

## **Implantación en Mallorca de un programa de Tratamiento multimodal de la Carcinomatosis Peritoneal mediante Quimioterapia Sistémica, Cirugía Citorreductora y Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC)**

Developing a multimodal management of peritoneal carcinomatosis, by applying systemic chemotherapy, Citorreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) in Mallorca

Rafael Morales Soriano, José Francisco Noguera, Antonio Arrivi García-Ramos

Hospital Son Llàtzer. Palma de Mallorca

### **Resumen**

*Introducción:* Las investigaciones de Sugarbaker et al demostraron desde principios de los 90 que muchos tumores de origen colorrectal y apendicular con extensión peritoneal pueden permanecer limitados al abdomen durante períodos relativamente largos antes de desarrollar metástasis a distancia. Con ello, la carcinomatosis peritoneal pasó de considerarse desde una perspectiva sistémica y prácticamente terminal a concebirse como una enfermedad loco-regional, susceptible de rescate quirúrgico y oncológico, con un aumento de la supervivencia. Los estudios experimentales de la cirugía citorreductora radical asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica ofrecen mejores resultados en términos de supervivencia a largo plazo y de calidad de vida que los tratamientos convencionales.

El tratamiento actual de la carcinomatosis peritoneal es multimodal, con tres líneas de acción: 1. Quimioterapia intravenosa preoperatoria de inducción; 2. Cirugía citorreductora y peritonectomía, y 3. Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Su base científica se fundamenta en el sinergismo entre la hipertermia y varios quimioterápicos (Mitomicina-C, Cisplatino, Oxaliplatino, etc), en la citotoxicidad directa del calor sobre las células tumorales y en las ventajas farmacocinéticas de la quimioterapia administrada por vía intraperitoneal.

*Metodología:* Objetivos del Programa: 1. Desarrollo del Protocolo de tratamiento multimodal oncológico y quirúrgico. 2. Formación continuada del grupo de trabajo multidisciplinario. 3. Formación continuada en el manejo de la técnica de perfusión de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. 4. Aplicación de un protocolo de seguridad laboral. 5. Definición de indicadores de resultados. 6. Diseño de base de datos informatizada para explotación de resultados. 7. Seguimiento y registro de morbilidad y mortalidad. 8. Seguimiento y análisis de supervivencia a medio y largo plazo. Evaluación clínica preoperatoria y estudio de extensión tumoral. 1. Indicaciones clínicas. Tipos de tumores. 2. Selección de pacientes. Criterios de inclusión y de exclusión. 3. Evaluación oncológica preoperatoria. 4. Evaluación radiológica preoperatoria. 5. Algoritmo de actuación. 6. Seguimiento de pacientes. 7. Seguridad laboral.

*Resultados:* Hace cinco años se puso en marcha en el Hospital Son Llàtzer el programa completo de cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. Se han intervenido 46 pacientes (40 mujeres y 6 hombres), con una edad media de 58.3 años (47-73 años). De los 46 pacientes, 30 lo eran con cáncer de ovario, y en ellos se realizó cirugía citorreductora seguida de quimioterapia sistémica sin aplicación de quimioterapia intraperitoneal. El programa de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal se compone de 17 pacientes en los que se realizaron un total de 20 procedimientos. El origen del tumor fue colorrectal en 11 casos, apendicular en 4 casos, gástrico en un caso y un mesotelioma peritoneal multiquisítico difuso. En 9 casos se realizó quimioterapia intraperitoneal normotérmica y en 11 casos quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). La mortalidad perioperatoria fue de un 4.3% (tres pacientes). El índice de reseabilidad tumoral fue de un 90.9%. En 17 casos (85%), se pudo conseguir una resección completa (CC-0). La morbilidad global fue de un 40%, siendo la complicación más frecuente la infección de catéter central. Fueron reintervenidos tres pacientes (hemorragia, fístula duodenal e isquemia mesentérica segmentaria). La duración media de la intervención fue de 6.5 horas y la estancia media de 18.2 días. La supervivencia media de los pacientes con diseminación peritoneal de origen colorrectal y apendicular ha sido de 27 y 31 meses respectivamente. La supervivencia global de los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal al año, dos y tres años fue del 71%, 60% y 50% respectivamente.

*Conclusiones:* a) La aplicación de un tratamiento multidisciplinar y multimodal puede mejorar de forma significativa la supervivencia en un grupo específico de pacientes con carcinomatosis peritoneal; b) Este tratamiento es costoso y complejo y supone una importante carga de trabajo para los profesionales y las instituciones, por lo que es esencial aplicar criterios rigurosos de selección de pacientes, fundamentados en la experiencia y en la evaluación por equipos multidisciplinares. Es esencial el diagnóstico precoz, el tratamiento de las complicaciones, el seguimiento de los pacientes y la evaluación continua de los resultados de morbilidad y supervivencia. c) los estudios randomizados en curso aportarán previsiblemente más evidencia sobre el beneficio de este tratamiento y establecerán las líneas para mejorar los resultados.

*Palabras Clave:* Carcinomatosis Peritoneal, Citorreducción quirúrgica, quimioterapia intraperitoneal, HIPEC

## Abstract

*Introduction:* Research promoted since the early nineties by Sugarbaker et al in Washington, have demonstrated that many tumors of colorectal and appendiceal origin with peritoneal extension, may remain limited to the abdomen during relatively long periods before developing distant metastases. These findings have radically altered the consideration of peritoneal carcinomatosis from a systemic and almost terminal state, to a loco-regional disease, with possibility of surgical and oncological rescue, and thus, increasing the survival. The results of experimental studies of radical cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, have demonstrated better results in terms of long-term survival and quality of life than conventional treatments.

The rationale for the current treatment of peritoneal carcinomatosis is organized around a multimodal treatment with three courses of action: 1. Preoperative intravenous induction chemotherapy, 2. Cytoreductive surgery and peritonectomy, and 3. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). The scientific basis of this multimodal treatment is based on the synergism between the hyperthermia and several cytostatic agents (mitomycin-C, cisplatin, oxaliplatin, etc.), the direct heat cytotoxicity on tumor cells, and the pharmacokinetic advantages of chemotherapy administered intraperitoneally.

*Methodology:* Program Objectives were the following: 1. Development of Multimodal surgical and oncologic treatment protocol; 2. Continuing education of the multidisciplinary group; 3. Ongoing training in the hyperthermic intraperitoneal perfusion chemotherapy; 4. Application of a Work Safety Protocol; 5. Definition of indicators; 6. Design of database for exploitation of results; 7. Monitoring of morbidity and mortality, and 8. Monitoring and analysis of survival. Clinical evaluation and preoperative tumor extension study. 1. Clinical Indications. Types of tumors; 2. Patient selection. Inclusion and exclusion criteria; 3. Preoperative Evaluation Oncology; 4. Preoperative radiological evaluation; 5. Clinical pathway algorithm; 6. Patients follow-up, and 7. Laboral safety.

*Results:* Five years ago, we started cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in the Hospital Son Llàtzer. 46 patients were operated (40 women and 6 men) with a mean age of 58.3 years (47-73 years). Of these 46 patients, 30 were patients with ovarian cancer, and underwent cytoreductive surgery followed by chemotherapy without applying systemic intraperitoneal chemotherapy. The program consisted of 17 patients who underwent a total of 20 procedures. The origin of the tumor was colorectal in 11 cases, appendiceal in 4 cases, gastric in 1 case, and one case with a diffuse multicystic peritoneal mesothelioma. The intraperitoneally chemotherapy administered was normothermic in 9 patients, and hyperthermic (HIPEC) in 11 cases. The perioperative mortality was 4.3% (three patients). The resectability index was 90.9%. In 17 cases (85%) it was possible to get a complete resection (CC-0). Overall morbidity was 40%. The most frequent complication was central catheter infection. Three patients required reoperation (postoperative bleeding, duodenal fistula, and segmental mesenteric ischemia). The mean operative duration was 6.5 hours. The average stay was 18.2 days. The median survival of patients with peritoneal dissemination of appendiceal and colorectal origin was 27 and 31 months respectively. Overall survival of patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin was at one, two, and three years 71%, 60% and 50% respectively.

**Conclusions:** a) The application of a multidisciplinary and multimodal treatment can significantly improve survival in a specific group of patients with peritoneal carcinomatosis. b) This treatment is expensive, complex and represents a significant workload for professionals and institutions, so it is essential to apply strict criteria for patient selection, based on experience and the evaluation by multidisciplinary teams. Similarly, it is essential to achieve an early diagnosis, treatment of complications, patient monitoring, and continuous evaluation of morbidity outcomes and survival. c) Randomized studies currently underway will provide more evidence on the expected benefit of this treatment, and establish lines to improve results.

**Key Words:** Peritoneal carcinomatosis, Citorreductive surgery, Hiperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC).

