hayes-Jordan A, Anderson P, Curley S, Herzog C, Lally KP, Green HL, Hunt K, Mansfield P.** 2007 Aug, *J Pediatr Surg.*, págs. 42(8):E29-32.
75. *Preoperative investigations in the management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: Expert consensus statement.* **Yan TD, Morris DL, Shigeki K, Dario B, Marcello D.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.* , págs. 98(4):224-7. Review.
76. *Impact of the Peritoneal Surface Disease Severity Score on Survival in Patients with Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* **Chua TC, Morris DL, Esquivel J.** 2009 Dec 22. , *Ann Surg Oncol.*, pág. Epub ahead of print.
77. *Imaging of peritoneal carcinomatosis.* **González-Moreno S, González-Bayón L, Ortega-Pérez G, González-Hernando C.** 2009 May-Jun, *Cancer J.* , págs. 15(3):184-9.
78. *Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery.* **Jacquet P, Jelinek JS, Chang D, Koslowe P, Sugarbaker PH.** 1995 Dec, *J Am Coll Surg.* , págs. 181(6):530-8.
79. *Preoperative computed tomography and selection of patients with colorectal peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **de Bree E, Koops W, Kröger R, van Ruth S, Verwaal VJ, Zoetmulder FA.** 2006 Feb, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 32(1):65-71. .
80. *Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis.* **Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, Sugarbaker PH.** 1993 Sep 1, *Cancer.* , págs. 72(5):1631-6.
81. *Peritoneal metastases: detection with spiral CT in patients with ovarian cancer.* **Coakley FV, Choi PH, Gougoutas CA, Pothuri B, Venkatraman E, Chi D, Bergman A, Hricak H.** 2002 May , *Radiology.* , págs. 223(2):495-9.

-
82. *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis.* **Jacquet P, Sugarbaker PH.** 1996, *Cancer Treat Res.* , págs. 82:359-74.
83. *Mucinous appendiceal neoplasms: preoperative MR staging and classification compared with surgical and histopathologic findings.* **Low RN, Barone RM, Gurney JM, Muller WD.** 2008 Mar, *AJR Am J Roentgenol.* , págs. 190(3):656-65.
84. *Evaluation of preoperative computed tomography in estimating peritoneal cancer index in colorectal peritoneal carcinomatosis.* **Koh JL, Yan TD, Glenn D, Morris DL.** 2009 Feb, *Ann Surg Oncol*, págs. 16(2):327-33.
85. *CT versus intraoperative peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: importance of the difference between statistical significance and clinical relevance.* **Esquivel J, Chua TC.** 2009 Sep, *Ann Surg Oncol.* , págs. 16(9):2662-3;.
86. *Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy.* **Yan TD, Haveric N, Carmignani CP, Chang D, Sugarbaker PH.** 2005 Feb 15, *Cancer.* , págs. 103(4):839-49.
87. *MR imaging of peritoneal disease: comparison of contrast-enhanced fast multiplanar spoiled gradient-recalled and spin-echo imaging.* **Low RN, Sigteti JS.** 1994 Nov, *AJR Am J Roentgenol.*, págs. 163(5):1131-40.
88. *Primary ovarian cancer: prospective comparison of contrast-enhanced CT and pre- and postcontrast, fat-suppressed MR imaging, with histologic correlation.* **Semelka RC, Lawrence PH, Shoenut JP, Heywood M, Kroeker MA, Lotocki R.** 1993 Jan-Feb, *J Magn Reson Imaging.* , págs. 3(1):99-106.
89. *Peritoneal tumor: MR imaging with dilute oral barium and intravenous gadolinium-containing contrast agents compared with unenhanced MR imaging and CT.* **Low RN, Barone RM, Lacey C, Sigteti JS, Alzate GD, Sebrechts CP.** 1997 Aug, *Radiology.*, págs. 204(2):513-20.
90. *Ovarian cancer: comparison of findings with perfluorocarbon-enhanced MR imaging, In-111-CYT-103 immunoscintigraphy, and CT.* **Low RN, Carter WD, Saleh F, Sigteti JS.** 1995 May, *Radiology.* , págs. 195(2):391-400.
91. *Treated ovarian cancer: MR imaging, laparotomy reassessment, and serum CA-125 values compared with clinical outcome at 1 year.* **Low RN, Duggan B, Barone RM, Saleh F, Song SY.** 2005 Jun, *Radiology.* , págs. 235(3):918-26.
92. *Treated ovarian cancer: comparison of MR imaging with serum CA-125 level and physical examination--a longitudinal study.* **Low RN, Saleh F, Song SY, Shiftan TA, Barone RM, Lacey CG, Goldfarb PM.** 1999 May, *Radiology.* , págs. 211(2):519-28.
93. *18F-FDG-PET/CT to select patients with peritoneal carcinomatosis for*

