

Peritonectomía radical y quimioterapia intraperitoneal: cinco años de experiencia en la Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - estudio ATIA)

Peritoneal cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: five years of experience at the Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - ATIA study)

► Jorge Miguel Otero¹⁻³, Fernando Arias^{3,4}, Eduardo Londoño^{3,4}, Martha Mora^{3,5}, Henry Becerra¹, Natalia Cortés⁴, Ómar Salamanca^{3,6}, Carlos Guerrero^{3,7}, Hernán Carranza^{1,2}, Carlos Vargas^{1,2}, Laura Bernal¹, Andrés Felipe Cardona¹⁻³

¹Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

²Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC (Bogotá, Colombia).

³Sección Enfermedades del Peritoneo, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁴Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁵Departamento de Enfermería, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁶Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

⁷Departamento de Anestesiología, Fundación Santa Fe de Bogotá (Bogotá, Colombia).

Resumen

Objetivo: Evaluar varios desenlaces tempranos en una cohorte de pacientes con neoplasias del peritoneo tratados con peritonectomía radical seguida de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, HIPEC).

Métodos: Se incluyeron 48 pacientes tratados consecutivamente con peritonectomía radical más HIPEC, entre noviembre de 2007 y junio de 2012; 34 pacientes (70,8%) presentaron tumores de origen apendicular, 6 (12,5%) fueron primarios del peritoneo, 3 (6,3%) de ovario, 3 (6,3%) de colon, 1 carcinosarcoma (2,1%) y 1 (2,1%) angiosarcoma. La edad promedio fue 51 años ($\pm 13,1$) y la mediana de seguimiento 30 meses (r, 1-46). Se valoraron diversos datos demográficos, la histología, el índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), las características de los procedimientos quirúrgicos y varios desenlaces, como la supervivencia libre de recaída (SLR) y la global (SG). También, se determinó la morbilidad y mortalidad a corto plazo.

Resultados: En 34 pacientes se logró realizar citorreducción completa (71%). El PCI promedio fue 18 (<10: 27,2% y >10: 70,8%) y la mediana para el tiempo quirúrgico, la estancia en UCI, la duración del soporte nutricional y el tiempo de estancia hospitalaria fueron 14,1 horas ($\pm 3,2$), 9,3 días (± 7), 12,8 días ($\pm 9,6$) y 29,5 días ($\pm 18,6$), respectivamente. Las complicaciones más frecuentes fueron eventos tromboembólicos (31%), bacteremia relacionada con catéter (23%), las fístulas (17%), la nefrotoxicidad (17%) y la fuga biliar (8,3%). Dos pacientes (4,2%) fallecieron por complicaciones asociadas al procedimiento. Dieciséis pacientes (33%) tuvieron recaída con una mediana de SLR de 20 meses (IC95%, 11,3-28,4).

Conclusiones: La cirugía citorreductiva más HIPEC en pacientes bien seleccionados que presentan neoplasias que afectan el peritoneo es un procedimiento que se puede realizar en Colombia con un adecuado perfil de seguridad y eficacia. La mortalidad fue similar a lo reportado en la literatura mundial.

Palabras clave: Neoplasia del peritoneo, citorreducción, quimioterapia intraperitoneal, morbilidad, mortalidad, desenlace.

Abstract

Objective: The aim was to evaluate different outcomes in a cohort of patients suffering from peritoneal neoplasia treated with radical peritonectomy, followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC).

Methods: 48 patients consecutively treated with radical peritonectomy plus HIPEC were included in the study (from November 2007 to June 2012). There were 34 patients (70,8%) with appendicular tumors, 6 (12,5%) with primary tumors of the peritoneum, 3 (4,0%) with ovarian carcinomas, 3 (6,3%) with colorectal carcinoma, 1 (2,1%) with carcinosarcoma and 1 (2,1%) with angiosarcoma.

Mean age was 51 years ($\pm 13,1$) and median follow-up was 30 months (r 1-46). Demographic data, histology, peritoneal carcinomatosis index (PCI), characteristics of surgical procedures and outcomes such as disease-free survival (DFS) and overall survival (OS) were evaluated. Short-term morbidity and mortality were also determined.

DATOS DE CONTACTO

Correspondencia: Jorge Miguel Otero, MD. **Dirección:** Calle 119 N° 7-75. **Teléfono:** (+571) 603 0303 ext. 5227. **Correo electrónico:** jotero@rocketmail.com

Fecha de recepción: 11 de enero del 2013. **Fecha de aprobación:** 1° de marzo del 2013.

Declaración de conflictos de interés: ninguno.

Results: Complete cytoreduction was achieved in 34 patients (71%). Mean PCI was 18 (<10: 27,2% and >10: 70,8%), mean surgery time 14,1 hours ($\pm 3,2$), length of stay in the ICU 9,3 days (± 7), nutritional support duration 12,8 days ($\pm 9,6$) and length of hospital stay 29,5 days ($\pm 18,6$). Two patients (4,2%) died of complications from the procedure. Most frequent complications were thromboembolic events (31%), catheter-related bacteremia (23%), fistulas (17%), nephrotoxicity (17%) and bile leaks (8,3%). Sixteen patients (33%) relapsed, having a median DFS of 20 months.

Conclusions: Cytoreductive surgery plus HIPEC in well-selected patients presenting neoplasias affecting the peritoneum is a procedure which can be performed in Colombia with a suitable safety and effectiveness profile. Mortality was the same as reported previously in international literature.

Key words: Peritoneal neoplasm, cytoreduction, intraperitoneal chemotherapy, morbidity, mortality, outcome.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal es un signo de recurrencia o progresión tumoral ligado a numerosas entidades nosológicas de origen gastrointestinal y ginecológico, así como a neoplasias primarias del peritoneo¹. Se asocia con un pronóstico adverso, efecto confirmado a partir de la evaluación del estudio Evocape-1, que documentó una mediana de supervivencia global (SG) de 5,2 meses para los sujetos con progresión peritoneal aislada por carcinoma colorrectal; de 3,1 meses para aquellos con carcinoma gástrico avanzado; y entre 12 a 23 meses para los carcinomas de ovario². De igual forma, la SG para los mesoteliomas peritoneales oscila alrededor de 1 año³.

El tratamiento de elección para los pacientes con extenso compromiso peritoneal es la quimioterapia sistémica con intención paliativa. No obstante, en el pasado se diseñaron intervenciones para disminuir la presentación de complicaciones como la obstrucción intestinal, el sangrado o la perforación tumoral. En la década de 1990, Sugarbaker y colaboradores popularizaron la citorreducción seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC). La correcta selección preoperatoria depende del estado funcional y de la resecabilidad de la neoplasia (cuantificada por el Peritoneal Cancer Index, PCI), evaluada según el grado tumoral, la extensión de la invasión mesentérica, la presencia de metástasis hepáticas y la edad, la cual únicamente se tiene en cuenta en pacientes con pseudomixoma peritoneal⁴.