### Correspondencia

Rafael Morales Soriano  
Hospital Son Llátzer. Servicio de Cirugía.  
TF: 607.26.96.33 · 871.20.21.34  
(Secretaría de Cirugía. Hospital Son Llátzer)  
e-mail: rafa.morales@telefonica.net

### Introducción

En los últimos años, gracias a la aparición de nuevos agentes citostáticos y biológicos, se ha conseguido aumentar la supervivencia y ampliar las indicaciones de rescate quirúrgico para pacientes con cáncer colorrectal avanzado por diseminación hepática e incluso pulmonar. Estos avances han permitido desarrollar nuevos protocolos de tratamiento neoadyuvante, así como técnicas radiológicas y quirúrgicas, que han conseguido aumentar de forma significativa la supervivencia a largo plazo de estos pacientes. Desafortunadamente, hasta fechas recientes, no había sido posible trasladar estos avances al tratamiento de los pacientes con carcinomatosis peritoneal. Sin embargo, en la última década se ha desarrollado un protocolo de tratamiento multimodal que incluye la cirugía citorreductora, la quimioterapia intraperitoneal y la quimioterapia sistémica, y que aplicado a un grupo seleccionado de pacientes, ha duplicado los resultados de supervivencia conseguidos con los esquemas clásicos de cirugía paliativa y quimioterapia sistémica.

El presente trabajo pretende difundir entre la comunidad científica este tratamiento multimodal en pacientes con carcinomatosis peritoneal, y presentar los resultados obtenidos en nuestro centro hospitalario tras la puesta en marcha de este programa combinado de cirugía y quimioterapia cinco años atrás.

### *Tratamiento Convencional de la Carcinomatosis Peritoneal*

La carcinomatosis peritoneal se desarrolla en aproximadamente el 10 % de los pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal, y es la forma de recurrencia tumoral en más del 25% de los pacientes. Si bien en el momento de confirmar su presencia se asocia frecuentemente con progresión tumoral en otras localizaciones (hígado, pulmón, etc), en aproximadamente un 30% de los pacientes la diseminación peritoneal ocurre de forma aislada<sup>1</sup>. Su progresión se realiza de forma lenta y asintomática y, a diferencia de la diseminación ganglionar y hepática, su aparición ha sido considerada hasta hace poco tiempo un estadio prácticamente terminal debido a su baja supervivencia, por lo que la cirugía se ha limitado al tratamiento de las complicaciones, tales como la obstrucción intestinal, perforación o hemorragia, sin extirpar los implantes tumorales. Tras la cirugía, el tratamiento estándar de la carcinomatosis peritoneal de los tumores digestivos ha sido la quimioterapia intravenosa, con una supervivencia global estimada de unos 6 meses. Este tratamiento se ha demostrado claramente poco efectivo debido a la baja penetración de los citostáticos por vía intravenosa en la cavidad peritoneal, y a su limitada actividad contra el tumor primario. Con este tratamiento sistémico se han conseguido supervivencias medias de 5.2 meses para pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal y con tasas de mortalidad a los 5 años del 100% debido a progresión de la enfermedad.

En el estudio de Sadeghi en el año 2000<sup>2</sup>, en el que se incluyeron 370 pacientes con carcinomatosis peritoneal por tumores no ginecológicos, se estableció una supervivencia media global de 3.1 meses, de 5.2 meses para los tumores colorrectales, de 3.1 meses en tumores gástricos, de 3 meses en los tumores de origen pancreático, y de 1.5 meses en los tumores de origen desconocido).

### ***Nuevas Estrategias en el Tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal***

Investigaciones promovidas desde principios de los años noventa por Sugarbaker et al en Washington<sup>3,4</sup>, han permitido demostrar que muchos tumores de origen colorrectal y apendicular con extensión peritoneal pueden permanecer limitados al abdomen durante períodos relativamente largos antes de desarrollar metástasis a distancia. Estos hallazgos son de suma importancia ya que han modificado radicalmente la consideración de la carcinomatosis peritoneal desde una perspectiva sistémica y prácticamente terminal, a una concepción de enfermedad loco-regional, con posibilidades de rescate tanto quirúrgico y oncológico, y con un aumento significativo de la supervivencia<sup>5,6,7</sup>. Los resultados de los estudios experimentales de la cirugía citorreductora radical asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, junto a las publicaciones y comunicaciones de mejores resultados en términos de supervivencia a largo plazo, y de calidad de vida que los tratamientos convencionales, ha motivado un enorme interés en muchos centros dentro y fuera de nuestro país<sup>3,4</sup>.

La base racional del tratamiento actual de la carcinomatosis peritoneal se organiza en torno a un tratamiento multimodal con 3 líneas de acción: 1. Quimioterapia Intravenosa Preoperatoria de inducción; 2. Cirugía Citorreductora y Peritonectomía, y 3. Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica.

La base científica de este tratamiento multimodal se fundamenta en el sinergismo entre la hipertermia y varios quimioterápicos (Mitomicina-C, Cisplatino, Oxaliplatino, etc), en la citotoxicidad directa del calor sobre las células tumorales y en las ventajas farmacocinéticas de la quimioterapia administrada por vía intraperitoneal.

### ***Quimioterapia Intravenosa Preoperatoria***

Reducción de la masa tumoral antes de la cirugía. La asociación de una quimioterapia de inducción pretende disminuir en lo posible el volumen tumoral, y

preparar al paciente para intentar conseguir una resección macroscópica completa del tumor principal y de todos los implantes peritoneales.

### ***Cirugía Citorreductora – Peritonectomía (Reducción tumoral macroscópica)***

Se fundamenta en la extirpación de todo el volumen tumoral macroscópico dentro del abdomen mediante la eliminación de los diferentes implantes tumorales, peritonectomía y resección de los órganos afectados. Se pretende de esta forma realizar una extirpación completa de todo el tumor visible. Un elemento clave del proceso es la selección de los pacientes basado en la estimación preoperatoria del volumen de tumor intraabdominal, ya que se considera que la extirpación completa del tumor es uno de los factores pronóstico más importante. Mediante la aplicación de índices cuantitativos preoperatorios determinados por TAC (Índice de Carcinomatosis Peritoneal: ICP) se puede evaluar razonablemente la idoneidad de la indicación quirúrgica. Un índice de carcinomatosis peritoneal bajo significa una carcinomatosis limitada, y predice una citorreducción completa, lo que a su vez se asocia con una mayor supervivencia a largo plazo. En un Estudio de Elías y col, la supervivencia a los 5 años fue de un 50% para los pacientes con ICP de 6 puntos, del 27% para los pacientes con ICP entre 7 y 19 puntos, y de menos del 10% para los pacientes con ICP de más de 20. Igualmente, se considera que los pacientes con un índice por encima de 20, tienen pocas posibilidades de conseguir una citorreducción completa por lo que, en general, no se aconseja su inclusión en el programa, salvo que se trate de tumores de origen apendicular en los que el pronóstico es mejor debido a un comportamiento menos agresivo de la neoplasia, o se trate de pacientes muy jóvenes. Existe evidencia experimental de que las células tumorales se adhieren preferentemente a las superficies de las adherencias formadas tras las cirugías previas. Por ello, es de especial importancia realizar una liberación adherencial completa de toda la cavidad abdominal. La fase de la cirugía citorreductora consiste en la resección visceral de los órganos afectados, la extirpación de los nódulos tumorales, y en diferentes peritonectomías (peritonectomía diafragmática, parietal, pélvica o mesentérica), en función de la localización de los implantes tumorales. A pesar de que en ocasiones las resecciones son laboriosas y pueden requerir entre 6 y 10 horas de intervención, hay un consenso sobre la idoneidad de realizar resecciones con intento de preservación de la función del órgano, según la cual sólo sean extirpados aquellos tejidos con tumor visi-

ble<sup>8,9,10</sup> (Figura 1,2,3 y 4). Una vez finalizada la extirpación de todos los implantes tumorales, se clasifica la intervención según el grado de citorreducción quirúrgico conseguido mediante la escala "Completeness of Cytoreduction Score" (CC) 11 (Figura-5).

**Quimioterapia Intraperitoneal / Hipertérmica. (Reducción tumoral microscópica)**

Una vez eliminadas las masas tumorales, resulta imposible asegurar que se haya eliminado toda la enfermedad microscópica.

De hecho, la rápida recurrencia intraperitoneal postoperatoria de la enfermedad, y la escasa supervivencia de los pacientes con carcinomatosis peritoneal, demuestran que tras la cirugía citorreductora persisten células tumorales en el peritoneo, por lo que se recurre a la acción local de la quimioterapia intraperitoneal. Este planteamiento surgió tras la demostración de que en aproximadamente un 15% de los pacientes, la progresión o recurrencia peritoneal quedaba localizada por la barrera peritoneal en ese com-

partimento durante un tiempo limitado antes de diseminarse de forma sistémica. A partir de estudios en laboratorio se pudo establecer que determinados agentes citostáticos administrados por vía intraperitoneal, presentaban varias ventajas en relación a la administración sistémica intravenosa. En primer lugar, al tener un elevado peso molecular mantenían una alta concentración en el líquido peritoneal, consiguiendo de esta forma un efecto local sobre las células tumorales e implantes menores de 2 mm (Figura - 6).

