

FISIOPATOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA CARCINOMATOSIS PERITONEAL

INTRODUCCIÓN

Hasta hace relativamente poco tiempo la diseminación peritoneal de los tumores malignos era vista como una situación clínica pasible únicamente de tratamiento paliativo porque se la consideraba un signo de propagación sistémica. En la década de 1980 algunos cirujanos en EE.UU., Japón y Francia comenzaron a investigar nuevos abordajes terapéuticos fruto del conocimiento de innovadores conceptos sobre la fisiopatología de la diseminación tumoral. Ellos fueron considerados “soñadores” y fueron necesarios unos 20 años para que la cirugía de citorreducción (CRS) y la quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) fueran consideradas, al menos en algunos países, como *gold standard* en el tratamiento de pacientes seleccionados con ciertos tumores diseminados en la superficie peritoneal, entre ellos el pseudomixoma peritoneal, el mesotelioma peritoneal y la carcinomatosis peritoneal de origen colónico.

En 2012 numerosos centros de todo el mundo como EE.UU. (en las ciudades de Washington, Omaha, Winston-Salem, Pittsburgh y Houston), Francia, Inglaterra, Italia, España, Holanda, Japón, Corea, China, México, Brasil y Argentina, tienen Programas de Tratamiento de la Neoplasia en la Superficie Peritoneal.

Como consecuencia de la implementación de estos centros especializados, una gran cantidad de pacientes se han beneficiado con este tratamiento combinado. Merced a ello el conocimiento sobre carcinomatosis fue aumentando y mejorando con el transcurso del tiempo y ello se ve reflejado en el incremento en progresión geométrica del número de publicaciones sobre carcinomatosis peritoneal (CP) a lo largo de las últimas décadas (Figura 1). Debido a que se trata de técnicas quirúrgicas novedosas y que además se acompañan de un tratamiento que utiliza métodos físicos y químicos durante el tiempo quirúrgico, nuevas nociones se van generando y con ellas surgen

otras preguntas que requieren la generación de múltiples ideas, dando lugar a la fascinante y apasionante evolución del conocimiento científico.

Este trabajo tiene por objetivo acercar al cirujano del siglo XXI los conocimientos actuales necesarios para optimizar el manejo de los pacientes con CP a través de la actualización de la evidencia disponible sobre el tema. En una primera parte se abordarán los principales acontecimientos históricos que jalonaron la evolución del manejo de esta manifestación de la neoplasia y se analizará la fisiopatología de la diseminación peritoneal de tumores, los métodos de diagnóstico por imágenes y estadificación preoperatoria junto a los criterios de selección de los pacientes. En una segunda parte, se describirán la cirugía de citorreducción, las técnicas de peritonectomía y los razonamientos que el cirujano debe emplear al momento de elegir los diferentes tratamientos, como así también la morbimortalidad, la calidad de vida luego de efectuar este tratamiento, el análisis de costo beneficio y cómo debe establecerse un Programa de tratamiento de la Neoplasia en la Superficie Peritoneal. En la tercera parte describiremos las indicaciones y los resultados obtenidos con la aplicación de este procedimiento.

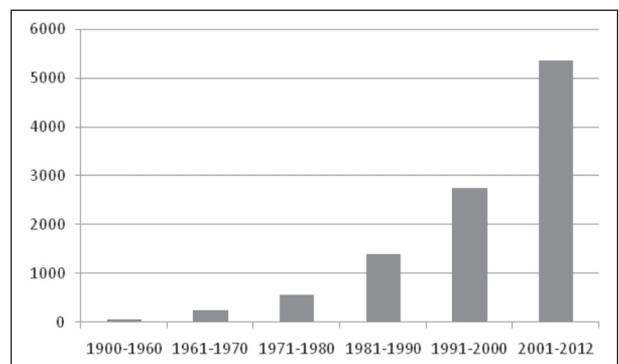


FIGURA 1

Evolución del número de publicaciones sobre “carcinomatosis peritoneal” a lo largo de las décadas.