-
- cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **Pfannenber C, Königsrainer I, Aschoff P, Oksüz MO, Zieker D, Beckert S, Symons S, Nieselt K, Glatzle J, Weyhern CV, Brücher BL, Claussen CD, Königsrainer A.** 2009 May, *Ann Surg Oncol.* , págs. 16(5):1295-303.
94. *Peritoneal carcinomatosis: role of (18)F-FDG PET.* **Turlakow A, Yeung HW, Salmon AS, Macapinlac HA, Larson SM.** 2003 Sep, *J Nucl Med.* , págs. 44(9):1407-12.
95. *Comparison of CT and 18F-FDG pet for detecting peritoneal metastasis on the preoperative evaluation for gastric carcinoma.* **Lim JS, Kim MJ, Yun MJ, Oh YT, Kim JH, Hwang HS, Park MS, Cha SW, Lee JD, Noh SH, Yoo HS, Kim KW.** 2006 Oct-Dec, *Korean J Radiol.* , págs. 7(4):249-56.
96. *A meta-analysis of the literature for whole-body FDG PET detection of recurrent colorectal cancer.* **Huebner RH, Park KC, Shepherd JE, Schwimmer J, Czernin J, Phelps ME, Gambhir SS.** 2000 Jul., *J Nucl Med.* , págs. 41(7):1177-89.
97. *Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT.* **Dromain C, Leboulleux S, Auperin A, Goere D, Malka D, Lumbroso J, Schumberger M, Sigal R, Elias D.** 2008 Jan-Feb, *Abdom Imaging.* , págs. 33(1):87-93.
98. *The role of laparoscopy to evaluate candidates for complete cytoreduction of peritoneal carcinomatosis and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **Pomel C, Appleyard TL, Gouy S, Rouzier R, Elias D.** 2005 Jun, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 31(5):540-3.
99. **Sugarbaker, PH.** Peritonectomies procedures. [aut. libro] Sugarbaker PH. *Peritoneal Carcinomatosis: principles of management.* Boston : Kluwer Academic Publisher., 1996, págs. 375-385.
100. *Role of explorative laparoscopy to evaluate optimal candidates for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in patients with peritoneal mesothelioma.* **Laterza B, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Deraco M.** 2009 Jan-Feb, *In Vivo.* , págs. 23(1):187-90.
101. *Laparoscopic hyperthermic intraperitoneal peroperative chemotherapy (HIPEC) in the management of refractory malignant ascites: A multi-institutional retrospective analysis in 52 patients.* **Valle M, Van der Speeten K, Garofalo A.** 2009 Sep 15, *J Surg Oncol.*, págs. 100(4):331-4.
102. *Flexible transgastric peritoneoscopy: a novel approach to diagnostic and therapeutic interventions in the peritoneal cavity.* **Kaloo AN, Singh VK, Jagannath SB, Niiyama H, Hill SL, Vaughn CA, Magee CA, Kantsevov SV.** 2004 Jul, *Gastrointest Endosc.* , págs. 60(1):114-7.
103. *Transgastric in vivo histology in the peritoneal cavity using miniprobe-based confocal fluorescence microscopy in an acute porcine model.* **von Delius S, Feussner H, Wilhelm D, Karagianni A, Henke J, Schmid RM, Meining A.** 2007 May, *Endoscopy.* , págs. 39(5):407-11.

-
104. *NOTES: transvaginal for cancer diagnostic staging: preliminary clinical application.* **Zorrón R, Soldan M, Filgueiras M, Maggioni LC, Pombo L, Oliveira AL.** 2008 Sep, Surg Innov., págs. 15(3):161-5.
105. *Comparison of Transgastric NOTES and laparoscopic peritoneoscopy for detection of peritoneal metastases.* **Voermans RP, Sheppard B, van Berge Henegouwen MI, Fockens P, Faigel DO.** 2009 Aug, Ann Surg., págs. 250(2):255-9.
106. *Critical care issues in oncological surgery patients.* **Ahmed S, Oropello JM.** 2010 Jan., Crit Care Clin. , págs. 26(1):93-106.
107. *A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. Prévention du Risque d'Embolie Pulmonaire par Interruption Cave Study Group.* **Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, Page Y, Tardy B, Girard P, Laporte S, Faivre R, Charbonnier B, Barral FG, Huet Y, Simonneau G.** 1998 Feb 12, N Engl J Med. , págs. 338(7):409-15.
108. *Vena caval filters: current knowledge, uncertainties and practical approaches.* **Ingbér S, Geerts WH.** 2009 Sep, Curr Opin Hematol, págs. 16(5):402-6.
109. *Perioperative management of patients with cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis.* **Schmidt C, Moritz S, Rath S, Grossmann E, Wiesenack C, Piso P, Graf BM, Bucher M.** 2009 Sep 15, J Surg Oncol. , págs. 100(4):297-301.
110. *Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion.* **González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G.** 2006 Aug, Eur J Surg Oncol. , págs. 32(6):619-24.
111. *Intraoperative (hyperthermic) intraperitoneal chemotherapy--considerations and aspects of safe intra- and postoperative treatment with cytostatic drugs].* **Jähne J, Piso P, Schmoll E, Haulitschek-Hauss R, Sterzenbach H, Paul H, Pichlmayr R.** 1997, Langenbecks Arch Chir., págs. 382(1):8-14.
112. *Prevention of sepsis in asplenic patients.* **Lamsfus-Prieto JA, Membrilla-Fernández E, Garcés-Jarque JM.** 2007 May, Cir Esp. , págs. 81(5):247-51.
113. *Surgical techniques in visceral resection and peritonectomy procedures.* **Bao P, Bartlett D.** 2009 May-Jun, Cancer J. , págs. 15(3):204-11. .
114. *Cytoreductive surgery for peritoneal malignancies--development of standards of care for the community.* **Esquivel, J.** 2007 Jul, Surg Oncol Clin N Am., págs. 16(3):653-66.
115. *Peritonectomy procedures.* **Sugarbaker, PH.** 1995 Jan, Ann Surg., págs. 221(1):29-42.
116. *Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer.* **Sugarbaker, PH.** 1999, Cancer Chemother Pharmacol., págs. 43 Suppl:S15-25.