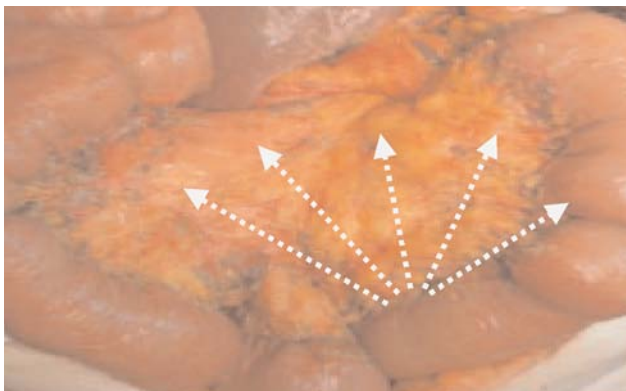


Figura 4: Imagen después de efectuar la peritonectomía del mesenterio

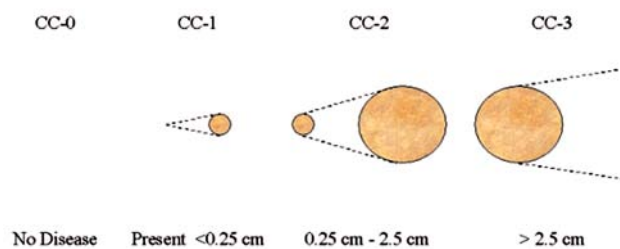


Figura - 5: Escala del grado de citorreducción conseguida con la cirugía.

- CC-0: Ausencia de enfermedad residual tumoral.
- CC-1: Enfermedad tumoral residual menor de 2.5 mm.
- CC-2: Enfermedad tumoral residual entre 2.5 mm y 2.5 cm.
- CC-3: Enfermedad tumoral residual mayor de 2.5 cm.

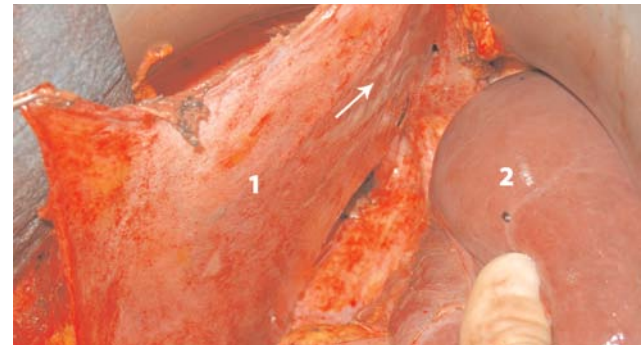


Figura 1 : Peritonectomía Diafragmática derecha por implantes de adenocarcinoma de Ovario. 1. Peritoneo diafragmático derecho con implantes tumorales (‡). 2. Lóbulo hepático derecho rechazado

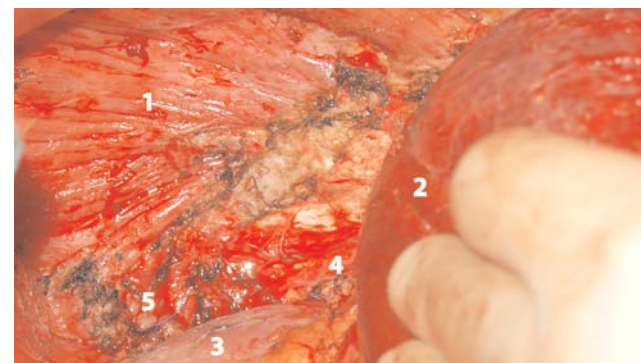


Figura 2 : Peritonectomía diafragmática derecha completada. 1. Diafragma. 2. Lóbulo hepático derecho rechazado. 3. Riñón derecho. 4. Glándula suprarrenal derecha. 5. Reparación tras resección de fragmento de diafragma

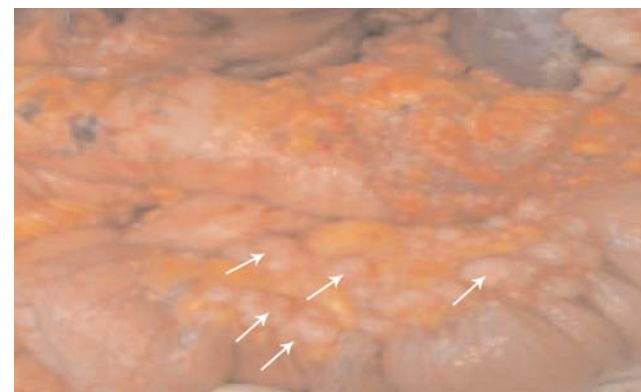


Figura 3: Implantes tumorales múltiples en el mesenterio

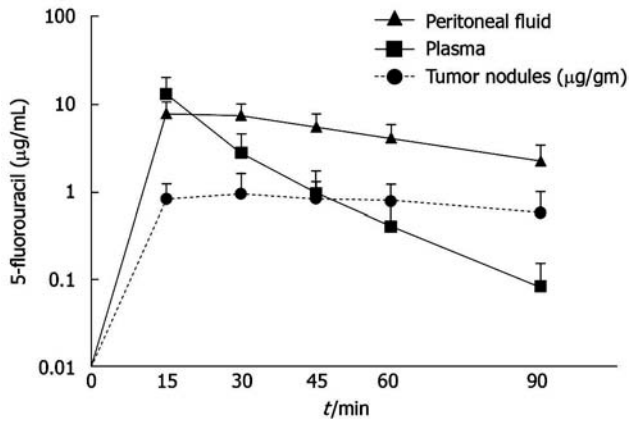


Figura 6

En segundo lugar, al actuar de forma local, los efectos secundarios de los fármacos eran menores.

Es esencial que la cirugía extirpe todos aquellos nódulos mayores de 1-2 mm, ya que la quimioterapia intraperitoneal sólo puede penetrar los tejidos entre 1 y 2 mm de profundidad.

### Hipertermia

La aplicación de calor (hipertermia), tiene por sí misma un efecto citotóxico debido a las alteraciones que produce en la reparación del ADN celular, la desnaturalización de las proteínas, la inducción de la apoptosis, y la inhibición de la angiogénesis. Además, la hipertermia asociada a la quimioterapia intraperitoneal ha demostrado in vitro, y posteriormente en vivo, un sinergismo con los citostáticos empleando consiguiendo una mayor citotoxicidad local en las células, y una mayor penetración en los tejidos. Este sinergismo se produce a partir de los 39°C, y es mayor a medida que aumenta la temperatura hasta llegar a los 43°C, temperatura por encima de la cual desaparece el sinergismo y surgen lesiones tisulares directamente relacionadas con la aplicación del calor<sup>12</sup>. Estudios comparativos entre la aplicación de la hipertermia y la aplicación de citostáticos sin calor en la cavidad peritoneal, han demostrado una mejor tolerancia y una mayor capacidad de eliminar los implantes tumorales menores de 1 mm mediante el método hipertérmico<sup>13</sup>.

La aplicación de una asociación de citostáticos mediante la instilación dentro del abdomen de una solución calentada a 40-43° C durante un tiempo variable dependiendo del tipo de fármaco (entre 30 y

60 minutos), pretende controlar en lo posible el crecimiento de estas células tumorales residuales. Esta técnica se denomina Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica, y es conocida por sus siglas en inglés como HIPEC (Hyperthermic Intraoperative Chemotherapy). Las principales ventajas de la HIPEC en el tratamiento de la enfermedad peritoneal son las siguientes:

1. Las células tumorales residuales en el peritoneo después de la cirugía citorrreductora se exponen a unas concentraciones de citostático superiores a las conseguidas mediante quimioterapia intravenosa.
2. El calor, además de ser por sí mismo citotóxico para las células tumorales, potencia los citostáticos empleados e incrementa la penetración de los fármacos en las células tumorales.
3. Se ha constatado una menor incidencia de los efectos secundarios de los citostáticos.

Existe evidencia experimental de que los agentes utilizados en la HIPEC pueden penetrar en el tejido hasta un máximo de 2.5 mm, por lo que lo ideal es no dejar tumor residual (CC-0, o citorreducción completa), o nódulos tumorales con un diámetro máximo de 2.5 mm (CC-1); por tanto, hay una posibilidad de resección con intención curativa siempre que los nódulos tumorales residuales sean menores de 2.5 mm<sup>1,7</sup>.