PRIMERA PARTE

Aspectos históricos sobre el conocimiento de carcinomatosis peritoneal y su tratamiento

La carcinomatosis peritoneal fue exhaustivamente descripta por primera vez ya bien entrado el siglo XX. En 1931 John A. Sampson (1873-1946), un cirujano ginecólogo de la Escuela de Medicina de Albany, estado de Nueva York, conocido también por su contribución al entendimiento de la endometriosis, publicó su trabajo en el *American Journal of Pathology* sosteniendo que el origen de los implantes peritoneales estaba en las células tumorales desprendidas del primario ovárico. Esta idea introdujo una nueva forma de diseminación tumoral: la vía transcelómica o peritoneal, que se agregó a las previamente conocidas hematogena y linfática¹.

En 1955 Austin Weisberger (1914-1970) y col. publicaron en el *Journal of the American Medical Association* un artículo sobre la utilización de quimioterapia (mostaza nitrogenada) por vía intraperitoneal para el tratamiento de la ascitis de origen neoplásico². En 1958 Charles Fullerton y Peter Reed de Montreal, Canadá publicaron sus resultados con un tratamiento similar, realizado por vía percutánea³. Pero no fue hasta 1980 en que esta opción terapéutica fue retomada cuando John S. Spratt y col., de Louisville, Kentucky publicaron el caso de un paciente con pseudomixoma peritoneal tratado con una combinación de cirugía tipo reducción del volumen tumoral ("debulking") seguida en el postoperatorio inmediato de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Las drogas utilizadas fueron trietilenetio-fosforamida (tiotepa) y metotrexate, la primera por 15 minutos en la sala de operaciones inmediatamente después del cierre de la incisión y la segunda también utilizada con hipertermia bajo anestesia general los cinco primeros días del postoperatorio⁴. Este informe se basó en los estudios farmacocinéticos de Dedrick y col. de los Institutos Nacionales de Salud (NIH) en Bethesda, Maryland quienes postularon que ciertas drogas administradas por vía intraperitoneal podrían permanecer en cavidad por un cierto tiempo sin pasar a la circulación sistémica posibilitando de este modo el tratamiento de neoplasias ováricas diseminadas en el abdomen⁵.

En 1988 Fujimoto y col. de la Universidad Chiba en Matsudo, Japón publicaron la primera serie de 15 pacientes tratados con resección y quimio-

hipertermia (utilizada a 47,5 °C) intraperitoneal intraoperatoria, ahora conocida como HIPEC. Este trabajo se basaba, entre otros, en los estudios experimentales de Koga y col. de la Universidad Tottori de Yonago, Japón sobre la prolongación de la supervivencia global en ratas con diseminación peritoneal de células de hepatocarcinoma 100b cuando se combinó el agente quimioterápico mitomicina C con el efecto antitumoral de la hipertermia^{6,7}. También fueron importantes las contribuciones de Muneyasu Urano, un radioterapeuta japonés que, trabajando en la Universidad de Harvard en Boston, Massachusetts, publicó un artículo sobre su experimentación en quimioterapia hipertérmica donde estableció que la temperatura a la cual se consigue el mejor efecto citotóxico es entre 41 y 42 °C⁸.

Posteriormente, en 1995 Paul Sugarbaker, del Washington Cancer Institute en Washington DC, desarrolló el concepto y agregó un paso técnico fundamental, quizás el más importante en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal, que es la introducción de procedimientos de peritonectomía estandarizados destinados a lograr la resección radical del tumor diseminado en la cavidad peritoneal⁹.

Luego Schneebaum y col. (EE.UU.) en 1996, Fujimura y col. (Japón) en 1999, Loggie y col. (EE.UU.), Beaujard y col. (Francia), Cavaliere y col. en 2000 (Italia); Witkamp y col. (Holanda) en 2001 y Elias y col. (Francia) en 2001; publicaron sendos estudios sobre series de pacientes tratados con CRS+HIPEC.