-
117. *The intraoperative staging systems in the management of peritoneal surface malignancy.* **Portilla AG, Shigeki K, Dario B, Marcello D.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.*, págs. 98(4):228-31.
118. *Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy.* **Elias D, Blot F, El Otmány A, Antoun S, Lasser P, Boige V, Rougier P, Ducreux M.** 2001 Jul 1, *Cancer*, págs. 92(1):71-6.
119. *Locoregional treatment of peritoneal carcinomatosis from gastric cancer.* **Bozzetti F, Yu W, Baratti D, Kusamura S, Deraco M.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol*, págs. 98(4):273-6. Review.
120. *Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Malignant Peritoneal Mesothelioma: Multi-Institutional Experience.* **Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P.** 2009 Nov 16. , *J Clin Oncol.*, pág. [Epub ahead of print].
121. *Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer.* **Alberts DS, Liu PY, Hannigan EV, O'Toole R, Williams SD, Young JA, Franklin EW, Clarke-Pearson DL, Malviya VK, DuBeshter B.** 1996 Dec 26, *N Engl J Med.* , págs. 335(26):1950-5.
122. *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer.* **Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, Huang HQ, Baergen R, Lele S, Copeland LJ, Walker JL, Burger RA y Group., Gynecologic Oncology.** 2006 Jan 5, *N Engl J Med*, págs. 354(1):34-43.
123. *Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy.* **González-Moreno S, Kusamura S, Baratti D, Deraco M.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.*, págs. 98(4):237-41.
124. *Incomplete cytoreduction in 174 patients with peritoneal carcinomatosis from appendiceal malignancy.* **Glehen O, Mohamed F, Sugarbaker PH.** 2004 Aug, *Ann Surg.*, págs. 240(2):278-85.
125. *Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer.* **Culliford AT 4th, Brooks AD, Sharma S, Saltz LB, Schwartz GK, O'Reilly EM, Ilson DH, Kemeny NE, Kelsen DP, Guillem JG, Wong WD, Cohen AM, Paty PB.** 2001 Dec;8(10):787-95, *Ann Surg Oncol.* , págs. 8(10):787-95.
126. *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study.* **Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentés AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P.** 2004 Aug 15, *J Clin Oncol.*, págs. 22(16):3284-92.

-
127. *Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center.* **Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, Edwards RP, Brown CK, Holtzman MP, Zeh HJ, Bartlett DL.** 2008 Mar, *Ann Surg Oncol.* , págs. 15(3):754-63.
128. *Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: mortality and morbidity in 106 consecutive patients.* **Elias D, Goere D, Blot F, Billard V, Pocard M, Kohneh-Shahri N, Raynard B.** 2007 Jun, *Ann Surg Oncol.*, págs. 14(6):1818-24.
129. *Sitilo experience on peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: clinical prognostic features.* **Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, Pilati PL, De Simone M, Vaira M, Deraco M, Aloe S, Di Filippo S, Di Filippo F.** 2003 Dec, *J Exp Clin Cancer Res.*, págs. 29-33.
130. *Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C for peritoneal carcinomatosis from nonappendiceal colorectal carcinoma.* **Shen P, Hawksworth J, Lovato J, Loggie BW, Geisinger KR, Fleming RA, Levine EA.** 2004 Feb, *Ann Surg Oncol.* , págs. 11(2):178-86.
131. *Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion.* **Younan R, Kusamura S, Baratti D, Oliva GD, Costanzo P, Favaro M, Gavazzi C, Deraco M.** 2005 Nov, *Ann Surg Oncol.* , págs. 12(11):910-8.
132. *[Treatment of the peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IHPC): postoperative morbidity and mortality and short-term follow-up].* **Minicozzi A, Borzellino G, Momo EN, Segattini C, Pitoni F, Steccanella F, De Manzoni G.** 2008 Jul-Aug, *Ann Ital Chir.*, págs. 79(4):231-9.
133. *Multivisceral resection does not affect morbidity and survival after cytoreductive surgery and chemoperfusion for carcinomatosis from colorectal cancer.* **Franko J, Gusani NJ, Holtzman MP, Ahrendt SA, Jones HL, Zeh HJ 3rd, Bartlett DL.** 2008 Nov, *Ann Surg Oncol.*, págs. 15(11):3065-72.
134. *Safety of gastric resections during cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.* **Piso P, Slowik P, Popp F, Dahlke MH, Glockzin G, Schlitt HJ.** 2009 Aug, *Ann Surg Oncol.* , págs. 16(8):2188-94.
135. *Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).* **Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, Dileo P, Laterza B, Deraco M.** 2009 Feb, *Ann Surg Oncol.* , págs. 16(2):463-72.