### Mecanismo de perfusión

Se trata en realidad de una intensificación del efecto citotóxico de la quimioterapia mediante su calen-



Figura-7: Campo operatorio con la citorreducción tumoral completada y los catéteres de perfusión con sus sondas de temperatura colocados para iniciar la HIPEC

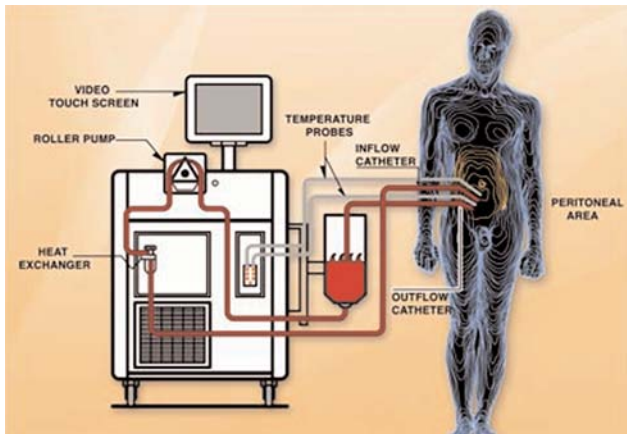


Figura-8. Esquema de bomba de perfusión

tamiento a 40-43°, y aplicándolo mediante una bomba que lo hace circular durante el tiempo establecido manteniendo la temperatura a lo largo del circuito con un intercambiador de calor. Este método se consigue mediante la colocación de dos catéteres de entrada en los hipocondrios izquierdo y derecho, y un catéter de salida en la pelvis.

Se disponen además, dos sondas termometradas dentro de la cavidad peritoneal (subhepático y ángulo de Treitz) para controlar la temperatura de la solución a lo largo del circuito, además del control de la temperatura corporal mediante la medición continua de la temperatura esofágica y vesical (Figura-7).

Se administra una solución de dextrosa de unos 3-5 litros, en función de la capacidad de la cavidad abdominal, a través de los catéteres de entrada que se hacen recircular dentro del abdomen mediante una bomba electromagnética externa, conectada a un intercambiador térmico, y se le hace circular a una velocidad entre 500 y 800 ml / mn, manteniendo una temperatura constante entre 40 y 42 °C (temperatura líquido de entrada: 44-47°C; temperatura líquido de salida: 41-43°C). La técnica de la quimioterapia intraperitoneal puede realizarse con el abdomen abierto ("Técnica Coliseum") (FIGURA-6), o con el abdomen cerrado temporalmente mientras se realiza la perfusión. Una vez finalizada la perfusión se realiza un lavado completo de la cavidad abdominal y colocación de drenajes abdominales.

## Metodología

### Indicaciones Clínicas (Tipos de Tumor)

*Cáncer Apéndice:* Los tumores apendiculares

malignos tienden a crecer difusamente en el peritoneo antes de desarrollar metástasis extraabdominales, por lo que prácticamente todos aquellos tumores con crecimiento peritoneal son susceptibles de este tratamiento. Concretamente, son estos tumores los que más se benefician de este tratamiento combinado. Los estudios más recientes han demostrado que la supervivencia a largo plazo se relaciona con la capacidad para conseguir una citorreducción completa (CC-0), y con el grado de diferenciación tumoral, ya que en los tumores de bajo grado la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente un 70-80%, mientras que en los tumores de alto grado, la supervivencia a los 3 años sólo alcanza un 45% <sup>3,4</sup>.

*Pseudomixoma Peritoneal:* El síndrome de pseudomixoma peritoneal, es decir, la presencia de grandes cantidades de ascitis mucinosa, producidas con mayor frecuencia, por un cistoadenoma o cistoadenocarcinoma mucinoso de origen apendicular, es la situación ideal para la cirugía citorreductora con HIPEC (citorreducción + HIPEC), dado el bajo volumen de malignidad y la alta recidiva local. Tras la aplicación de este tratamiento se describen supervivencias a largo plazo cercanas al 90% <sup>4</sup>.

*Cáncer Colorrectal:* En este momento es la indicación más frecuente dada la alta incidencia de esta enfermedad en nuestro medio. Actualmente existe un consenso en aplicar este protocolo en todos aquellos pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, siempre y cuando no haya enfermedad extraabdominal, y toda la diseminación peritoneal sea completamente reseccable<sup>13</sup>. El pronóstico es claramente peor en los casos de tumores de origen rectal<sup>14</sup>.

*Cáncer de Ovario:* El cáncer de ovario presenta típicamente un patrón de crecimiento intraperitoneal hasta fases avanzadas. Hasta hace poco el tratamiento estándar ha sido la cirugía citorreductora de la masa tumoral seguida de quimioterapia sistémica adyuvante. En los últimos años se ha demostrado una mayor supervivencia en las pacientes con estadio III, tras la aplicación de la cirugía citorreductora seguida de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria. Si bien hay experiencias que acreditan una supervivencia de un 55% a los 5 años tras la aplicación de cirugía citorreductora con HIPEC, son necesarios estudios prospectivos y randomizados que confirmen estos datos<sup>15-20</sup>.

**Cáncer Gástrico:** Debido a la agresividad de este tipo de tumor, hay pocas series que hayan incluido un volumen significativo de pacientes. Existen experiencias prometedoras, principalmente en Japón, con supervivencias de un 20-30% a los 5 años en casos de pacientes seleccionados con tumores localmente avanzados en los que es posible conseguir una citorreducción completa, no obstante se necesitan todavía más estudios controlados 21,22.

### **Selección de Pacientes. Criterios de inclusión**

Dada la complejidad del procedimiento, su coste, y el estrés fisiológico que este tratamiento supone, la selección de los pacientes candidatos al procedimiento es uno de los factores más importantes.

1. Edad. Por si misma no se considera una contraindicación, ya que el estado fisiológico del paciente predice mejor el resultado final que la edad cronológica. Hasta hace poco se consideraban los 70 años como límite de edad para la aplicación de esta técnica. Actualmente, hay estudios que demuestran unos resultados de morbi-mortalidad y supervivencia similares en pacientes mayores de 70 años bien seleccionados<sup>23</sup>.
2. Confirmación histológica o citológica de la presencia de carcinomatosis peritoneal.
3. Ausencia de comorbilidad importante (pacientes ASA I y ASA II).
4. Buena reserva fisiológica (ECOG 1 o 2).
5. Índice de Carcinomatosis Peritoneal menor de 20.
6. Carcinomatosis Peritoneal sincrónica o metacrónica con el tumor primario.
7. Ausencia de enfermedad extra abdominal.

### **Criterios de Exclusión de Pacientes**

1. Insuficiencia Renal Crónica
2. Insuficiencia Cardíaca.
3. Quimioterapia sistémica administrada antes de las 4 semanas previas a la cirugía citorreductora.
4. Afectación vascular o tumoral del sistema nervioso central.
5. Presencia de más de tres metástasis hepáticas, o

enfermedad hepática irrecable.

6. Progresión de la enfermedad estando bajo tratamiento con quimioterapia sistémica.
7. Diseminación masiva en intestino delgado

### **Evaluación Oncológica Preoperatoria**

Estudio clínico con determinación de los siguientes parámetros:

- Hemograma, Plaquetas.
- Estudio de Coagulación
- Bioquímica convencional
- Pruebas de función hepática: ALT; AST; F. Alcalina; Bilirrubina directa y total.
- Marcadores Tumorales: CEA; CA 19.9; CA 12.5
- Estudio de Riesgo Anestésico y Quirúrgico (ASA: American Society of Anesthesiology).
- Evaluación de las diferentes líneas de tratamiento oncológico adyuvante.
- Determinación Histológica/Citológica de Carcinomatosis Peritoneal.
- Presentación y discusión de todos los pacientes en la Comisión de Carcinomatosis Peritoneal y en el Comité de Tumores Ginecológicos del Hospital.
- Consentimiento Informado específico de aceptación de inclusión en el Programa de Cirugía Citorreductora y Quimioterapia Intraperitoneal Normotérmica / Hipertérmica.
- Programación Quirúrgica después de 4-6 semanas de la última quimioterapia administrada.