Fisiopatología e historia natural de la carcinomatosis peritoneal

La anatomía y fisiología del mesotelio peritoneal y la cavidad peritoneal, tienen una muy intrincada relación con numerosas funciones corporales (motilidad intestinal, intercambio de fluidos y circulación linfática, entre otras). Entender estas relaciones es esencial para el correcto y eficaz manejo de las neoplasias peritoneales.

La cavidad abdominal se divide anatómicamente en una cavidad peritoneal principal y una cavidad menor o transcavidad de los epiplones, comunicadas a través del hiato de Winslow. La cavidad menor está limitada anteriormente por la cara posterior del estómago, hacia abajo y a la izquierda por el mesocolon transversal y hacia

atrás por el peritoneo que recubre la cara anterior del páncreas. El margen lateral derecho de la transcavidad de los epiplones está delimitado por el ligamento gastrohepático. La cavidad principal contiene la mayoría de las vísceras abdominales que están recubiertas por el peritoneo visceral que al llegar a la pared abdominal se refleja dando continuidad con el peritoneo parietal. Más allá del anillo pelviano esta cavidad recibe el nombre de cavidad pelviana. La superficie sumada de las diversas porciones de la cavidad peritoneal se corresponde aproximadamente con la de la piel o superficie corporal total. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la superficie *funcional* del peritoneo no es similar a la de la piel, ya que mientras ésta presenta un epitelio pavimentoso, el peritoneo es intensamente papilar, lo cual aumenta considerablemente la superficie absorptiva del mismo, hecho de trascendentes implicancias fisiológicas y farmacológicas.

Los tumores del peritoneo pueden ser primarios, tal es el caso del infrecuente mesotelioma peritoneal, o secundarios, como consecuencia de la (mucho más frecuente) siembra peritoneal originada en neoplasias de órganos abdominales, aunque también existen casos de carcinomatosis peritoneal de origen extraabdominal.

Mecanismos moleculares y celulares de diseminación peritoneal

Los mecanismos moleculares de la diseminación peritoneal fueron descritos por Y. Yonemura, quien realizó estudios de microscopía electrónica y con técnicas de biología molecular¹⁰. La diseminación peritoneal es un mecanismo de múltiples etapas. El primer paso es el despegamiento de células tumorales de la superficie serosa del tumor primario. Estas células son llamadas "células tumorales peritoneales libres". La molécula E-cadherina es la clave en la adhesión entre célula y célula. Cuando la expresión de E-cadherina está suprimida o existe alguna anomalía en el gen que la codifica, el despegamiento de células tumorales está aumentado. De este modo las células con E-cadherina disminuida se despegan fácilmente del tumor y devienen células tumorales peritoneales libres. Por ejemplo, en cáncer gástrico la expresión anormal de E-cadherina es más frecuente en tumores pobremente diferenciados y la diseminación peritoneal es la forma de pre-

sentación más frecuente en este tipo de tumores gástricos¹¹.

La sustancia S100-A4 tiene participación en la motilidad de las células tumorales ya que puede activar la miosina no muscular¹². Un cáncer gástrico con baja expresión de E-cadherina y alta expresión de S100-A4 muy frecuentemente muestra invasión serosa, diseminación peritoneal y es de tipo infiltrante en su crecimiento. Por cierto, este perfil tumoral muestra una fuerte correlación con adenocarcinoma pobremente diferenciado y podría ser un predictor potente de carcinomatosis peritoneal¹³.

Las células tumorales peritoneales libres aisladas se unen a las células mesoteliales, invaden el tejido submesotelial, proliferan y crecen para formar una metástasis establecida con neoangiogénesis.