Esquivel y colaboradores homogenizaron los criterios del Peritoneal Surface Malignancy Group, definiendo como variables que incrementan la probabilidad de una citorreducción macroscópica completa en los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal, el Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status (ECOG) menor a 2, la ausencia de enfermedad

extraabdominal, la presencia de menos de tres lesiones potencialmente resecables en el parénquima hepático, la ausencia de obstrucción biliar, ureteral o intestinal en uno o más segmentos, la ausencia de compromiso del intestino delgado y la mínima afectación del ligamento gastrohepático^{5,6}.

De forma global, la morbimortalidad de la citorreducción más la HIPEC oscila entre el 25 y 41%, y entre el 0 y 8%, respectivamente^{7,8}. Las complicaciones posoperatorias más frecuentes son el íleo, la fuga anastomótica, la infección del sitio operatorio y el tromboembolismo pulmonar. Los diferentes agentes citotóxicos pueden causar anemia, leucopenia, trombocitopenia y cualquier otro compromiso orgánico funcional^{7,9-14}.

Un estudio clínico prospectivo que incluyó 70 pacientes con diversas neoplasias encontró que la anastomosis colónica primaria, la realización de más de cuatro procedimientos (peritonectomía anterior y parietal, omentectomía, esplenectomía, peritonectomía subfrénica, peritonectomía pélvica y colecistectomía) y un tiempo operatorio mayor o igual a siete horas se asociaron con una mayor morbimortalidad⁸. Utilizando la graduación establecida por el Consenso de Milán y la clasificación del Common Toxicity Criteria versión 3.0 (National Cancer Institute, EE. UU.), los efectos adversos grado 3 y 4 oscilan entre el 14 y 27%, y la mortalidad perioperatoria en los centros de excelencia es inferior al 3%.

Alexander y colaboradores condujeron un estudio para determinar la calidad de vida en 73 supervivientes tratados con citorreducción seguida de HIPEC (cisplatino más paclitaxel); cerca del 30% presentó complicaciones relacionadas con el procedimiento y 45 sujetos estaban vivos sin evidencia de enfermedad después de una mediana de seguimiento de 17 meses. Usando las escalas SF-36 y el FACT-C, se reportó una mejoría progresiva y significativa en la calidad de vida en el 72% de los

casos¹⁵. En concordancia, McQuellon y colaboradores observaron una recuperación completa de la funcionalidad entre el tercer y sexto mes luego del procedimiento en más de 300 pacientes¹⁶⁻¹⁹.

Múltiples estudios han valorado los desenlaces de pacientes con carcinomatosis peritoneal de diversos orígenes. Verwaal y colaboradores reportaron una SG de 22,2 meses después de una citorreducción óptima más HIPEC versus 12,6 meses para el tratamiento con 5-FU más leucovorin en pacientes con carcinoma colorrectal^{7,20}. Por otra parte, el pronóstico de los pacientes con enfermedad diseminada de origen ginecológico a cinco años luego del procedimiento alcanza el 32%. Yonemura y colaboradores demostraron en un análisis multivariado que la extensión de la citorreducción es un factor que predice la SG en las mujeres con cáncer de ovario tratadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal más la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal; es más, una puntuación menor de 10 siguiendo el PCI preoperatorio se traduce en una SG a cinco años cercana al 50%^{9,21}.

Dos estudios integrativos valoraron específicamente el procedimiento en el contexto del pseudomixoma peritoneal (PMP) y del mesotelioma^{22,23}, encontrando que la SG a dos años en los sujetos con esta condición ligada a adenomucinosiis fue del 86%; del 50% para los que tenían carcinomatosis mucinosa peritoneal; y del 30% para aquellos manejados con cirugía convencional (debulking). La morbilidad promedio de la terapia combinada en estos pacientes fue del 26% y la SG a los 5 y 10 años para la intervención estuvo entre el 75 y 86%, y el 60 y 68%, respectivamente^{1,22,24,25}.

A continuación, se describe el perfil de morbimortalidad y algunos desenlaces en una serie de pacientes con diversas neoplasias del peritoneo tratadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC en la Fundación Santa Fe de Bogotá.

Materiales y métodos

Se recolectó prospectivamente la información de las historias clínicas de 48 pacientes con diversas neoplasias que presentaban afectación exclusiva del peritoneo; todos los sujetos fueron tratados por un grupo interdisciplinario formado en la Fundación Santa Fe de Bogotá entre noviembre del 2007 y junio del 2012. Los pacientes fueron seleccionados siguiendo una serie de criterios homogéneos a los descritos en

la literatura. Tres sujetos fueron excluidos del análisis final tras confirmar la imposibilidad para realizar el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC. La elección de los esquemas de quimioterapia siguió una serie de recomendaciones internacionales no validadas en nuestro entorno^{7,9,20,21}, basándose en algunos casos, en el diagnóstico patológico a partir de una biopsia por congelación confirmatoria.

Todos los pacientes incluidos fueron operados por dos cirujanos (FA y EL), y el uso de la quimioterapia fue supervisado por un oncólogo (JMO); la intervención quirúrgica consistió en la remoción de todos los sitios comprometidos macroscópicamente por tumor y de los órganos afectados. El estado de la resección se estimó utilizando la clasificación propuesta por Esquivel y colaboradores²⁵. Luego de finalizar la citorreducción, los pacientes fueron expuestos a un sistema de perfusión peritoneal usando catéteres de entrada y salida, permitiendo la circulación de la quimioterapia hipertérmica bajo la revisión continua de la temperatura. De forma global, se administraron alrededor de tres litros a una tasa de flujo continuo de 600-900 ml/min con una bomba de rodillos (*roller pump*). El circuito incluyó un calentador (Viacirq, Pittsburgh, PA, EE. UU.), y la monitorización de la temperatura se efectuó a través de sondas, valor que alcanzó un mínimo de 40,5°C al salir de la pelvis. El tiempo total de perfusión tras el ingreso de la quimioterapia fue de 90 minutos, a excepción del oxaliplatino, que fue administrado en infusión de 60 minutos, lapso que se redujo si hubo inestabilidad hemodinámica; además, la dosificación también fue ajustada en pacientes con algún riesgo (ancianos, exposición previa a quimioterapia o trauma quirúrgico extenso) y los catéteres se dejaron después del cierre²⁶.

El seguimiento clínico se llevó a cabo de forma continua durante el período hospitalario y cada tres meses en adelante. La información fue recogida prospectivamente por tres pares de investigadores (HB y SC; AR y LR, NC y LB) que incluyeron los datos en un registro diseñado para el estudio. Luego, fueron examinados y analizados usando el paquete estadístico SPSS 19.0 (IBM Software, Chicago, IL, EE. UU.).