### **Evaluación Radiológica:**

- Estudio de EXTENSIÓN TUMORAL: TAC Tóraco-Abdominal Helicoidal con cortes finos, doble contraste y bolo de contraste intravenoso, para determinar:
  - Estadío TNM radiológico
  - Grado de Extensión de la Carcinomatosis Peritoneal o Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP).
  - Estudio de diseminación sistémica
  - Determinación radiológica de Resecabilidad



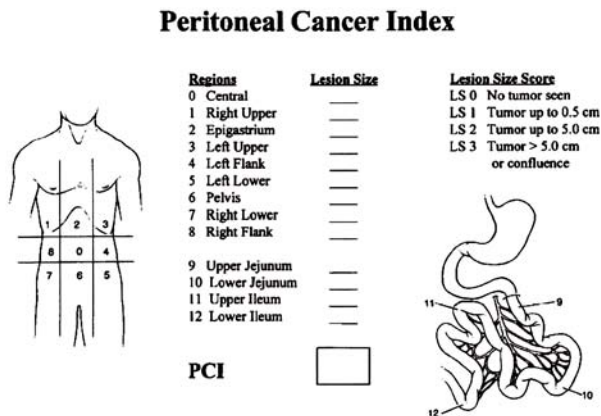


Figura-9. Gráfico para realizar la puntuación del Índice de Carcinomatosis Peritoneal postoperatorio

- Estudio con PET-Scan en casos de duda sobre la afectación extraabdominal.
- Determinación del grado de extensión de la carcinomatosis peritoneal mediante el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (I.C.P.) preoperatorio<sup>24</sup>. Consiste en una evaluación tanto del tamaño del tumor como de la distribución dentro de la cavidad abdominal, y debe usarse en la toma de decisiones pre e intraoperatoria. Se realiza una puntuación del tamaño de los nódulos intraperitoneales (“Lesion Size Score”: LS), siendo un LS-0 cuando no se ve tumor, LS-1 cuando los nódulos tumorales son menores de 0.5 cm, LS-2 cuando los nódulos tumorales son entre 0.5 cm y 5 cm, y LS-3 cuando los nódulos tumorales son mayores de 5 cm, o si el tumor es confluyente en uno de los cuadrantes. No se puntúa el número de nódulos, sino tan solo el tamaño de los nódulos más grandes. Para evaluar la distribución de la enfermedad de la superficie peritoneal se usan las regiones anatómicas abdómino-pélvicas, dividiendo el abdomen y pelvis en 13 regiones. Para cada una de estas 13 regiones se determina una puntuación del tamaño lesional (Lesion Score: LS). El sumatorio de las puntuaciones del tamaño lesional en cada una de las 13 regiones constituye el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (I.C.P.), siendo la máxima puntuación igual a 39 (13x3). (Figura –9).

## Resultados

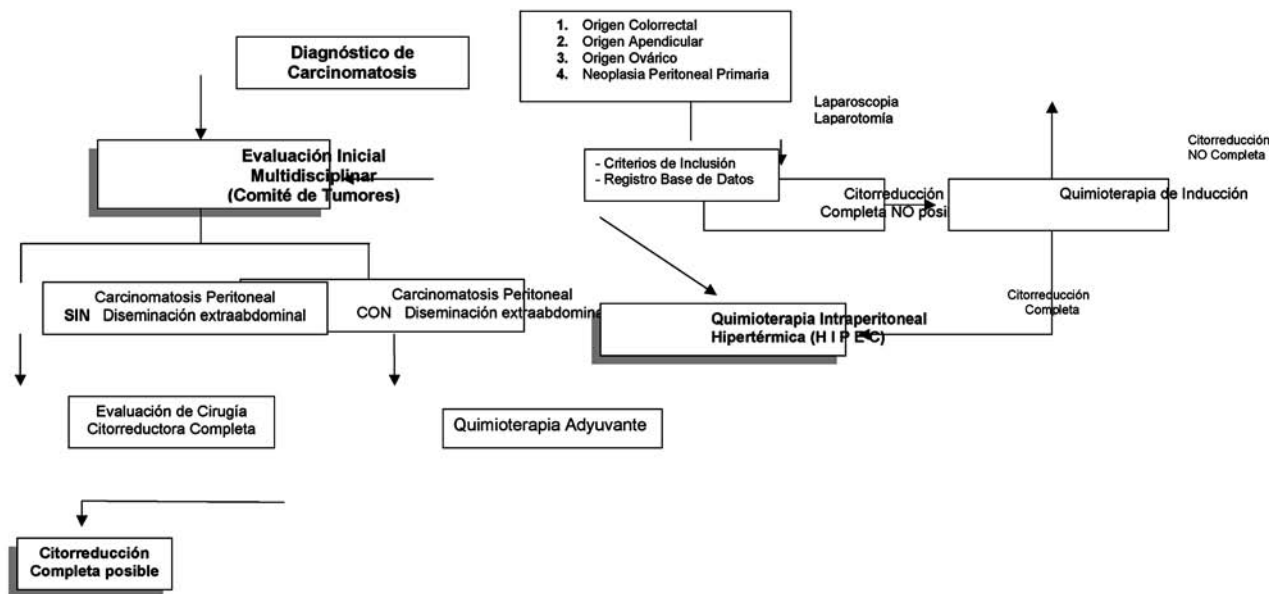
### Morbilidad y Mortalidad

Desde sus comienzos, el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal mediante la asociación de cirugía citorreductora máxima y aplicación de quimioterapia intraperitoneal hipertónica ha conllevado unas tasas de morbi-mortalidad importantes. Ello se debe al

hecho de tratar a pacientes oncológicos con tumores avanzados, en los que frecuentemente se realiza una resección multivisceral, con una media de 2.5 órganos resecados por paciente, una o varias peritonectomías, y un posterior calentamiento del abdomen a 43°. Las series con mayor experiencia presentan cifras de morbilidad global de alrededor del 40%, y tasas de complicaciones graves, es decir, aquellas que requieren reintervención quirúrgica o tratamiento radiológico intervencionista, de un 20-25%<sup>25, 26,27</sup>. En general predominan las complicaciones infecciosas y hemorrágicas, siendo las dehiscencias anastomóticas la causa más frecuente de las primeras (5-20%), y existiendo un consenso sobre la absoluta necesidad de realizar un diagnóstico y tratamiento precoz de estas complicaciones<sup>28</sup>, para no incrementar la mortalidad postoperatoria. Dentro de las complicaciones no quirúrgicas, la Neutropenia en sus diferentes manifestaciones (leve-moderada-grave), es relativamente frecuente pero con buena respuesta mediante la administración de factores de estimulación de granulocitos. Hasta hace poco, la mortalidad de este procedimiento se encontraba en torno al 10% de los pacientes intervenidos. Sin embargo, a medida que se ha ganado experiencia la mortalidad se ha situado sobre el 5%, y siendo en este momento similar a la registrada en otras cirugías abdominales mayores como la duodenopancreatectomía cefálica, la esofagectomía, o la reparación del aneurisma aórtico, por lo que dado su beneficio en términos de supervivencia hace que esta técnica se esté consolidando como una opción viable <sup>10,1325</sup>.

### Resultados actuales de Supervivencia

Diferentes trabajos han demostrado que la cirugía citorreductora es el elemento clave en el tratamiento actual de la carcinomatosis peritoneal, ya que una cirugía subóptima no se acompaña de supervivencia a largo plazo <sup>1</sup>. Por otra parte, la eliminación de los focos microscópicos mediante la asociación de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica en la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, ha conseguido resultados superiores a los de cualquier otro método empleado hasta el momento, con tasas de supervivencia de un 60% al año, de un 25% a los 3 años, y de un 20% a los 5 años <sup>5,6</sup>. En series prospectivas se están publicando actualmente supervivencias en torno al 40 % en pacientes en los que se pudo realizar una citorreducción completa seguida de HIPEC <sup>29</sup>. Los resultados en los tumores malignos de origen apendicular son aún más prometedores con datos de supervivencia del 50% a los 5 años <sup>3,30</sup>.



**Algoritmo de Actuación** Algoritmo de evaluación y toma de decisiones en los pacientes con Carcinomatosis Peritoneal.

Lógicamente, la supervivencia media depende del estadio tumoral. De esta forma, los pacientes con estadio-I (implantes menores de 5 mm localizados en una parte del abdomen) y estadio-II (implantes menores de 5 mm repartidos de forma difusa por todo el abdomen) tienen una supervivencia media de unos 32 meses, mientras que en los pacientes con estadio-III (implantes menores de 20 mm), y estadio IV (implantes mayores de 20 mm) la supervivencia disminuye a 11 meses de media <sup>5,31</sup>.

En relación al cáncer de ovario, se ha producido un importante avance en la última década tras la introducción del tratamiento combinado de carboplatino y paclitaxel por vía intravenosa en las mujeres con estadios III y IV, registrándose supervivencias medias en torno a los 57 meses. Sin embargo, estos resultados se han visto superados en dos ensayos clínicos fase III, en los que la supervivencia se ha visto incrementada en 63 y 66 meses respectivamente, con la administración intraperitoneal de cisplatino o de cisplatino + paclitaxel <sup>3,32</sup>. En nuestro país, Rufián y col <sup>33</sup>, han publicado una serie de pacientes con cáncer de ovario primario y recurrente tratado mediante cirugía citorreductora e HIPEC con supervivencia del 60% a los 5 años.

**Experiencia en España**

Desde 1997 se ha venido realizando en nuestro país la cirugía citorreductora y peritonectomía con qui-

mioterapia intraperitoneal <sup>34, 35,36</sup>. Actualmente existe un grupo de trabajo nacional formado por los hospitales que están desarrollando la técnica (Grupo Español de Carcinomatosis Peritoneal – GECOP -), inscrita dentro de la Sociedad Española de Oncología Quirúrgica (SEOQ). Dicho grupo de trabajo ha formado parte de un panel internacional de expertos encargado de desarrollar un documento de consenso sobre el manejo de la carcinomatosis peritoneal en pacientes con tumores de origen colorrectal <sup>31, 32</sup>, y ha organizado reuniones bianuales con participación internacional desde el año 2005. En 2010 nuestro hospital presentó la solicitud oficial para ser acreditado por el GECOP e incorporarse en el grupo nacional, consiguiendo dicha acreditación en 2011.