Se proponen dos procesos diferentes para explicar la diseminación peritoneal, designados como "transmesotelial" y "translinfático". Las metástasis transmesoteliales se originan por contacto directo de las células tumorales peritoneales libres con el mesotelio distante. Las células mesoteliales normales tienen uniones muy fuertes entre sí, sin espacios entre ellas, actuando como una barrera contra la invasión del espacio submesotelial por parte de las células tumorales peritoneales libres. El espacio entre la capa de células mesoteliales y los capilares submesoteliales se denomina "barrera plasmático-peritoneal", que impide el movimiento de oxígeno y nutrientes desde el capilar submesotelial a la cavidad peritoneal¹⁴. De este modo, la mayoría de las células tumorales peritoneales libres mueren debido al ambiente adverso en que se encuentran. Sin embargo, una vez que algunas células tumorales peritoneales libres logran adherirse a las células mesoteliales con moléculas adhesivas tales como CD-44, las citoquinas producidas por las células tumorales contraen a las células mesoteliales por medio de la fosforilación de su citoesqueleto. Como resultado de esta contracción, las células tumorales pueden migrar al espacio submesotelial a través de un espacio labrado entre células mesoteliales contraídas y se adhieren firmemente a la membrana basal a través de la expresión de moléculas de integrina. Las integrinas son los receptores de los componentes de la membrana basal y también se expresan en la membrana de las células tumorales. Hay una relación estrecha entre la sobreexpresión de inte-

grinas y la habilidad o capacidad metastásica de las células tumorales. En un modelo experimental de diseminación peritoneal las células tumorales con mayor capacidad metastásica sobreexpresan las integrinas $\alpha 2 / \alpha 3 / \beta 1$ ^{15, 16}.

Cuando las células tumorales expresan factores de movilidad y proteinasas de matriz, pueden invadir el tejido subperitoneal degradando la barrera plasmático-peritoneal. MET es un receptor del tipo tirosina-quinasa contra factor de crecimiento hepatocítico (HGF) que aumenta la motilidad y la proliferación de las células tumorales. En cáncer gástrico humano la expresión de MET está asociada con adenocarcinoma pobremente diferenciado y diseminación peritoneal^{17, 18}.

Cuando las células tumorales invaden cerca del capilar submesotelial, pueden proliferar por vía autócrina o parácrina a través de la producción de factores de crecimiento provenientes de las células tumorales o de células estromales. Los factores angiogénicos como el factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) A y B secretados por las células tumorales peritoneales libres inducen angiogénesis en el tejido subperitoneal. Como resultado, la magnitud e importancia de la barrera plasmático-peritoneal disminuyen y se establece un terreno apto para las metástasis.

El segundo proceso metastásico al peritoneo es la metástasis translinfática. Las células tumorales peritoneales libres migran a los orificios linfáticos (*stomata*) que se abren en la superficie peritoneal y proliferan en el espacio linfático submesotelial apenas por debajo de los *stomata* linfáticos. La diseminación peritoneal vía metástasis translinfática se establece antes que la vía transmesotelial, porque las metástasis transmesoteliales insumen un proceso más difícil y complejo que las translinfáticas.

Existen muchos orificios linfáticos en el omento mayor, apéndices epiploicos del colon, superficies peritoneales de ambos hemidiafragmas, ligamento falciforme, fondo de saco de Douglas y el mesenterio del intestino delgado. El omento mayor, el ligamento falciforme y el fondo de saco peritoneal tienen numerosas "manchas lácteas" (*milky spots*): se trata de aparatos linfáticos consistentes de macrófagos peritoneales y linfocitos en un seno linfático. Los orificios linfáticos se encuentran en estos *milky spots* y los macrófagos peritoneales se movilizan a la cavidad peritoneal a través de esos orificios linfáticos.

Los *milky spots*, por lo tanto, tienen un rol importante en la función inmunológica de la cavidad peritoneal. Las células tumorales peritoneales libres migran al seno linfático del *milky spot* y proliferan con neoangiogénesis.