Se consideraron y evaluaron diversas variables clínicas, el tipo histológico, los lugares comprometidos por el tumor, el comportamiento serológico de varios marcadores tumorales, la exposición previa a regímenes

de quimioterapia, la realización de otras intervenciones quirúrgicas y su extensión, las características imagino-lógicas al diagnóstico, el PCI pre y posoperatorio, la dimensión de la citorreducción, el soporte transfusional, el requerimiento vasopresor, la duración de la cirugía, la estancia en cuidado crítico, el tipo de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, bidireccional y normotérmica temprana, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, los detalles sobre las intervenciones invasivas efectuadas durante el período posoperatorio y múltiples desenlaces (mortalidad atribuible al acto quirúrgico, mortalidad secundaria a progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión y supervivencia global).

Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas y relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. El cruce de variable se realizó con tablas de contingencia que fueron sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando el estadístico Ji al cuadrado (X^2) o el test exacto de Fisher cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue $p < 0,05$ y las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan-Meier). Sus funciones se compararon mediante la prueba del Log-rank y, con el fin de valorar los factores que influyeron sobre la supervivencia libre de progresión (SLP) y global, se empleó el modelo proporcional de Cox (*stepwise model*). El estudio fue avalado por el Comité Institucional de Investigaciones y se registró en la plataforma www.clinicaltrials.gov.

Resultados

Un total de 48 pacientes con edades entre 26 y 78 años fueron incluidos en el estudio (media $51,8 \pm 13,1$); de estos, el 70,8% eran mujeres y el 98% tenía un estado funcional según el índice de Karnofsky mayor o igual a 80%, y las comorbilidades principales fueron la hipertensión arterial crónica ($n=19$) y el hipotiroidismo ($n=6$). Al momento del diagnóstico, dos terceras partes de la población en estudio presentaban ascitis masiva, el 64% tenía alguna masa clínica o imaginológicamente evaluable, el 48% evidenciaba compromiso peritoneal difuso y el 54% mostraba algún marcador tumoral alterado. La mayoría de los sujetos intervenidos tenían pseudomixoma peritoneal ($n=33$), siendo dominantes las presentaciones histológicas de mal pronóstico

(el 39% tenía carcinomatosis mucinosa o variedad híbrida). A 39 pacientes se les había practicado cirugía; de ellos, solo en 5 fue catalogada como extensa. De igual forma, el 31% se había expuesto en promedio a 6 ($DE \pm 1,4$) ciclos de quimioterapia preoperatoria usando diversos esquemas. La tabla 1 presenta las características de los pacientes en estudio.

Características de la citorreducción peritoneal más la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

La mediana de tiempo para la realización del procedimiento a partir del diagnóstico de la afectación tumoral en la cavidad peritoneal fue de 10,1 meses (r 1-112). El promedio de la albúmina preoperatoria fue

Tabla 1. Características de los pacientes incluidos en el estudio ATIA

Variable	N (%)
Sexo	
Hombre	14 (22,2)
Mujer	34 (70,8)
Estado funcional	
> 80%	47 (97,9)
< 80%	1 (2,1)
Diagnóstico	
PMP	33 (68,7)
Adenomucinosis	17 (35,4)
Carcinomatosis mucinosa	13 (27,1)
Histología híbrida	3 (6,3)
Carcinoma de ovario	3 (6,3)
Carcinoma primario de serosas	4 (8,3)
Angiosarcoma de bajo grado	1 (2,1)
Carcinoma colorrectal	3 (6,3)
Carcinosarcoma	1 (2,1)
Tumor excarcinoide de apéndice	1 (2,1)
Mesotelioma multiquístico del peritoneo	2 (4,2)
Ascitis masiva al momento del diagnóstico	
Sí	31 (64,6)
No	17 (35,4)
Masa al momento del diagnóstico	
Sí	31 (64,6)
No	17 (35,4)
Compromiso peritoneal difuso	
Sí	23 (47,9)
No	25 (52,1)
Peso al momento del diagnóstico	
	Media 66,9 (r 45-96) kg
PCI	
	Media 18,5 (DE ± 10)
> 10	34 (70,8)
< 10	13 (27,1)
ND	1 (2,1)
Cirugía previa	
Ninguna o biopsia	9 (18,8)
Laparotomía exploratoria o citorreducción menor	14 (29,2)
Citorreducción moderada	20 (41,7)
Citorreducción extensa	5 (10,4)
Quimioterapia preoperatoria	
Sí	15 (31,3)
No	33 (68,8)
Promedio de ciclos quimioterapia previa	
	5,7 (DE $\pm 1,4$)

de 3 UI/ml (DE ±0,4 UI/ml) y estuvo alterada basalmente en el 20,8% de los casos. El 54,2% de los pacientes tuvo algún marcador tumoral alterado al momento del diagnóstico, especialmente el CA-125 y el antígeno carcinoembrionario (ACE). La tabla 2 incluye los valores pre y posoperatorios de los marcadores tumorales.

Tabla 2. Promedio de los marcadores tumorales pre y posoperatorios

Variable	Preoperatorio	Posoperatorio	P
Albúmina	2,3 (DE ±1,1)	2,0 (DE ±0,4)	0,56
CA-125 (UI/ml)	154,7 (DE ±59,3)	77,4 (DE ±47,6)	0,03
ACE (ng/ml)	26,8 (DE ±22,0)	25,2 (DE ±7,1)	0,40
CA-19,9 (UI/ml)	166,2 (DE ±18,5)	45,3 (DE ±4,7)	0,02
CA-15,3 (UI/ml)	21,7 (DE ±8,8)	14,2 (DE ±9,9)	0,04

En la mayoría de los pacientes, se efectuó peritonectomía parietal (83%), subfrénica (81%) y pélvica (94%), al igual que omentectomía (90%), colectomía derecha (69%) y colecistectomía (69%). En el 40% de los casos, la histerectomía, con o sin la resección de anexos, se había realizado previamente. El promedio de órganos resecaados fue de 4 (DE ±1), el 71% tenía un PCI preoperatorio mayor o igual a 10 y la media de duración del acto quirúrgico fue de 14,1 horas (DE ±3,2 h). El tiempo de cirugía no varió significativamente según el sexo (p=0,66), el PCI preoperatorio (p=0,55) y el número de órganos resecaados (p=0,33).

El promedio de cristaloides y coloides administrados durante la cirugía fue de 12.134 ml y 2.132 ml, respectivamente. El 69% de la población en estudio requirió soporte vasopresor durante la intervención o después de esta, y la mediana de unidades de glóbulos rojos, plaquetas, plasma fresco congelado y crioprecipitados fue de 7,6; 1,0; 6,6 y 3,0 unidades, respectivamente. La tabla 3 incluye la descripción detallada de las consideraciones técnicas del procedimiento.