**Experiencia en nuestro centro**

Desde hace 5 años se han ido incorporando de forma progresiva en nuestro hospital las técnicas de cirugía citorreductora y peritonectomía en pacientes con carcinomatosis peritoneal. Hasta la fecha actual hemos cumplido las diferentes etapas del tratamiento multimodal:

1ª Fase: Quimioterapia sistémica adyuvante y Cirugía Citorreductora.

2ª Fase: Administración de quimioterapia intraperitoneal sin calor (normotérmica).

3ª Fase: En los últimos tres años hemos iniciado una colaboración quirúrgica con el servicio de Ginecología, incorporando la cirugía citorreductora abdominal completa en pacientes con carcinomatosis peritoneal por Cáncer de Ovario.

4ª Fase: La cuarta y última fase, la iniciamos en febrero de 2010 aplicando la técnica de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), mediante la utilización de la bomba de perfusión ThermoChem HT- 1000.

**Procedimientos realizados**

Desde el inicio del programa han sido intervenidos 46 pacientes (40 mujeres y 6 hombres). La edad media fue de 58.3 años, con rangos entre 47 y 73 años. De los 46 pacientes, 30 corresponden a pacientes con cáncer de ovario, y en ellas se realizó cirugía citorreductora seguida de quimioterapia sistémica sin aplicación de quimioterapia intraperitoneal.

El programa de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal se compone de 17 pacientes en los que se realizaron un total de 20 procedimientos. En un paciente con diagnóstico de Adenocarcinoma de apéndice y pseudomixoma peritoneal se realizaron 3 procedimientos de citorreducción + quimioterapia intraperitoneal normotérmica, y se encuentra vivo 7.5

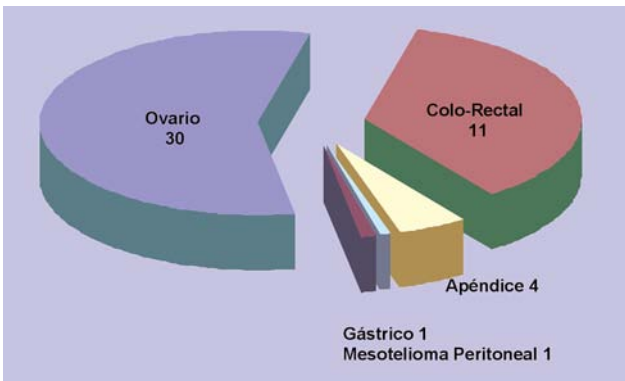


Figura-10: Origen del Tumor



Figura-11 : Pieza quirúrgica correspondiente a un Mesotelioma Peritoneal Multiquistico Difuso

Hospital	Localidad
1. H. Santa Cruz y San Pablo	Barcelona
2. H. Policlínico San José	Vitoria
3. H. Gregorio Marañón	Madrid
4. Centro Oncológico MD Anderson	Madrid
5. Hospital San Jaime Torrevieja	Alicante
6. Hospital de Torrecárdenas	Almería
7. Hospital Univ. Reina Sofía	Córdoba
8. Hospital Univ. Santiago Compostela	Santiago Compostela
9. Hospital General Universitario de Valencia	Valencia
10. Hospital de Fuenlabrada	Madrid
11. Hospital Virgen de la Reixaca	Murcia
12. Hospital Son Llàtzer	Mallorca

Tabla-1: Relación de hospitales en España donde se realiza la Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica para Carcinomatosis Peritoneal

PROCEDIMIENTOS	
Cirugía Citorreductora con Quimioterapia Intraperitoneal Normotérmica	11
Cirugía Citorreductora con Quimioterapia Intraperitoneal Hipertérmica (HIPEC)	9
Cáncer de Ovario: Cirugía Citorreductora con Quimioterapia Sistémica	30

Tabla-2: Procedimientos incluidos en el programa de citorreducción quirúrgica incluyendo los casos de cáncer de ovario

años después de la primera intervención. Una segunda paciente con diagnóstico de diseminación peritoneal de origen cólico ha sido sometida a dos citorreducciones con HIPEC. El número total de procedimientos propuestos para cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal fue de 22, de los cuales en 20 casos se pudo completar la resección, por lo que el Índice de Resecabilidad se sitúa en el 90.9% (Tabla-2). En 9 casos se realizó quimioterapia intraperitoneal normotérmica y en 11 casos quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC). El origen del tumor fue Colorrectal en 11 casos, Apendicular en 4 casos, Gástrico en 1 caso, y un Mesotelioma Peritoneal Multiquistico Difuso.

El origen del tumor fue ovárico en 30 casos, colorrectal en 11 casos, apendicular en 4 casos, gástrico en un caso, y un caso de mesotelioma peritoneal multiquistico difuso (Figuras 10 y 11).

**Mortalidad y Morbilidad Postoperatoria**

La mortalidad postoperatoria se definió como aquella acontecida desde la intervención quirúrgica hasta el alta o fallecimiento del paciente. En los 50 procedimientos realizados se produjeron dos fallecimientos (4%). Un caso tras cirugía citorreductora por cáncer de ovario, en el que la causa de la muerte fue por fallo multiorgánico tras dehiscencia anastomótica colorrectal, y otro paciente correspondiente al grupo de cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal normotérmica.

RESULTADOS POSTOPERATORIOS DE PACIENTES CON QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL	PROCEDIMIENTOS (N: 20)
MORTALIDAD	1 (5%)
MORBILIDAD GENERAL	40%
1. Sepsis Vía Central	2 (15.4%)
2. Neutropenia	2 (15.4%)
3. Infección de Herida	2 (15.4%)
4. Absceso Abdominal	2 (15.4%)
5. Hemoperitoneo	1 (7.7%)
6. Fistula Duodenal	1 (7.7%)
7. Isquemia Ileon Terminal	1 (7.7%)
8. Accidente Vascular Cerebral	1 (7.7%)
9. Dehiscencia Anastomótica	0

Tabla – 3 : Resultados de Morbi-Mortalidad Postoperatoria en pacientes con quimioterapia intraperitoneal

En este caso no se pudo determinar la causa ya que presentó una muerte súbita a los 9 días de la intervención, cuando ya se encontraba sin vías venosas y con tránsito intestinal presente. En las tablas siguientes se muestran los resultados correspondientes a la morbilidad y otras variables perioperatorias del grupo de pacientes sometidos a quimioterapia intraperitoneal.

Los resultados de morbi-mortalidad se encuentran dentro de los estándares internacionales admitidos para este tipo de procedimiento. Fueron reintervenidos 3 pacientes (15%), un paciente por fistula duodenal espontánea, probablemente producida por la acción directa de la hipertermia asociada a la diseción en el ligamento hepatoduodenal. Un segundo paciente por hemoperitoneo, y un tercero por isquemia segmentaria de ileon terminal secundaria a una trombosis de la arcada vascular tras peritonectomía mesentérica (Tabla-4 y Figura-12).

### Resecabilidad Tumoral

De los 22 procedimientos incluidos en el programa pudieron completarse 20, lo que supone un 90.9% de resecabilidad. En 17 casos (85%), se pudo conseguir una resección completa de todos los implantes tumorales (CC-0), y en un 5 % una citorreducción con nódulos residuales menores de 2.5 mm (CC -1).

### Seguimiento y Supervivencia

Al igual que con el resto de resultados iniciales, el análisis de supervivencia se plantea de forma pruden-

Variables Perioperatorias	
Reintervenciones	3 (15 %)
1. Hemoperitoneo	1
2. Fistula Duodenal	1
3. Isquemia segmentaria de ileon terminal	1
Reingresos	0
Consumo Factores Estimulación de Neutrófilos	4
Tiempo Operatorio Medio	6.5 horas (4 -11 h)
Estancia en UCI	3.4 días (3 - 15 días)
Estancia Hospitalaria	18.2 días (8 – 50 días)

Tabla-4: Variables perioperatorias

Resecabilidad Tumoral	
1. Índice de Resecabilidad	22/20 (90.9%)
2. Índice Carcinomatosis Peritoneal Postoperatorio	12.4 (3 – 31)
3. Grado de Resección Oncológica	
1. CC 0 (ausencia de tumor residual)	17 (85%)
2. CC 1 (nódulos < 2.5 mm)	1 (5%)
3. CC 2 (nódulos entre 2.5 mm y 2.5 cm)	1 (5%)
4. CC 3 (nódulos > 2.5 cm)	1 (5%)

Tabla-5. Índices de resecabilidad y citorreducción

te ya que son resultados preliminares de una serie pequeña de pacientes, y de un programa de implantación reciente. El objetivo es realizar una evaluación continua de los resultados desde el inicio del programa que sirva de estímulo para todo el grupo multidisciplinar, y poder corregir los problemas y deficiencias que puedan producirse durante su funcionamiento. El seguimiento medio de los pacientes con diseminación peritoneal de origen colorrectal ha sido de 20.5 meses, con rangos entre 6 y 45 meses. La supervivencia media de este grupo fue de 27 meses. En la figura -13 se muestra la evolución de la supervivencia global de los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, con una supervivencia al año, dos años y tres años del 71%, 60% y 50% respectivamente. En los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal por adenocarcinoma apendicular la supervivencia media fue de 31 meses.