Sobre el peritoneo que cubre el fondo de saco peritoneal existen ricos plexos linfáticos y hay también *milky spots*. Los linfáticos subperitoneales pelvianos corren inicialmente hacia el recto para finalmente terminar en los ganglios alrededor de las arterias ilíacas. Las células tumorales peritoneales libres se acumulan en el fondo de saco peritoneal por gravedad y las citoquinas producidas por las células tumorales inducen la contracción de las células mesoteliales. Como consecuencia de ello los *stomata* en los *milky spots* quedan expuestos resultando en la migración de células tumorales a los vasos linfáticos submesoteliales.

En el diafragma, se encuentran numerosos *stomata* que conectan con los vasos linfáticos por debajo de la mácula cribiforme, una estructura similar a un tamiz. Las células mesoteliales cubren la mácula cribiforme mientras los orificios en la misma conectan con los vasos linfáticos subyacentes. Usualmente los *stomata* están recubiertos con células mesoteliales planas pero los *stomata* aumentan su tamaño debido a la contracción de dichas células mesoteliales por acción de las citoquinas de las células tumorales y de las células peritoneales inflamatorias. Las células tumorales peritoneales libres migran entonces fácilmente al espacio linfático submesotelial del diafragma y proliferan. Además, la presión negativa causada por la inspiración alienta la migración de células tumorales peritoneales libres a través de los *stomata* diafragmáticos.

Por el contrario, no hay *stomata* linfáticos ni *milky spots* en la cápsula de Glisson, el peritoneo parietal anterior, la superficie serosa del intestino delgado ni en la cápsula esplénica. Estas regiones peritoneales no son afectadas hasta etapas tardías de la diseminación peritoneal.

El área de peritoneo rica en *stomata* linfáticos y *milky spots* constituye aproximadamente un 65% de su superficie total.

Las metástasis hematógenas y linfáticas de los tumores gastrointestinales siguen un patrón de distribución bien definido: los ganglios linfáticos y el hígado suelen ser las estructuras primariamente afectadas por el proceso metastásico.

El mecanismo de diseminación del pseudomixoma peritoneal (PMP), una entidad patológica

de baja incidencia, se establece principalmente a través del proceso translinfático. Se trata de una neoplasia epitelial del apéndice cecal productora de moco que crece hacia la luz del órgano que es notablemente pequeña. Esta falta de espacio condiciona rápidamente una isquemia de la pared y perforación del órgano. Las células tumorales peritoneales libres están en este caso cubiertas de mucina y casi no se adhieren a la superficie peritoneal por la vía transmesotelial. La capacidad invasora de estas células suele ser baja y el tumor prolifera en los *milky spots* y *stomata* linfáticos. Las cápsulas esplénica y hepática suelen estar comprometidas por contigüidad con la superficie peritoneal de ambos hemidiafragmas. En el fondo de saco de Douglas las células de pseudomixoma se acumulan por gravedad y proliferan produciendo mucina. Las células tumorales crecen lentamente sobre la superficie peritoneal sin invasión del tejido submesotelial.

La producción de moco y el crecimiento celular da lugar al pseudomixoma peritoneal, término acuñado hace más de 70 años por Werth y se caracteriza por la presencia de ascitis gelatinosa e implantes mucinosos en el peritoneo visceral y parietal. El aumento del volumen del moco producido por las células neoplásicas y su diseminación dentro de la cavidad peritoneal siguiendo ciertas rutas determinadas por la presión negativa que ejerce el diafragma en los espacios subfrénicos y por los movimientos peristálticos viscerales¹⁹.

En cuanto a los carcinomas del tubo digestivo, el tumor se inicia en la mucosa y crece hacia la submucosa, la capa muscular y finalmente la superficie serosa. La siembra peritoneal se produce cuando, debido a la invasión serosa, el tumor queda expuesto a la cavidad peritoneal libre. También existe alto riesgo de diseminación peritoneal cuando un tumor se perfora hacia la cavidad libre. De allí las células tumorales pueden implantarse en la superficie serosa de una víscera contigua o ser llevadas por el movimiento intestinal hacia otras zonas de la cavidad peritoneal. Las metástasis peritoneales de estos tumores se establecen por ambas vías, translinfática y transmesotelial.