Morbilidad, seguimiento y desenlaces

Al finalizar la exéresis tumoral, el PCI posoperatorio fue igual a 0 en el 71% de los casos y equivalente a 1, 2 y 3 en el 2,1; 14,6 y 2,1%, respectivamente; en tres casos, fue mayor o igual a 4 (6,3%) y, en dos casos, no fue posible establecer este valor (4,2%). De forma similar, la extensión de la citorreducción (CCR) se catalogó como 0, 1, 2 y 3 en el 71; 2,1; 20,8 y 2,1%, respectivamente, y, en dos casos, no fue posible establecer la dimensión del acto quirúrgico (4,2%). La mayoría de los pacientes recibió mitomicina más doxorubicina o

Tabla 3. Consideraciones técnicas del procedimiento de Sugarbaker

Variable	N (%)
Peritonectomía parietal	40 (83,3)
Peritonectomía subfrénica	39 (81,3)
Peritonectomía pélvica	
Sí	45 (93,8)
Realizada previamente	3 (6,3)
Omentectomía	
Sí	43 (89,6)
No	2 (4,2)
Realizada previamente	3 (6,3)
Colectomía derecha	33 (68,8)
Sigmoidectomía	12 (25,0)
Gastrectomía	3 (6,3)
Resección de intestino delgado	15 (31,3)
Esplenectomía	27 (56,3)
Colecistectomía	22 (68,8)
Histerectomía	
Sí	13 (27,1)
Realizada previamente	19 (39,6)
Número de órganos resecaados	Media 4,0 (DE ±1,0)
Duración de la cirugía (h)	Media 14,1 (DE ±3,2)
Uso de cristaloides (ml)	Media 12.134,9 (DE ±7.346,3)
Uso de coloides (ml)	Media 2.132,3 (DE ±1.289,8)
Requerimiento vasopresor	
Sí	33 (68,8)
No	15 (31,3)
Transfusión de glóbulos rojos (unidades)	7,6 (DE ±5,4)
Transfusión de plaquetas (unidades)	1,0 (DE ±1,0)
Transfusión de plasma (unidades)	6,6 (DE ±5,8)
Transfusión de crioprecipitados (unidades)	4,4 (DE ±3,0)

Fuente:

cisplatino (52,1%), oxaliplatino (21%) o cisplatino más doxorubicina (17%) como regímenes de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, mientras que, en el 87,5% de los casos, se administró 5-FU bidireccional. En 21 pacientes, se colocó quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana con 5-FU o paclitaxel. La tabla 4

Tabla 4. Tipos de quimioterapia utilizados durante el procedimiento de Sugarbaker

Medicamento/régimen	N (%)
Tipo de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal	
Mitomicina más doxorubicina	25 (52,1)
Oxaliplatino	10 (20,8)
Cisplatino más doxorubicina	8 (16,7)
Paclitaxel	3 (6,3)
Cisplatino	2 (4,2)
Tipo de quimioterapia bidireccional (intraarterial)	
5FU	42 (87,5)
Tipo de quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana	
5FU	17 (35,5)
Paclitaxel	4 (8,3)
Ninguno	27 (56,3)

enseña la distribución de los agentes de quimioterapia utilizados dentro del procedimiento.

Después de la intervención quirúrgica, el promedio de duración de los tubos de toracostomía fue de 12,1 días (DE $\pm 7,2$ días); el del catéter venoso central, de 16,1 días (DE $\pm 13,8$ días); el del soporte nutricional, de 12,8 días (DE $\pm 9,6$ días); el de la estancia en cuidado intensivo, de 9,3 días (DE ± 7 días); el de la intubación orotraqueal, de 2,5 días (DE ± 2 días); y el del tiempo de hospitalización, de 29,5 días (DE $\pm 18,6$ días).

Las complicaciones que más impactaron la evolución hospitalaria de los pacientes incluidos en el registro fueron la enfermedad tromboembólica (31%), la bacteriemia asociada a catéter (23%), la generación de fístulas (17%), el compromiso renal transitorio (17%) y la fuga biliar (8%). Un período hospitalario mayor a 30 días se asoció con la presencia de bacteremia ($p=0,023$), sepsis ($p=0,001$), fístula ($p=0,04$) y trombosis ($p=0,03$). Las variables que influyeron positivamente sobre una estancia prolongada en cuidado intensivo (definida como superior a 10 días) fueron la fuga biliar ($p=0,03$), la bacteriemia ($p=0,057$), la sepsis ($p=0,008$) y la trombosis ($p=0,05$). Entre quienes tuvieron eventos tromboembólicos, no hubo recurrencia; la trombosis venosa profunda se asoció con el peso corporal basal ($p=0,04$), con la duración del procedimiento quirúrgico ($p=0,04$), con la toxicidad cardiovascular de cualquier tipo ($p=0,01$), con la duración de la hospitalización ($p=0,01$) y con la posibilidad de reingresar ($p=0,03$). De modo similar, el embolismo pulmonar se relacionó con el PCI posoperatorio ($p=0,001$), con el requerimiento de nuevas cirugías ($p=0,01$) y con la sepsis ($p=0,01$). La tabla 5 incluye un recuento detallado de las complicaciones relacionadas con el procedimiento de citoreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal.

Tres pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria con el esquema FOLFOX6 o con carboplatino/paclitaxel. El 37,5% tuvo que reingresar por diversas causas con un tiempo medio entre el primer egreso y el nuevo evento de 32 días (DE $\pm 14,5$). Después de 1, 3 y 6 meses de la intervención, el 25, 21 y 19% de los pacientes había reingresado al menos una vez, siendo una de las principales causas el dolor abdominal (85% de los casos) posoperatorio, que se cuantificó en promedio en 5/10 según la escala visual análoga (EVA). Al término del seguimiento (26 de junio de 2012)

Tabla 5. Complicaciones relacionadas con el procedimiento de Sugarbaker

Variable	N (%)
Sangrado intraoperatorio (ml)	Media 2.930,6 (DE $\pm 1.971,2$)
Anemia	35 (72,9)
Diarrea	23 (47,9)
Trombocitopenia	26 (54,2)
Trastornos de la coagulación*	10 (41,7)
Enfermedad tromboembólica	13 (27,0)
Trombosis venosa profunda	9 (18,0)
Embolismo pulmonar	6 (12,5)
Bacteriemia asociada a catéter	11 (22,9)
Fístula	8 (16,7)
Sepsis	14 (29,2)
Compromiso renal transitorio	8 (16,7)
Reintervención quirúrgica	6 (12,5)
Neutropenia no febril	7 (14,6)
Sangrado posoperatorio	8 (16,7)
Fuga biliar	4 (8,3)
Arritmia	4 (8,3)
Neumotórax	2 (4,2)
Pancreatitis	3 (6,3)
Infección superficial del sitio operatorio	4 (8,3)
Fuga anastomótica	5 (10,4)

*Elevación transitoria de los tiempos de coagulación.