### Discusión

Dentro de las neoplasias del aparato digestivo, el cáncer colorrectal, por su alta incidencia es la causa más frecuente de carcinomatosis peritoneal. Se estima que aproximadamente un 30% de los pacientes la desarrolla a lo largo de su vida, y que un 10% de los pacientes tienen carcinomatosis peritoneal sincrónica en el momento del diagnóstico.

La evolución de la CP es uniformemente fatal, con una supervivencia media en torno a los 6-8 meses una vez establecida, y supone la causa de muerte más frecuente en aquellos pacientes con cáncer intraabdominal. Hasta hace relativamente poco tiempo, la aparición de una recurrencia peritoneal era tratada mediante diferentes líneas de quimioterapia sistémica, e intervenciones quirúrgicas paliativas para tratar las complicaciones como la obstrucción intestinal, perforación o hemorragia.

Si bien fue J.S. Spratt quien en 1980 publicó el primer trabajo de tratamiento del Pseudomixoma peritoneal mediante la aplicación de cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, el desarrollo generalizado y difusión de esta técnica se debe al grupo de la Universidad de Washington, liderado por P.H. Sugarbaker, quien desde principios de los años 90 ha venido desarrollando y estandarizando este novedoso abordaje, planteando la carcinomatosis peritoneal como una etapa entre la enfermedad local y la diseminación sistémica a distancia.

El tratamiento actual de la carcinomatosis peritoneal ha dejado de ser, en casos seleccionados, un planteamiento paliativo, y se ha transformado en un abordaje multidisciplinar mediante diferentes técnicas (Quimioterapia sistémica de Inducción, Citorreducción quirúrgica, Quimioterapia Intraperitoneal), que pretenden eliminar todos los depósitos tumorales del abdomen mediante su resección quirúrgica y la aplicación de hipertermia con diferentes citostáticos locales (Mitomicina C, Oxaliplatino, Irinotecan, Cisplatino, etc). Esta estrategia se fundamenta, en la sinergia entre el calor y los citostáticos aplicados localmente contra las células tumorales, y por las ventajas farmacocinéticas que la vía intraperitoneal ofrece.

A pesar del escepticismo inicial, el tratamiento multimodal con cirugía citorreductora e HIPEC ha demostrado un incremento de la supervivencia en varios ensayos fase II y un estudio fase-III. En el metanálisis realizado por Glehen y col<sup>37</sup>, se describe con este nuevo tratamiento una supervivencia global de 19.2 meses, y una supervivencia de 35 meses en los pacientes en los que se pudo conseguir una citorreducción completa, comparada con una supervivencia media de 6-8 meses descrita en la literatura en los pacientes que reciben cirugía estándar seguida de quimioterapia sistémica.

**Selección de pacientes.** El objetivo de estos programas es aumentar la supervivencia de los pacientes

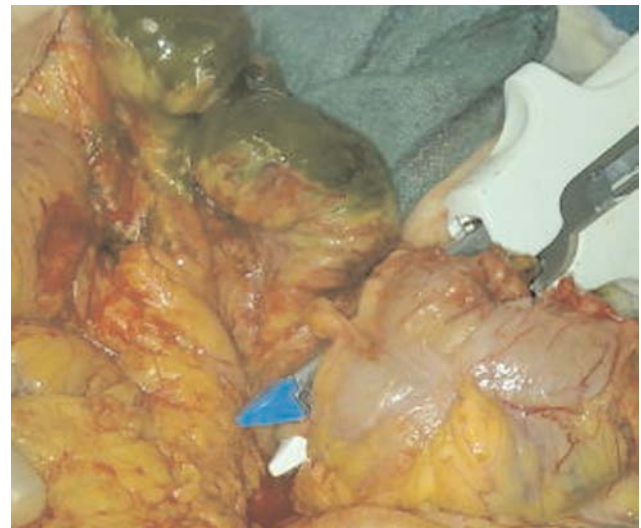


Figura-12: Resección de segmento de ileon Terminal por isquemia-gangrena segmentaria secundaria a trombosis de arcada vascular tras peritonectomía mesentérica. 1. Segmento isquémico. 2. Ciego

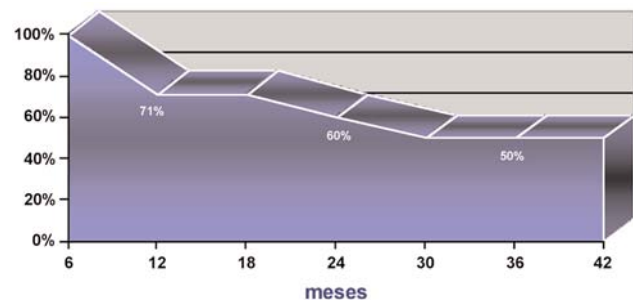


Figura-13. Supervivencia Actuarial Carcinomatosis de Origen Colorrectal

con diseminación peritoneal. Como se ha expuesto anteriormente, se trata de un procedimiento radical que conlleva una tasa de complicaciones no despreciable. Se trata de intervenciones de larga duración en la que con gran frecuencia son necesarias resecciones multiviscerales y peritonectomías, a las que se asocia las posibles complicaciones derivadas de la aplicación del calor. La acción combinada de un equipo multidisciplinar formado por oncólogos, cirujanos, radiólogos, etc. es fundamental para poder seleccionar a los pacientes que realmente se pueden beneficiar de este tratamiento multimodal<sup>30</sup>. A medida que se ha ido ganando experiencia con este tratamiento, se ha podido demostrar que aquellos pacientes en los que el volumen tumoral afecta a más de cinco regiones del abdomen, o supera un índice de carcinomatosis peritoneal de 20 puntos, no deben incluirse en este protocolo, ya que en ellos, la posibilidad de citorreducción completa es baja, el desarrollo de complicaciones postoperatorias es alta y tienen una menor probabilidad de mejorar la supervivencia<sup>38</sup>.

Si bien nuestra serie de pacientes es todavía pequeña, los resultados iniciales de supervivencia son alentadores, con una supervivencia media de 31 meses en los pacientes con carcinomatosis de origen apendicular, y de 27 meses en los de origen colorrectal. Igualmente, la mortalidad postoperatoria es de 5% se encuentra dentro de los estándares consultados.

**Citorreducción Completa:** Uno de los principales factores pronóstico es alcanzar una citorreducción completa, y está relacionado directamente con la supervivencia a medio y largo plazo. De hecho, si se estima que la supervivencia a los 5 años de todos los pacientes tratados con este método es de aproximadamente un 20%, ésta puede aumentar a un 30% en el grupo con citorreducción completa, y disminuir a menos del 5% si la citorreducción no es completa.

**Concepto de “Second-look”.** Está bien documentado que otro de los factores con mayor peso en la supervivencia a medio y largo plazo de los pacientes es el grado de extensión de la carcinomatosis peritoneal, y cuanto menor es el volumen tumoral mejor es el pronóstico. Desgraciadamente, no existe un buen método de detección precoz de recurrencia de la carcinomatosis peritoneal una vez tratada previamente, ya que la sintomatología suele ser muy poco expresiva hasta que provoca complicaciones locales, los marcadores tumorales no siempre aumentan, y el diagnóstico por imagen (TAC, PET), tiene sus limitaciones. Por estas razones se está planteando realizar una revisión quirúrgica sistemática (“second-look”) pasado un año del primer procedimiento, para identificar precozmente a grupo de pacientes con alto riesgo de recurrencia. En estudios recientes, varios autores 32,39, han identificado que aquellos pacientes con tumores perforados, y tumores con metástasis ováricas sincrónicas, tienen un riesgo de recurrencia de un 50% después de una citorreducción completa, incluso en ausencia de signos de recidiva radiológica. En este grupo de pacientes sometidos a una laparotomía exploradora “second-look”, se obtuvo una supervivencia del 90% a los 5 años de la segunda intervención.

**Complicaciones y Calidad de Vida.** La calidad de vida a corto plazo se relaciona directamente con las complicaciones postoperatorias. Si bien la tasa de complicaciones y la mortalidad postoperatoria fue inicialmente alta, en los últimos años se ha reducido de forma significativa, con cifras actuales similares a las descritas en otras intervenciones quirúrgicas mayores, con una mortalidad postoperatoria en torno al 5%, y una tasa de complicaciones mayores de

aproximadamente un 25%. En los estudios de calidad de vida publicados se refleja que si bien los niveles de percepción de bienestar, así como la actividad física y funcional disminuyen inmediatamente después de la cirugía, estos se normalizan en la mayoría de los pacientes a los 6 meses, y aproximadamente el 85% de los pacientes tienen una actividad normal al año de la intervención<sup>40,41</sup>.