También es posible, aunque por cierto menos frecuente, que tumores originados en órganos extraperitoneales como el páncreas, el riñón, la próstata o el recto bajo puedan ser origen de carcinomatosis peritoneal cuando el tumor primario o ganglios metastásicos erosionan o invaden

el peritoneo exponiendo la cavidad a las células neoplásicas. Así, queda dicho que metástasis (ganglionares, hepáticas, esplénicas) de tumores pueden ser origen de una CP.

Pero no sólo ocurre diseminación peritoneal como consecuencia de mecanismos naturales. También existen diseminaciones iatropatógenas. Éstas ocurren como consecuencia de cirugías con márgenes de resección escasos, derrame de células tumorales de linfáticos seccionados durante la disección, pérdida de sangre venosa proveniente del tumor durante la sección vascular y de la manipulación del tumor durante el procedimiento quirúrgico. Las recidivas tumorales en los sitios de resección del tumor primario y los implantes peritoneales lucen distintos pero pueden tener un origen común.

Teniendo en cuenta los mecanismos explicados más arriba es fácil entender por qué el peritoneo traumatizado o, aún peor, la ausencia de la barrera peritoneal facilitan la implantación de células tumorales en un fenómeno conocido como atrapamiento celular en fibrina. Este evento podría ser el responsable del fenómeno descrito en 1896 por el médico alemán Friedrich A. Krukenberg inicialmente como un nuevo tipo de tumor de ovario, aunque seis años más tarde se descubrió su origen en tumores del tracto digestivo. Las células tumorales peritoneales libres se adherirían fácilmente al lugar del ovario donde ocurrió la ovulación y la serosa está dañada. Esta forma de adherencia tumoral a sitios peritoneales lesionados también está probada en modelos animales. Hay una correlación significativa entre la extensión del trauma peritoneal, la proporción de células implantadas en la superficie dañada y la progresión a carcinomatosis²⁰. De allí que una cirugía inicial sin criterio oncológico radical, puede traer aparejada la posibilidad cierta de generar carcinomatosis.

También se han descrito siembras peritoneales como consecuencia de otros actos médicos distintos a la cirugía convencional o laparoscópica, como punciones para biopsias y colocación de catéteres. Existen, por ejemplo, descripciones de implantes de tumores encefálicos en el peritoneo como consecuencia de drenajes ventrículo-peritoneales como tratamiento de hipertensión endocraneana²¹.

Filtración y difusión son los dos procesos principales en el intercambio de sustancias entre el compartimiento intravascular y los tejidos. Mientras

la presión arterial fuerza los fluidos desde los capilares hacia los tejidos, la presión oncótica de las proteínas del plasma los atrae desde los tejidos de vuelta a los capilares. La tensión de los tejidos tiende a inhibir la salida de los fluidos y promueve su reentrada a los capilares. Las moléculas de mayor tamaño tienden a difundir más lentamente que las menores. La pequeña porción de fluido o de macromoléculas o incluso células y pequeñas porciones de tejido que permanecen en el intersticio son llevadas a través los vasos linfáticos. El flujo de linfa tiene lugar como consecuencia de la contractilidad de los conductos linfáticos. Los linfáticos mesentéricos, por ejemplo, se contraen tres veces por minuto mientras que el conducto torácico lo hace unas cuatro veces. En la cavidad peritoneal el líquido fluye como consecuencia de los movimientos diafragmáticos y por la peristalsis intestinal. La acumulación de linfa ocurre por alteraciones de la difusión y aun así mantienen la vitalidad celular. Dumont y col. evaluaron el efecto de bloquear la absorción linfática en el control de infecciones²². Aunque sus observaciones no estaban orientadas a las neoplasias, es interesante saber que ellos descubrieron que bloqueando la ruta transdiafragmática de entrada de bacterias a la circulación general se obtuvieron significativamente menos hemocultivos positivos y significativamente mejor supervivencia de los animales estudiados, luego de la inducción de peritonitis fecal por doble perforación colónica.