(mediana 30 meses, rango 1-46) dos pacientes (4,2%) habían muerto por causas no relacionadas con el procedimiento, y dos más por complicaciones derivadas del mismo. El 84% de los sujetos comentó mejoría global en su calidad de vida. Dieciséis pacientes (33%) tuvieron recaída con una mediana a la presentación de este evento de 20 meses (IC95%, 11,3-28,4) (figura 1), y con una SG de 27,7 meses (IC95%, 14-NA) (figura 2). El análisis multivariado determinó que tres variables

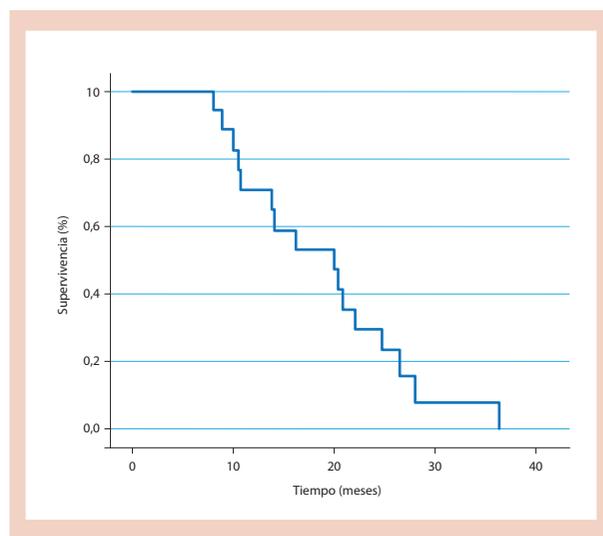


Figura 1. Supervivencia libre de recaída.

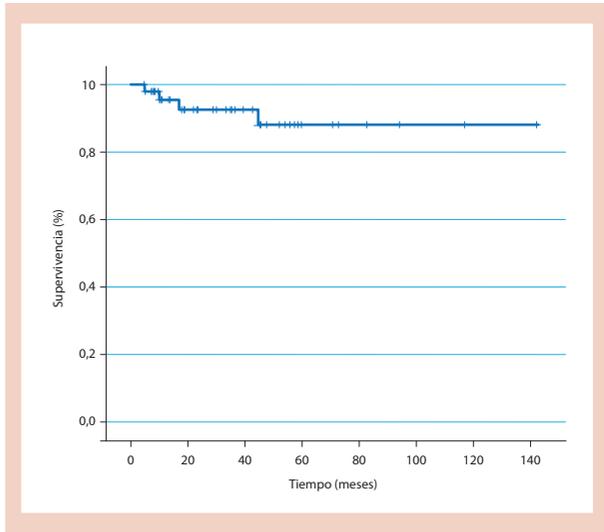


Figura 2. Supervivencia global.

influyeron negativamente sobre la SG, la presencia de enfermedad tromboembólica ($p=0,0001$), la extensión de la citorreducción ($p=0,0001$) y la bacteremia asociada a catéter ($p=0,0001$). La evaluación de la SLP y SG no encontró diferencias entre los pacientes con PMP y otros diagnósticos ($p=0,91$ y $p=0,82$, respectivamente).

Discusión

El análisis de los casos tratados con citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en la Fundación Santa Fe de Bogotá demuestra que la técnica es factible y segura, y mantiene un patrón de complicaciones similar al descrito en la literatura³⁻¹⁴. La gran mayoría de los eventos adversos se presentó en pacientes que tuvieron infecciones o compromiso tromboembólico.

Lanuke y colaboradores reportaron recientemente que el 10% de los pacientes tratados con citorreducción y quimioterapia intraperitoneal experimentan algún grado de tromboembolismo, siendo los factores que condicionan el desarrollo de esta entidad la extensión del compromiso peritoneal ($PCI \geq 13$) y la duración de la cirugía (tiempo quirúrgico ≥ 7 horas). De forma sorprendente, el estudio que incluyó 60 casos solo encontró que el 33% de los sujetos desarrolló algún síntoma o signo sugestivo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, siendo el hallazgo más frecuente la taquicardia²⁷. Igualmente, la tomografía de abdomen y pelvis fue negativa y no encontró inicios de trombosis en 30 pacientes, el angio-TAC de tórax fue negativo en 10 y el Doppler de miembros inferiores no

fue conclusivo en 6 sujetos con el diagnóstico final de trombosis. Llama la atención que el 5% de los evaluados tuvo trombosis de la vena mesentérica superior, hecho que se correlacionó con la presentación tardía de dolor abdominal²⁷; dicho evento ha sido reportado por otros autores^{7,13,28,29}.

Es claro que el cáncer constituye un factor de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos en relación con la presencia de hipercoagulabilidad; esta condición es una de las principales causas de muerte posoperatoria entre los pacientes con cáncer hospitalizados, en los cuales se documenta una incidencia del 30% en comparación con el 0,1% de la población general^{30,31}. De hecho, los factores de riesgo que favorecen la presentación de tromboembolismo en los pacientes con cáncer son el estado avanzado de la enfermedad, una estancia hospitalaria prolongada, la inmovilización, la extensión de los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, un patrón histológico mucinoso originado en el tracto gastrointestinal y el uso de dispositivos venosos centrales^{32,33}. Todos nuestros pacientes podrían considerarse de alto riesgo; es más, tres cuartas partes tenían un PCI preoperatorio mayor de 10 y el 98% tuvo una duración de la cirugía que superó las siete horas. Existe un acuerdo general en que las complicaciones que afectan con mayor frecuencia el curso del procedimiento son la trombosis, las infecciones y las fugas anastomóticas. En general, algunas series de grandes dimensiones han reportado que la posibilidad de trombosis no supera el 20% en pacientes con neoplasias mucinosas de origen apendicular²⁸. En nuestro caso, la frecuencia de trombosis fue del 31%, siendo similar la relación entre la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Hasta el momento, hemos documentado dos casos de compromiso vascular mesentérico venoso.

Intentando reducir el riesgo de tromboembolismo, los pacientes son expuestos a un modelo profiláctico que incluye el uso de heparina no fraccionada infusional intrahospitalaria seguida de heparina de bajo peso molecular, que se administra al menos por cuatro semanas de forma ambulatoria. Sugarbaker y colaboradores también reportaron el uso de profilaxis mecánica, que reduce la presentación de tromboembolismo y de trombosis venosa profunda en el 6 y 4% de los pacientes tratados con peritonectomía radical y quimioterapia intraperitoneal, respectivamente. Debido

a la alta incidencia de eventos vasculares adversos en la Fundación Santa Fe de Bogotá, el grupo de enfermedades del peritoneo decidió modificar el protocolo incluyendo la colocación rutinaria preoperatoria de un filtro de vena cava inferior para pacientes con extenso volumen tumoral, siguiendo la experiencia del Dr. Armando Sardi, discutida y presentada recientemente por su grupo en el 7th Peritoneal Workshop.

Desde el inicio del programa, se estableció la anticoagulación profiláctica prolongada de acuerdo con el estudio ENOXACANII, para completar 28 días posoperatorio. A partir de 2008 se decidió llevar la anticoagulación profiláctica a 28 días desde el momento del egreso por un episodio de TEP submasivo tardío.