-
136. *Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread.* **Carmignani CP, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH.** 2003 Dec, *Cancer Metastasis Rev.*, págs. 22(4):465-72.
137. *Short bowel syndrome and intestinal failure: consensus definitions and overview.* **O'Keefe SJ, Buchman AL, Fishbein TM, Jeejeebhoy KN, Jeppesen PB, Shaffer J.** 2006 Jan, *Clin Gastroenterol Hepatol.*, págs. 4(1):6-10.
138. *Technical aspects of cytoreductive surgery.* **Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, Younan R, Deraco M.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.*, págs. 98(4):232-6.
139. *Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **Smeenck RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA.** 2007 Jan, *Ann Surg.*, págs. 245(1):104-9.
140. *The clinical significance of adhesions: focus on intestinal obstruction.* **Ellis, H.** 1997, *Eur J Surg Suppl.* , págs. (577):5-9.
141. *Adhesion-related small bowel obstruction.* **Moran, BJ.** 2007 Oct, *Colorectal Dis*, págs. 9 Suppl 2:39-44.
142. *Patient selection for a curative approach to carcinomatosis.* **Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, Sulaiman T, Popp F, Dahlke M, Esquivel J, Schlitt HJ.** 2009 May-Jun, *Cancer J.* , págs. 15(3):236-42.
143. *Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer.* **Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, Tarquini S, Di Seri M, Ciardi A, Montruccoli D, Sammartino P.** 2008 Jul 15, *Cancer.* , págs. 113(2):315-25.
144. *It's what the surgeon doesn't see that kills the patient.* **PH, Sugarbaker.** 2000 Feb, *J Nippon Med Sch.* , págs. 67(1):5-8.
145. **Markman, M.** Current Status of Intraperitoneal Antineoplastic Drug Delivery. [aut. libro] Wim P. Ceelen. *Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach.* New York : Springer, 2007, págs. 153-169.
146. **Flessner, MF.** Intraperitoneal Drug Therapy: Physical and Biological Principles. [aut. libro] Wim P. Ceelen. *Peritoneal Carcinomatosis: A Multidisciplinary Approach.* New York : Springer, 2007, págs. 131-152.
147. *A pharmacologic analysis of intraoperative intracavitary cancer chemotherapy with doxorubicin.* **Van der Speeten K, Stuart OA, Mahteme H, Sugarbaker PH.** 2009 Apr, *Cancer Chemother Pharmacol.* , págs. 799-805.

148. *Cytohistic assessment of antitumor effects of intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for patients with gastric cancer with peritoneal metastasis.* **Fujimoto S, Takahashi M, Kobayashi K, Nagano K, Kure M, Mutoh T, Ohkubo H.** 1992 Dec 15, *Cancer.*, págs. 70(12):2754-60.

149. *Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines.* **van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingén O, ten Bokkel Huinink WW, Beijnen JH, Bartelink H, Begg AC.** 1998 Jan, *Eur J Cancer.*, págs. 34(1):148-54.

150. *Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure.* **Dedrick RL, Flessner MF.** 1997 Apr 2, *J Natl Cancer Inst.* , págs. 89(7):480-7.

151. *Is the peritoneum a membrane?* **Dedrick R.L., Flessner M.F., Collins J.M., Schultz J.S.** 1982, *Am. Soc. Artif. Internal Organs J.*, págs. 5, 1-8.

152. *Pharmacokinetics of adriamycin and tissue penetration in murine ovarian cancer.* **Ozols RF, Locker GY, Doroshov JH, Grotzinger KR, Myers CE, Young RC.** 1979 Aug, *Cancer Res.* , págs. 39(8):3209-14.

153. *Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study.* **Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentés AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P.** 2004 Aug 15, *J Clin Oncol.*, págs. 22(16):3284-92.

154. *Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: comparison of concomitant vs. delayed management.* **Pestieau SR, Sugarbaker PH.** 2000 Oct, *Dis Colon Rectum.* , págs. 43(10):1341-6.

155. *Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis.* **Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, McQuellon R, Geisinger KR, Loggie BW.** 2003 Jan, *Arch Surg.*, págs. 138(1):26-33.

156. *Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.* **Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA.** 2003 Oct 15, *J Clin Oncol.* , págs. 21(20):3737-43.

157. **B. Hildebrandt, P. Wust.** *Biologic Rationale of Hyperthermia.* [aut. libro] Wim P. Ceelen. *Peritoneal Carcinomatosis.* New York : Springer, 2007, págs. 171-193.

158. *Increased tissue diffusion of oxaliplatin during laparoscopically assisted versus open heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).* **Thomas F, Ferron G, Gesson-Paute A, Hristova M, Lochon I, Chatelut E.** 2008 Dec, *Ann Surg Oncol.* , págs. 15(12):3623-4.