## Conclusiones y líneas futuras

- Después de años sin disponer de ninguna opción terapéutica para los pacientes con carcinomatosis peritoneal, aparece la posibilidad de aumentar la supervivencia en un grupo seleccionado de pacientes hasta ahora considerados como terminales.
- Las investigaciones recientes están demostrando que una evaluación y una selección adecuada de los pacientes mediante un equipo multidisciplinar, y la aplicación de un tratamiento multimodal, se puede mejorar de forma significativa la supervivencia en un grupo específico de estos pacientes.
- De la misma forma que desde finales de los 90 la hepatectomía se estableció como el tratamiento de elección en las metástasis hepáticas por cáncer colorrectal al aumentar la supervivencia a largo plazo, la cirugía citorreductora asociada a la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica, se está adoptando como el tratamiento de elección en un grupo seleccionados de pacientes con carcinomatosis peritoneal.
- Este tratamiento es costoso, complejo y supone una importante carga de trabajo para los profesionales y las instituciones, por lo que es esencial aplicar criterios rigurosos de selección de pacientes, fundamentados en la experiencia y en la evaluación por equipos multidisciplinarios. Igualmente, es esencial el diagnóstico precoz, el tratamiento de las complicaciones, el seguimiento de los pacientes, y la evaluación continua de los resultados de morbilidad y supervivencia.
- En este momento se están realizando estudios randomizados que previsiblemente aportarán más evidencia sobre el beneficio de este tratamiento, y establecerán las líneas para mejorar los resultados.

## Bibliografía

1. Elias D, Blot F, El Otmány A, Antoun S, Lasser P, Boige V. Curative treatment of peritoneal Carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 71-76.
2. Sadeghi b, Arvieux C, Glehen O, Beajaurd AC, Rivoire M, Baulieux J. Peritoneal carcinomatosis from a non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 878: 358-363.
3. Sugarbaker P, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 727-31.
4. Sugarbaker P, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995, 221: 124-132.
5. Pestiau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal Carcinomatosis: comparison of concomitant versus delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 1341-1346.
6. Spratt JS, Adcock RA, Muskovín M, et al. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 256-60.
7. Elias D, Detroz B, Debaene B et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemo-hyperthermia: reliable and unreliable Concepts. *Hepatogastroenterology* 1994; 41: 207-13.
8. Deraco M, Baratti D, Kusamura S, Laterza B, Balestra RM. Surgical technique of parietal and visceral peritonectomy for peritoneal surface malignancies. *J Surg Oncol* 2009, 100: 321-328.
9. Kusamura S, O'dwyer S, Baratti D, Younan R, Deraco M. Technical aspects of cytoreductive surgery. *J Surg Oncol* 2008; 98: 232-236.
10. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 703-727.
11. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, Glehen O. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):597-601. Epub 2006 Apr 17.
12. Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Konayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion?. *World J Surg*. 2000; 24: 507-511.
13. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007 Feb;14(2):509-14. Epub 2006 Nov 10.
14. Aviram N, Stojadinovic A, Garofalo A, Esquivel J, Piso P. Evidence-based medicine in the treatment of peritoneal carcinomatosis: Past, present and future. *J Surg Oncol* 2009, 100: 335-344.
15. Armstrong D, Bundy B, Wenzel L, et al. Phase II randomized trial of intravenous cisplatin and paclitaxel versus an intensive regimen of intravenous paclitaxel, intraperitoneal cisplatin and intraperitoneal paclitaxel in stage III ovarian cancer. A Gynecologic Oncology Group study. *New England J Med* 2006; 354: 34-43.
16. Markmann M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: An intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group. *J. Clin Oncol* 2001; 19: 1001-1007.
17. Helm C W, Edwards R P. *Intraperitoneal Cancer Therapy* 2007. Edit Humana Press. New Jersey.
18. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy as primary treatment of advanced ovarian cancer: efficacy, toxicity, and future directions. *Rev Recent Clin Trials*. 2007 Sep;2(3):169-73. Review.
19. Helm CW, Bristow R, Kusamura S, Baratti B, Deraco M. Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy With and Without Cytoreductive Surgery for Epithelial Ovarian Cancer. *J. Surg. Oncol*. 2008;98:283-290.
20. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, de Souza GA, Ditto A, Zanaboni F, Younan R, Baratti D, Mariani L, Laterza B, Deraco M. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):671-5.
21. Yonemura Y, Kawamura T, Bandou E, Takahashi S, Sawa T, Matsuki N. Treatment of peritoneal dissemination from gastric cancer by peritonectomy and chemohyperthermic peritoneal perfusion. *Br J Surg* 2005, 92:370-375.
22. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B, Parmentier G, Hay JM, Flamant Y, Msika S. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A single western center experience. *EJSO* 2008, 34: 1246-1252.
23. Klaver Y, Chua T, DE Hingh I, Morris D. Outcomes of elderly patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer peritoneal carcinomatosis. *J Surg Oncol* , 2011: 1-6.
24. Esquivel J, Chua TC, Stojadinovic A, Melero JT, Levine EA, Gutman M, Howard R, Piso P, Nissan A, Gomez-Portilla A, Gonzalez-Bayon L, Gonzalez-Moreno S, Shen P, Stewart JH, Sugarbaker PH, Barone RM, Hoefler R, Morris DL, Sardi A, Sticca RP. Accuracy and clinical relevance of computed tomography scan interpretation of peritoneal cancer index in colorectal cancer peritoneal carcinomatosis: a multi-institutional study. *J Surg Oncol*. 2010 Nov 1;102(6):565-70.

25. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S, Zhao J, Morris DL. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg*. 2010 Jan;251(1):101-6.
26. Jaehne J. Cytoreductive procedures-strategies to reduce postoperative morbidity and management of surgical complications with special emphasis on anastomotic leaks. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 15;100(4):302-5.
27. Müller H, Hahn M, Weller L, Simsa J. Strategies to reduce perioperative morbidity in cytoreductive surgery. *Hepatogastroenterology*. 2008 Sep-Oct;55(86-87):1523-9.
28. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, Cioppa T, Nastri G, Giorgi G, Pinto E. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg*. 2006 Nov;30(11):2033-40; discussion 2041-2.
29. Glockzin G, Ghali N, Lang SA, Schlitt HJ, Piso P. Results of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *J Surg Oncol*. 2009 Sep 15;100(4):306-10. Review.
30. González-Moreno S, Ortega-Pérez G, González Bayón L. Indications and patient selection for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* 2009; 100: 287-292.
31. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal Carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003, Vol 21, 5:799-806.
32. Esquivel J, Sugarbaker P. Second-look surgery in patients with peritoneal dissemination from appendiceal malignancy: Analysis of prognostic factors in 98 patients. *Ann Surg* 2001, 234: 198-205.
33. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, Díaz CJ, Rubio MJ, Ortega R, Ciria R, Morillo M, Aranda E, Muntané J, Pera C. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol*. 2006 Sep 15;94(4):316-24.
34. Gómez Portilla A. Carcinomatosis Peritoneal. Diez años aplicando la nueva triple terapia combinada. Experiencia personal. *Cir Esp* 2007; 82 (6): 346-51.
35. Farré JF, Bretcha P, Martín ML, Sureda M, Brugarolas A. Carcinomatosis peritoneal. Quimioterapia intraperitoneal con hipertemia. *Oncología (Barc)*, 2004, 27 (4).
36. Gómez Portilla A, Barrios P, Rufián S, Camps B, Bretcha P, Gonzalez Bayon L, Torres Melero J, García Polavieja M, Gonzalez Moreno S. Management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol*. 2006 Aug;32(6):628-31. Epub 2006 May 8.
37. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*, 2004, 22: 3284-92.
38. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: Cytoreduction and hyperthermic chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Ann Surg Oncol* 2008, 15(9): 2426-2432.
39. Elias D, Honore C, Dumont F, Ducreux M, Boige V, Malka D, Burtin P, Dromain C, Goéré D. Results of systematic second-look surgery plus HIPEC in asymptomatic patients presenting a high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg*, 254, 2: 289-293.
40. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 1105-1113.
41. Piso P, Glockzin G, von Breitenbuch P, Sulaiman T, Pop F, Dahlke M, Esquivel J, Schlitt HJ. Patient selection for a curative approach to carcinomatosis. *Cancer J* 2009; 15: 236-242.
42. Esquivel et al. Cytoreductive Surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: A Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2006, 14 (1): 128-133
43. Glehen O, Cotte E, Schreiber V, Sayag-Beaujard AC, Vignal J, Gilly N. Intraperitoneal chemohyperthermia and attempted cytoreductive surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Br J Surg* 2004, 91: 747-754.