Hace poco, Chua y colaboradores demostraron que la peritonectomía del cuadrante superior izquierdo ($p < 0,001$) y la resección del intestino delgado ($p < 0,01$) fueron las variables que más influyeron sobre el curso perioperatorio adverso³⁴. Por otra parte, Saxena informó que los factores que determinaron una morbilidad mayor o igual al grado III fueron un PCI superior a 12, el requerimiento transfusional de más de 4 unidades (sin explicar el tipo de hemoderivado), un número de secciones en el peritoneo mayor de 3 y la realización de más de 1 anastomosis colónica. En concordancia con el estudio previo, esta evaluación también encontró que la exéresis peritoneal del cuadrante superior izquierdo se asoció con un incremento significativo de la morbilidad, hallazgo confirmado en el análisis multivariado ($p = 0,002$)³⁵. En nuestra serie, la realización de la peritonectomía en el cuadrante superior izquierdo no modificó la SG ($p = 0,41$) ni la SLP ($p = 0,15$).

En el grupo de pacientes tratados en la Fundación Santa Fe de Bogotá, se demostró la presencia de pancreatitis en el 6,3% de los casos, siendo, en general, eventos de moderada intensidad. En una paciente, se documentó una fístula secundaria, que generó la necrosis de la cara posterior del estómago y del colon transversal. Un registro similar al ATIA describió que el 6% de los pacientes expuestos al procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal desarrollan fístulas pancreáticas que se asociaron a la politransfusión (más de 6 unidades de glóbulos rojos), al tiempo operatorio (más de 9 horas) y a la esplenectomía. De forma global, el manejo conservador de la fístula anormal fue exitoso en el 94% en un tiempo promedio de

26 días. A pesar de que la fístula pancreática no contribuyó con el aumento de la mortalidad, sí se relacionó con la prolongación en la estancia hospitalaria³⁶. Para el caso tratado en nuestra institución, la presentación de esta patología determinó una extensión significativa del período hospitalario.

Kusamura y colaboradores describieron el impacto del procedimiento de citorreducción peritoneal seguida por la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal sobre la toxicidad sistémica en un grupo de 242 pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cáncer de Milán³⁷. Dicho estudio encontró que la toxicidad medular fue inferior al 12% y que en pocos casos se documentó nefrotoxicidad, neutropenia febril y fibrosis pulmonar. El análisis de tales variables en la población de sujetos intervenidos en la Fundación Santa Fe de Bogotá documentó una tasa de efectos adversos sistémicos inferior al 14%. En el 17% de los casos, se evidenció una elevación transitoria de los azoados sin repercusión permanente.

El mismo grupo encontró que los factores que se asociaron con el mayor grado de toxicidad sistémica fueron: una dosis de cisplatino intraperitoneal superior a 240 mg (OR 278; IC95% 1,20-6,45) y el uso de la combinación cisplatino/doxorubicina (OR 2,36; IC95% 1,02-5,45)³⁷.

El 68,75% de los pacientes incluidos en la serie tenía PMP, un síndrome caracterizado por la presencia de moco libre en la cavidad abdominal relacionado con una tumoración primaria y con implantes sobre el peritoneo y el epiplón. En general, la adenomucinosi se caracteriza por lesiones adherentes no invasoras, constituidas en parte por epitelio benigno, que ocasiona una reacción con fibrosis hialina multifocal de buen pronóstico. Por otra parte, la carcinomatosis mucinosa peritoneal presenta lesiones invasoras con atipias celulares, complejidad arquitectónica y estructural, y masas con histología bien, moderada o pobremente diferenciada; entre estas, se encuentra una forma intermedia³⁸. La mayoría de los PMP provienen de neoplasias mucinosas del apéndice (65%), que se acompañan en un 40% de los casos de lesiones ováricas. La etiología puede diferenciarse utilizando diversos perfiles de inmunohistoquímica, que incluyen el WT1, CK7, CK20, CDX2, CD44, MUC2 y MUC5AC.

El tratamiento de esta patología es controvertido y carece de evidencia apoyada por experimentos clínicos fase III, debido a la rareza y heterogeneidad de la

enfermedad. El desarrollo de un grupo multidisciplinario especializado en el manejo de esta condición necesita de cirujanos capacitados para seleccionar correctamente a los pacientes y realizar la resección de múltiples vísceras y su reconstrucción. Globalmente se ha estimado que se requieren alrededor de 100 casos para lograr una mortalidad atribuible al procedimiento inferior al 3% y una morbilidad cercana al 25 al 30%³⁹. Recientemente, el Centro para el Tratamiento del PMP del Welcome Trust (Reino Unido) estableció la necesidad de crear centros de excelencia capaces de cubrir dicha curva de aprendizaje; estas instituciones deben ser capaces de disminuir la morbilidad hasta un rango que oscila entre el 10 y 15%, y la mortalidad entre un 0 y 3% después de intervenir un número no inferior a 20 casos⁴⁰. En nuestro caso, la morbilidad promedio fue del 24% y la mortalidad atribuible a la intervención, del 6,3%.

La quimioterapia intraperitoneal se ha utilizado con éxito en diferentes circunstancias desde la década de 1950, basándose en la relación fisiológica existente entre el espacio peritoneal y el plasmático, que facilita la terapia con intensificación regional de la dosis⁴¹. Los agentes quimioterapéuticos de alto peso molecular son albergados por largos períodos de tiempo, lo que permite controlar la presencia de émbolos tumorales localizados sobre la superficie de las vísceras y la ocupación por los medicamentos de los vasos linfáticos, venosos, y de las redes de fibrina que atrapan células tumorales viables. Por su parte y adicional a la citotoxicidad directa sobre la neoplasia, la hipertermia aumenta la penetración de dichos agentes a los tejidos, efecto que se suma al incremento de la irrigación sanguínea de la masa y a la disminución de la presión intersticial, que se traduce en una menor compactación tumoral, lo que culmina en una mayor accesibilidad a la quimioterapia intravenosa⁴⁰.

Para optimizar la selección de los pacientes con PMP que obtendrán el mayor beneficio al ser tratados con la técnica de citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, se han diseñado varias escalas cuantitativas que a la vez actúan como índices pronósticos. Desde 1994, se encuentran disponibles cinco modelos: el índice para estadificación de Lyon, el índice de cáncer peritoneal, la escala de la Japanese Research Society for Gastric Cancer Carcinomatosis Staging, el índice alemán simplificado para carcinomatosis peritoneal y la puntuación para evaluar la extensión de la citorreducción

quirúrgica⁴². El grupo multidisciplinario creado en el Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá ha escogido el PCI diseñado por Jacquet y Sugarbaker para describir la distribución y las dimensiones de los implantes tumorales en el abdomen y la pelvis.