159. *Evaluation of the risk of contamination of surgical personnel by vaporization of oxaliplatin during the intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).* **Guerbet M, Goullé JP, Lubrano J.** 2007 Jun, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 33(5):623-6. .

160. *Investigations on safety of hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with Mitomycin C.* **Schmid K, Boettcher MI, Pelz JO, Meyer T, Korinth G, Angerer J, Drexler H.** 2006 Dec, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 32(10):1222-5.

161. *Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration.* **Jacquet P, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH.** 1996 Jul, *Anticancer Drugs.* , págs. 7(5):596-603.

162. *High intra-abdominal pressure enhances the penetration and antitumor effect of intraperitoneal cisplatin on experimental peritoneal carcinomatosis.* **Esquis P, Consolo D, Magnin G, Pointaire P, Moretto P, Ynsa MD, Beltramo JL, Drogoul C, Simonet M, Benoit L, Rat P, Chauffert B.** 2006 Jul, *Ann Surg.* , págs. 244(1):106-12.

163. *Research on the best chemohyperthermia technique of treatment of peritoneal carcinomatosis after complete resection.* **Elias D, Antoun S, Goharin A, Otmany AE, Puizillout JM, Lasser P.** 2000;, *Int J Surg Investig.* , págs. 1(5):431-9.

164. *Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis.* **Elias D, El Otmany A, Bonnay M, Paci A, Ducreux M, Antoun S, Lasser P, Laurent S, Bourget P.** 2002, *Oncology.* , págs. 63(4):346-52.

165. *Relationship between body size, fill volume, and mass transfer area coefficient in peritoneal dialysis.* **Keshaviah P, Emerson PF, Vonesh EF, Brandes JC.** 1994 Apr, *J Am Soc Nephrol.* , págs. 4(10):1820-6.

166. *Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C.* **Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP.** 2006 May, *Cancer Chemother Pharmacol.* , págs. 57(5):703-8. Epub 2005 Aug 11.

167. *Measurements of peritoneal surface area in man and rat.* **Rubin J, Clawson M, Planch A, Jones Q.** 1988 May, *Am J Med Sci.*, págs. 295(5):453-8.

-
168. *Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients.* **Rossi CR, Deraco M, De Simone M, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, Cavaliere F, Kusamura S, Gronchi A, Lise M.** 2004 May 1, *Cancer*, págs. 100(9):1943-50.
169. *Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy (HIPEC).* **Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Oliva GD, Laterza B, Deraco M.** 2007 Oct, *Ann Surg Oncol.*, págs. 14(10):2790-7.
170. *Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for digestive cancers with peritoneal carcinomatosis.* **Gilly FN, Carry PY, Sayag AC, Brachet A, Panteix G, Salle B, Bienvenu J, Burgard G, Guibert B, Banssillon V, et al.** 1994 Apr, *Hepatogastroenterology.* , págs. 41(2):124-9.
171. *Safety and efficacy of bidirectional chemotherapy for treatment of patients with peritoneal dissemination from gastric cancer: Selection for cytoreductive surgery.* **Yonemura Y, Endou Y, Shinbo M, Sasaki T, Hirano M, Mizumoto A, Matsuda T, Takao N, Ichinose M, Mizuno M, Miura M, Ikeda M, Ikeda S, Nakajima G, Yonemura J, Yuuba T, Masuda S, Kimura H, Matsuki N.** 2009 Sep 15, *J Surg Oncol.* , págs. 100(4):311-6.
172. *Experimental study of the effect of preoperative 5-fluorouracil on the integrity of colonic anastomoses.* **Kuzu MA, Köksoy C, Kale T, Demirpençe E, Renda N.** 1998 Feb, *Br J Surg.* , págs. 85(2):236-9.
173. *Effects of intraperitoneal chemotherapy on anastomotic healing in the rat.* **Fumagalli U, Trabucchi E, Soligo M, Rosati R, Rebuffat C, Tonelli C, Montorsi M.** 1991 Jan, *J Surg Res.*, págs. 50(1):82-7.
174. *Influence of local hyperthermia on the healing of small intestinal anastomoses in the rat.* **Shimizu T, Maeta M, Koga S.** 1991 Jan., *Br J Surg.* , págs. 78(1):57-9.
175. *Reproducibility of tumor measurements in ovarian cancer: a study of interobserver variability.* **Préfontaine M, Gelfand AT, Donovan JT, Powell JL.** 1994 Oct, *Gynecol Oncol.*, págs. 55(1):87-90.
176. *The effect of measuring error on the results of therapeutic trials in advanced cancer.* **Moertel CG, Hanley JA.** 1976 Jul, *Cancer*, págs. 38(1):388-94.
177. *The myth of measurable disease in ovarian cancer.* **M., Markman.** 2003 Aug 15, *J Clin Oncol.*, págs. 21(16):3013-5.
178. *Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from nongynecological cancer.* **Blair SL, Chu DZ, Schwarz RE.** 2001 Sep, *Ann Surg Oncol.* , págs. 8(8):632-7.

-
179. *Recurrent intraabdominal cancer with intestinal obstruction.* **Averbach AM, Sugarbaker PH.** 1995 Apr-Jun, *Int Surg.* , págs. 80(2):141-6.
180. *Pseudomyxoma peritonei. Long-term patient survival with an aggressive regional approach.* **Gough DB, Donohue JH, Schutt AJ, Gonchoroff N, Goellner JR, Wilson TO, Naessens JM, O'Brien PC, van Heerden JA.** 1994 Feb, *Ann Surg.*, págs. 219(2):112-9.
181. *Health-related quality of life and cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **McQuellon R, Duckworth KE.** 2009 May-Jun, *Curr Probl Cancer.*, págs. 33(3):203-18.
182. *Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis.* **McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, Russell GB, Lehman AB, Rambo TD.** 2001 Feb, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 27(1):65-73.
183. *Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.* **McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, Levine EA.** 2003 Mar, *Ann Surg Oncol.*, págs. 10(2):155-62.
184. *Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis.* **McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH, Levine EA.** 2007 Mar, *Ann Surg Oncol.* , págs. 14(3):1105-13.
185. *Quality of life and nutritional assessment in peritoneal surface malignancy (PSM): recommendations for care.* **McQuellon R, Gavazzi C, Piso P, Swain D, Levine E.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.* , págs. 98(4):300-5.
186. *Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P.** 2005 Feb, *Eur J Surg Oncol.*, págs. 31(1):53-8.
187. *Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis.* **Elias DM, Sideris L.** 2003 Jul, *Surg Oncol Clin N Am.* , págs. 12(3):755-69, xiv.
188. *Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis.* **Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P.** 2008 Feb, *Ann Surg Oncol.* , págs. 15(2):535-41.

-
189. *Incidence, risk factors, and impact of severe neutropenia after hyperthermic intraperitoneal mitomycin C.* **Lambert LA, Armstrong TS, Lee JJ, Liu S, Katz MH, Eng C, Wolff RA, Tortorice ML, Tansey P, Gonzalez-Moreno S, Lambert DH, Mansfield PF.** 2009 Aug, *Ann Surg Oncol.*, págs. 16(8):2181-7.
190. *8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer.* **Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H.** 2008 Sep, *Ann Surg Oncol.* , págs. 15(9):2426-32.
191. *Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present, and future.* **Nissan A, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P.** 2009 Sep 15, *J Surg Oncol.* , págs. 100(4):335-44.
192. *New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome?* **PH, Sugarbaker.** 2006 Jan, *Lancet Oncol.* , págs. 7(1):69-76.
193. *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study.* **Elias D, Gilly F, Boutitie F, Quenet F, Bereder JM, Mansvelt B, Lorimier G, Dubè P, Glehen O.** 2010 Jan 1, *J Clin Oncol.* , págs. 28(1):63-8.
194. *Breast cancer: presentation and intervention in women with gastrointestinal metastasis and carcinomatosis.* **McLemore EC, Pockaj BA, Reynolds C, Gray RJ, Hernandez JL, Grant CS, Donohue JH.** 2005 Nov, *Ann Surg Oncol.* , págs. 12(11):886-94.
195. *Metastatic breast cancer to the gastrointestinal tract: a case series and review of the literature.* **Nazareno J, Taves D, Preiksaitis HG.** 2006 Oct 14, *World J Gastroenterol.* , págs. 12(38):6219-24. Review.
196. *Metastatic breast cancer presenting as linitis plastica of the stomach.* **Whitty LA, Crawford DL, Woodland JH, Patel JC, Nattier B, Thomas CR Jr.** 2005, *Gastric Cancer.*, págs. 8(3):193-7.
197. *Rationale for an intraperitoneal gemcitabine chemotherapy treatment for patients with resected pancreatic cancer.* **Kamath A, Yoo D, Stuart OA, Bijelic L, Sugarbaker PH.** 2009 Jun, *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* , págs. 4(2):174-9.
198. *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer.* **Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F.** 2002 Dec, *Br J Surg.* , págs. 89(12):1545-50.
199. *Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy.* **Brodsky JT, Cohen AM.** 1991, *Dis Colon Rectum.*, págs. 34:723-8.
200. *Recurrence following curative resection for gastric carcinoma.* **Yoo CH, Noh SH, Shin DW, Choi SH, Min JS.** 2000 Feb, *Br J Surg.* , págs. 87(2):236-42.