El PCI utiliza 13 regiones, que se inspeccionan cuidadosamente durante el procedimiento, cuando se mide el diámetro mayor de los implantes del PMP distribuidos sobre la superficie del peritoneo. Las lesiones se catalogan entre 0 y 3, usando la menor calificación en ausencia de compromiso del peritoneo visceral y parietal: LS1 cuando se encuentran implantes menores de 0,5 cm; LS2 cuando el diámetro de las lesiones está entre 0,5 y 5 cm; y LS3 en presencia de implantes mayores de 5 cm o cuando se evidencia enfermedad en el abdomen y en la pelvis^{43,44}. El valor pronóstico del PCI se evaluó en 100 pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon y se encontró una supervivencia global a 5 años del 50% cuando es inferior al 10%; el 20% si está entre 11 y 20; y el 0% cuando es superior a 20¹³.

Con el fin de determinar la efectividad del procedimiento, se diseñó la puntuación de citorreducción, que cuantifica la enfermedad residual. Su importancia se demostró en el análisis del registro internacional de pacientes con carcinomatosis peritoneal que evaluó 506 sujetos, demostrando que aquellos con puntuación CC-0 tienen una SG a 2 años cercana al 80%, mientras que, para los procedimientos clasificados como CC-2 a 3, es del 10%⁴³. En conjunto, los puntajes de los pacientes con PMP tratados en el estudio ATIA permiten estimar una supervivencia a 3 años que oscila entre el 30 y 50%. El pronóstico de los pacientes sometidos al procedimiento de Sugarbaker ha sido determinado en una revisión sistemática no convencional, publicada por el Washington Cancer Institute en el 2006, que identificó 37 referencias, de las que se eligieron 10 estudios observacionales que corresponden a evidencia de nivel IV.

Se agrupó la información de 863 sujetos con PMP tratados con peritonectomía radical (resección del peritoneo parietal anterior, epiplectomía, peritonectomía subfrénica derecha e izquierda, colecistectomía y esplenectomía) más rectosigmoidectomía, colectomía derecha, histerectomía, ooforectomía bilateral y extracción de algún segmento del intestino delgado según fuera necesario. Todos recibieron quimioterapia hipertérmica intraperitoneal más quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana (en los siete días

siguientes a la cirugía)⁴¹. El estudio encontró un rango para la mediana de SG entre 51 y 156 meses, y una proporción de sujetos vivos a 1, a 2, a 3 y a 5 años del 80 al 100%, del 76 al 96%, del 59 al 96% y del 52 al 96%, respectivamente.

Una revisión reciente reportó morbilidad del 12 al 52% y mortalidad del 0,9 al 5,8% en 10 centros de alto volumen, cifras que, aunque no son despreciables, son similares a las de cirugías gastrointestinales mayores (esofagectomía, duodenopancreatectomía, etc.)⁴⁹. Baratt y colaboradores analizaron los resultados de 426 procedimientos estableciendo como predictores independientes de morbilidad la presencia de un PCI > 30, más de cinco órganos resecaos, un pobre estado funcional basal (medido por el ECOG) y una dosis de cisplatino mayor a 240 mg. En pacientes con dos o más de estos factores, se documentó una mortalidad superior al 66%. El número de segmentos de peritoneo retirados y la víscera reseca no se correlacionó con complicaciones⁵⁰.

En procedimientos tan complejos como este, tiene gran importancia la experiencia del equipo interdisciplinario que lo ejecuta (curva de aprendizaje). Este es un concepto multidimensional que comprende aspectos como la correcta selección de los pacientes, la técnica quirúrgica y la maduración del grupo responsable del cuidado perioperatorio del paciente. Por lo tanto, la evaluación de los desenlaces debe contemplar los resultados quirúrgicos a corto plazo (eventos adversos, estadía hospitalaria) y los oncológicos convencionales⁵¹. En general, los desenlaces aceptados para medir la calidad han sido la tasa de citorreducción completa y el riesgo de morbilidad severa; la primera está en función de dos factores: la selección de los casos resecaos y la habilidad quirúrgica. Diversas series han demostrado que ambas capacidades mejoran con el incremento en el número de casos. Smeenk y colaboradores fueron los primeros en estudiar este proceso; en el 2007, evaluaron 390 sujetos, observando una mejoría significativa en la tasa de citorreducción completa (que pasó del 35 al 65%) a medida que el número de casos realizados aumentó. Igualmente, el riesgo de morbilidad significativa se redujo (del 71 al 34%), al igual que se encontró una mejoría en la SLP después de un año (59,7% vs. 71,7%)⁵².

Moradi y Esquivel revisaron el papel de la curva de aprendizaje en este procedimiento, demostrando una tendencia positiva a la mejora de los resultados a medida que aumentó el número de intervenciones⁵³. Hace poco,

Kusamura analizó la evolución de la controversia, estableciendo una cifra de 140 procedimientos para asegurar una reducción aceptable de la morbilidad. También, valoró la eficacia de implementar un sistema tutorial para acelerar y optimizar los resultados⁵⁴. En nuestro centro, se han realizado 70 procedimientos, logrando poco a poco un proceso sistematizado y eficiente.

Según nuestro conocimiento, el estudio ATIA constituye el único registro monográfico diseñado para evaluar diversos desenlaces en pacientes tratados con citorreducción peritoneal seguida de la administración de quimioterapia hipertérmica peritoneal en América Latina. Previamente, Ferreira y colaboradores informaron los resultados de 26 pacientes de Brasil en los que se alcanzó un estado CC-0 y CC-1 en el 85,7%, con una morbilidad y mortalidad del 18 y 7%, respectivamente. En dicha serie, la única variable que se asoció con la toxicidad fue la duración del procedimiento (mayor a 10 horas)⁴⁵. Una serie de menores dimensiones valoró el papel de la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en un pequeño grupo de pacientes con cáncer de ovario estados IIIB y IIIC, encontrando toxicidad extrema y un beneficio marginal⁴⁶.

A pesar de que los resultados del tratamiento de las neoplasias que afectan el peritoneo distan de ser óptimos, es claro un cambio a favor de los pacientes en consecuencia de una correcta selección de candidatos, lo que permite la realización de intervenciones basadas en el trabajo conjunto integral entre cirujanos y oncólogos.

La experiencia de grupos especializados y esta correcta selección, especialmente con base en la biología del tumor, ha demostrado mejores tasas de supervivencia, llegando hasta un 57% a tres años⁴⁷. Sugarbaker, pionero en el desarrollo e implementación de este procedimiento, sostiene que es el nuevo estándar de manejo en la carcinomatosis peritoneal en neoplasias apendiculares y en cáncer colorrectal⁴⁸.

Las principales limitaciones del estudio ATIA giran en torno al tamaño de la muestra, principalmente, y a la distribución de las patologías sometidas al procedimiento en nuestro entorno. Dado que el estudio es prospectivo, esperamos aumentar el tamaño muestral y ampliar así el conocimiento sobre el procedimiento en nuestro país.

Financiación: Este estudio fue financiado por una beca irrestricta de la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada al Cáncer (FICMAC).