-
201. *Cancer of Ovary*. **Cannistra, SA**. 2004 Dec 9, N Engl J Med., págs. 351(24):2519-29.
202. *The if and when of surgical debulking for ovarian carcinoma*. **T, Thigpen**. 2004 Dec 9, N Engl J Med., págs. 351(24):2544-6.
203. *Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for neoplasms with peritoneal dissemination: the time has come*. **S., González-Moreno**. 2005 Dec, Cir Esp. , págs. 78(6):341-3.
204. *Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis*. **van Leeuwen BL, Graf W, Pahlman L, Mahteme H**. 2008 Mar, Ann Surg Oncol. 2, págs. 15(3):745-53.
205. *Treatments and outcomes of peritoneal surface tumors through a centralized national service (United kingdom)*. **Rout S, Renehan AG, Parkinson MF, Saunders MP, Fulford PE, Wilson MS, O'Dwyer ST**. 2009 Oct, Dis Colon Rectum. , págs. 52(10):1705-14.
206. *Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma*. **Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH**. 2006 Aug 20, J Clin Oncol. , págs. 24(24):4011-9.
207. *Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience*. **Yan TD, Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Elias D, Glehen O, Gilly FN, Levine EA, Shen P, Mohamed F, Moran BJ, Morris DL, Chua TC, Piso P, Sugarbaker PH**. 2009 Dec 20, J Clin Oncol. , págs. 27(36):6237-42.
208. *Intraperitoneal therapy for peritoneal tumors: biophysics and clinical evidence*. **Ceelen WP, Flessner MF**. 2010 [Epub ahead of print], Nat Rev Clin Oncol. . [Epub ahead of print], págs. [Epub ahead of print].
209. *Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms*. **Yan TD, Links M, Xu ZY, Kam PC, Glenn D, Morris DL**. 2006 Oct, Br J Surg. , págs. 93(10):1270-6.
210. *Peritoneal pseudomyxoma: results of a systematic policy of complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. **Elias D, Honoré C, Ciuchendéa R, Billard V, Raynard B, Lo Dico R, Dromain C, Duvillard P, Goéré D**. 2008 Sep, Br J Surg. , págs. 95(9):1164-71.
211. *Morbidity, toxicity, and mortality classification systems in the local regional treatment of peritoneal surface malignancy*. **Younan R, Kusamura S, Baratti D, Cloutier AS, Deraco M**. 2008 Sep 15, J Surg Oncol. , págs. 98(4):253-7. Review.

-
212. *Effects of exogenous recombinant human granulocyte colony-stimulating factor (filgrastim, rhG-CSF) on neutrophils of critically ill patients with systemic inflammatory response syndrome depend on endogenous G-CSF plasma concentrations on admission.* **Weiss M, Voglic S, Harms-Schirra B, Lorenz I, Lasch B, Dumon K, Gross-Weege W, Schneider EM.** 2003 Jun, *Intensive Care Med.* , págs. 29(6):904-14.
213. *Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment.* **Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S, Zhao J, Morris DL.** 2010 Jan, *Ann Surg.*, págs. 251(1):101-6.
214. *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.* **Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL.** 2009 Jun, *Ann Surg.*, págs. 249(6):900-7. Review.
215. *Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures.* **Glehen O, Osinsky D, Cotte E, Kwiatkowski F, Freyer G, Isaac S, Trillet-Lenoir V, Sayag-Beaujard AC, François Y, Vignal J, Gilly FN.** 2003 Oct, *Ann Surg Oncol.* , págs. 10(8):863-9.
216. *Total pancreatectomy for pancreatic adenocarcinoma: evaluation of morbidity and long-term survival.* **Reddy S, Wolfgang CL, Cameron JL, Eckhauser F, Choti MA, Schulick RD, Edil BH, Pawlik TM.** 2009 Aug, *Ann Surg.*, págs. 250(2):282-7.
217. *One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies.* **Cameron JL, Riall TS, Coleman J, Belcher KA.** 2006 Jul, *Ann Surg.*, págs. 244(1):10-5.
218. *Transthoracic versus transhiatal esophagectomy: a prospective study of 945 patients.* **Rentz J, Bull D, Harpole D, Bailey S, Neumayer L, Pappas T, Krasnicka B, Henderson W, Daley J, Khuri S.** 2003 May, *J Thorac Cardiovasc Surg.*, págs. 125(5):1114-20.
219. *Reducing hospital morbidity and mortality following esophagectomy.* **Atkins BZ, Shah AS, Hutcheson KA, Mangum JH, Pappas TN, Harpole DH Jr, D'Amico TA.** 2004 Oct, *Ann Thorac Surg.* , págs. 78(4):1170-6.
220. *Histologic tumor type is an independent prognostic parameter in esophageal cancer: lessons from more than 1,000 consecutive resections at a single center in the Western world.* **Siewert JR, Stein HJ, Feith M, Bruecher BL, Bartels H, Fink U.** 2001 September, *Ann Surg.*, págs. 234(3): 360–369.
221. *Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion.* **Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N.** 2005 Mar, *Br J Surg.* , págs. 92(3):370-5.
222. *Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal*

chemotherapy. **Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, Steves MA, Sugarbaker PH.** 1996 Jun 15, *Cancer.*, págs. 77(12):2622-9.

223. *Morbidity and mortality of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as adjuvant therapy for gastric cancer.* **Yu W, Whang I, Averbach A, Chang D, Sugarbaker PH.** 1998 Nov, *Am Surg.* , págs. 64(11):1104-8.

224. *Third look surgery and beyond for appendiceal malignancy with peritoneal dissemination.* **Mohamed F, Chang D, Sugarbaker PH.** 2003 May, *J Surg Oncol.* , págs. 83(1):5-12.

225. *New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome?* **PH., Sugarbaker.** 2006 Jan, *Lancet Oncol.* , págs. 7(1):69-76.

226. *A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei.* **Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH.** 2007 Feb, *Ann Surg Oncol.* , págs. 14(2):484-92.

227. *Critical assessment of preoperative and operative risk factors for complications after iterative peritonectomy procedures.* **Saxena A, Yan TD, Morris DL.** 2009 Jul 15. , *Eur J Surg Oncol.* , pág. Epub ahead of print.

228. *Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: analysis of prognostic factors in 98 patients.* **Esquivel J, Sugarbaker PH.** 2001 Aug, *Ann Surg.* , págs. 234(2):198-205.

229. *Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastases.* **Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, Hay JM, Flamant Y, Msika S.** 2007 Apr, *Ann Surg.* , págs. 245(4):597-603.

230. *Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms.* **Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH.** 2007 Aug, *Ann Surg Oncol.* , págs. 14(8):2289-99.

231. *Treatment failure following complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from colorectal or appendiceal mucinous neoplasms.* **Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.* , págs. 98(4):295-9.

232. *Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognostic features.* **Portilla AG, Sugarbaker PH, Chang D.** 1999 Jan, *World J Surg.*, págs. 23(1):23-9.

233. *The Second Procedure Combining Complete Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Chemotherapy for Isolated Peritoneal Recurrence: Postoperative Course and Long-Term Outcome.* **Brouquet A, Goéré D, Lefèvre JH, Bonnet S, Dumont F, Raynard B, Elias D.** 2009 Jul 21. , *Ann Surg Oncol.* , pág. [Epub ahead of print].

-
234. *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study.* **Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, François Y, Vignal J, Gilly FN.** 2000 Jan, *Cancer*. 2000 Jan 15;88(2):358-63., págs. Jan 15;88(2):358-63.
235. *Pharmacokinetics and pharmacodynamics of perioperative cancer chemotherapy in peritoneal surface malignancy.* **Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH.** 2009 May-Jun, *Cancer J.*, pp. 15(3):216-24.
236. *The greater omentum. Anatomy, embryology, and surgical applications.* **D., Liebermann-Meffert.** 2000 Feb, *Surg Clin North Am.*, págs. 80(1):275-93, xii. Review.
237. *Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role.* **Sugarbaker, PH.** 1999 Dec, *Langenbecks Arch Surg.*, págs. 384(6):576-87.
238. *Technical aspects of cytoreductive surgery.* **Kusamura S, O'Dwyer ST, Baratti D, Younan R, Deraco M.** 2008 Sep 15, *J Surg Oncol.* , págs. 98(4):232-6.
239. *Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease.* **Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FA.** 2007 Nov, *Br J Surg.* , págs. 94(11):1408-14.
240. *Laparoscopic staging of peritoneal surface malignancies.* **Valle M, Garofalo A.** 2006 Aug, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 32(6):625-7. .
241. *Laparoscopy in the management of peritoneal carcinomatosis.* **Valle M, Garofalo A.** 2006 Aug, *Eur J Surg Oncol.* , págs. 32(6):625-7.
242. *Cytoreductive surgery with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of pseudomyxoma peritonei: a prospective study.* **Loungnarath R, Causeret S, Bossard N, Faheez M, Sayag-Beaujard AC, Brigand C, Gilly F, Glehen O.** 2005 Jul, *Dis Colon Rectum.* , págs. 48(7):1372-9.
243. *Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei.* **Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, van Slooten GW, van Coevorden F, Zoetmulder FA.** 2001 Mar, *Br J Surg.* , págs. 88(3):458-63.
244. *Decision-making and technical factors account for the learning curve in complex surgery.* **Moran, BJ.** 2006 Dec, *J Public Health (Oxf).*, págs. 28(4):375-8.
245. <https://webapps.ctep.nci.nih.gov/webobjs/ctc/webhelp/welcome> .
246. *Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy--a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center.* **Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V, Morris DL.** 2007 Aug, *Ann Surg Oncol.* , págs. 14(8):2270-80. .

-
247. *Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin.* **Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly FN.** 2004 Jun, Br J Surg. , págs. 91(6):747-54.
248. *New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome?* **PH, Sugarbaker.** 2006 Jan, Lancet Oncol. , págs. 7(1):69-76.
249. *Drugs, carrier solutions and temperature in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* **Kusamura S, Dominique E, Baratti D, Younan R, Deraco M.** 2008 Sep 15, J Surg Oncol. , págs. 98(4):247-52.
250. *It's what the surgeon doesn't see that kills the patient.* **Sugarbaker, PH.** Vol 67. N 1. 2000, J Nippon Med Sch, págs. 5-8.
251. *Impact of the Peritoneal Surface Disease Severity Score on Survival in Patients with Colorectal Cancer Peritoneal Carcinomatosis Undergoing Complete Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy.* **Chua TC, Morris DL, Esquivel J.** Epub ahead of print, Ann Surg Oncol., págs. Ann Surg Oncol. 2009 Dec 22.
252. **Elias D, Goere D, Blot F,**
253. *Sitilo experience on peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: clinical prognostic features.* **Cavaliere F, Perri P, Rossi CR, Pilati PL, De Simone M, Vaira M, Deraco M, Aloe S, Di Filippo S, Di Filippo F.** 2003 Dec, J Exp Clin Cancer Res., págs. 29-33.