Referencias

1. Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009;7:5.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88(2):358-63.
3. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):41-9.
4. Moran B, Baratti D, Yan TD, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol*. 2008;98(4):277-82.
5. Esquivel J, Elias D, Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2008;98(4):263-7.
6. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, Yan TD, Alexander R, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in the management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. Society of Surgical Oncology. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):128-33.
7. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol*. 2003;21(20):3737-43.
8. Yan TD, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma--a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(2):515-25.
9. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113(2):315-25.
10. Hirose K, Katayama K, Iida A, Yamaguchi A, Nakagawara G, Umeda S, et al. Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology*. 1999;57(2):106-14.
11. Glehen O, Schreiber V, Cotte E, Sayag-Beaujard AC, Osinsky D, Freyer G, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 2004;139(1):20-6.
12. Cheong JH, Shen JY, Song CS, Hyung WJ, Shen JG, Choi SH, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(1):61-8.
13. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22(16):3284-92.
14. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, Bartlett DL, Beresnev TH, Mavroukakis SM, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21(24):4560-7.
15. Alexander R, Mavroukakis S, Libutti S, Pingpank J, Beresneva T, Marden S, et al. Impact of tumor resection (Rxn) and intraperitoneal (IP) chemotherapy (CHRx) on health related quality of life (HRQL) in patients (Pts) with peritoneal surface malignancies (PSM). *Ann Surg Oncol*. 2004;11:S109.
16. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell GB, Fleming RA, Shen P, et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2003;10(2):155-62.
17. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH, et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14(3):1105-13.
18. McQuellon RP, Russell GB, Shen P, Stewart JH 4th, Saunders W, Levine EA. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(1):125-33.
19. McQuellon RP, Danhauer SC, Campbell C, Duckworth K, Beard R, Shen P, et al. Assessing depressive symptoms with the Center of Epidemiologic Studies Depression-Scale prior cytoreductive surgery + intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Psycho-Oncology*. 2009;18(S1-S96):S42.
20. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, van Slooten G, van Tinteren H. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2008;15(9):2426-32.
21. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, Endou Y, Sasaki T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32(6):602-6.
22. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005;92(2):153-8.
23. National Institute for Clinical Excellence (NICE). Complete cytoreduction for pseudomyxoma peritonei (Sugarbaker technique). Disponible en: <www.nice.org.uk>, consulta del 26 de enero del 2011.
24. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18(5):827-34.
25. Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH. [Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed]. *Cancer Therapeutics*. 1998;1:321-5.
26. Sugarbaker PH. Technical procedures. In: Sugarbaker PH, editor. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the sur-

- gical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy. 4th ed. Washington, D.C.: Washington Cancer Institute; 2006. p. 1-22.
27. Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Can J Surg.* 2009;52(1):18-22.
 28. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, Marquardt CE, Gushchin V, Esquivel J, et al. Prospective morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy to treat peritoneal dissemination of appendiceal mucinous malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(5):635-44.
 29. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei--a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(2):186-90.
 30. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, Bergqvist D, Lassen MR, Colwell CW, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004;126(3 Suppl):338S-400S.
 31. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, Petterson TM, O'Fallon WM, Melton LJ 3rd. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med.* 2000;160(6):809-15.
 32. Alcalay A, Wun T, Khatri V, Chew HK, Harvey D, Zhou H, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol.* 2006;24(7):1112-8.
 33. Mandalà M, Falanga A, Cremonesi M, Zaccanelli M, Floriani I, Viganò MG, et al. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. *Thromb Haemost.* 2006;95(4):752-4.
 34. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, Liauw W, Yan TD, Fransi S, et al. 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;251(1):101-6.
 35. Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. *World J Surg.* 2010;34(1):70-8.
 36. Saxena A, Chua TC, Yan TD, Morris DL. Postoperative pancreatic fistula after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: incidence, risk factors, management, and clinical sequelae. *Ann Surg Oncol.* 2010;17(5):1302-10.
 37. Kusamura S, Baratti D, Younan R, Laterza B, Oliva GD, Costanzo P, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2550-8.
 38. Galani E, Marx GM, Steer CB, Culora G, Harper PG. Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. *Int J Gynecol Cancer.* 2003;13(4):413-8.
 39. Moran BJ. Establishment of a peritoneal malignancy treatment centre in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(6):614-8.
 40. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J.* 2009;15(3):196-9.
 41. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):484-92.
 42. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, Monneuse O, Beaujard AC, Freyer G, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(6):597-601.
 43. Sugarbaker PH. Quantitative prognostic indicators. In: Sugarbaker PH, editor. Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy. 4th ed. Washington, D.C.: Washington Cancer Institute; 2006. p. 12-22.
 44. Arias F, Otero J, Guerrero C, et al. Pseudomyxoma peritonei: first cases treated by radical cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Col Ciruj.* 2009;24(3):10-5.
 45. Ferreira FO, Aguiar JS, Rossi BM, Nakagawa WT, Toshihiko W, Filho D, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in the treatment of peritoneal dissemination of neoplasias: preliminary results with closed perfusion technique. *Appl Cancer Res.* 2005;25(2):82-9.
 46. Gori J, Castaño R, Staringer JC, Häbich D, González Bernaldo de Quiros D, Felci N, et al. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en el cáncer de ovario [Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer treatment]. *Obstet Ginecol Latinoam.* 2003;61(1):3-11.
 47. Chua T, Liauw W, Saxena A, Al-Mohaimeed K, Fransi S, Zhao J, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg.* 2011;201(2):149-56.
 48. Sugarbaker P. Evolution of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: are there treatment alternatives. *Am J Surg.* 2011;201(2):157-9.
 49. Chua TC, Yan TD, Saxena A, Morris DL. Should the treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy still be regarded as a highly morbid procedure?: a systematic review of morbidity and mortality. *Ann Surg.* 2009;249(6):900-7.
 50. Baratti D, Kusamura S, Mingrone E, Balestra MR, Laterza B, Deraco M. Identification of a subgroup of patients at highest risk for complications after surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 2012;256(2):334-41.
 51. Kusamura S, Baratti D, Deraco M. Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies. *Ann Surg* [online]. 2012 [cited 2013 Jun 26];255(2):348-56. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22202584>>.
 52. Moradi BN 3rd, Esquivel J. Learning curve in cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Oncol* [online]. 2009 [cited 2013 Jun 26];100(4):293-6. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19697425>>.
 53. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Learning curve of combined modality treatment in peritoneal surface disease. *Br J Surg* [online]. 2007 [cited 2013 Jun 26];94(11):1408-14. Available from: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17631678>>.
 54. Kusamura S, Baratti D, Virzi S, Bonomi S, Iusco DR, Grassi A, et al. Learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies: analysis of two centres. *J Surg Oncol* [online] 2013 [cited 2013 Jun 25];107(4):312-9. Available from: <<http://doi.wiley.com/10.1002/jso.23231>>.