En el marco de una neoplasia los linfáticos pueden estar bloqueados por invasión, por células o por productos provenientes de las células tumorales. El efecto de la reducción de la absorción de linfa es la acumulación de linfa en forma de ascitis dentro de la cavidad peritoneal. El hallazgo de ascitis (a menudo de muy difícil tratamiento) asociado a CP es muy frecuente y no indica, *per se*, la imposibilidad de implementar terapias efectivas.

Historia natural y aspectos clínicos

Existen al menos dos estudios que informaron las características clínicas y la evolución de los pacientes con CP sin utilizar CRS+HIPEC. Son los estudios de Chu y col. de 1989 de la Universidad de Arkansas en Little Rock, con 100 pacientes y el estudio realizado en nueve centros franceses llamado EVOCAPE (Evolution de la Carcinose Peritoneale) diseñado en 1995 y publicado en 2000.

El estudio de Chu y col. incluyó 100 pacientes con CP probada por biopsia. La supervivencia media de los pacientes con carcinoma de colon fue de 8,5 meses, de los pacientes con carcinoma de páncreas de 2,4 meses y de 2,2 meses en los pacientes con cáncer gástrico²³.

Por su parte, el estudio EVOCAPE incluyó a todos aquellos pacientes con nódulos peritoneales malignos hallados en el curso de una laparotomía y confirmados histológicamente que NO provinieran de tumores ginecológicos, ya fueran sincrónicos o metacrónicos. Se excluyeron a los pacientes con tumores de origen ginecológico, a los diagnosticados por cirugía laparoscópica ó que fueran sometidos a tratamientos combinados. Se recolectaron datos acerca de síntomas y signos e imágenes preoperatorios, tipo de tumor, estadificación inicial pTNM, número, tamaño y distribución de los nódulos peritoneales, presencia o ausencia de metástasis extraperitoneales, presencia o ausencia de ascitis, tipo de resección quirúrgica o cirugía de *bypass* digestivo y morbilidad operatoria. Se realizó el seguimiento de los pacientes hasta el momento del óbito. La supervivencia se calculó desde el momento del diagnóstico operatorio hasta la muerte.

EVOCAPE estudió 370 pacientes (206 de sexo masculino) con un promedio de edad de 67,7 años (20-90), de los cuales hubo 125 pacientes con tumores gástricos, 118 colorrectales, 58 pancreáticos, 12 PMP, siete mesoteliomas malignos, cuatro cuyo origen fue el intestino delgado, tres hepáticos y 43 tumores de origen desconocido. Fueron hallados de manera sincrónica 212 de los 370 y 158 de manera metacrónica, durante el seguimiento de tumores conocidos. Tuvieron ascitis 127 y obstrucción intestinal 59. En 144 pacientes se extirpó el tumor primario, en 125 se realizó un *bypass* para prevenir o aliviar una obstrucción intestinal y sólo laparotomía y biopsia en 101 pacientes.

La morbilidad global fue de 16% (60/370) y la mortalidad global de 21% (77/370).

La supervivencia media fue de 6,0 meses. Los pacientes con diseminación peritoneal de origen pancreático tuvieron la peor supervivencia con 2,1 meses, seguidos por los tumores de origen desconocido con 2,9 meses, los gástricos con 6,5 meses y los colónicos con 6,9 meses de supervivencia media. En el análisis multivariado en búsqueda de potenciales factores pronósticos se encontró que la extensión de la CP, la presencia de metástasis

hepáticas y la ascitis resultaron en una menor supervivencia de los pacientes con cáncer gástrico. Por el contrario, la extensión de la CP fue la única variable que afectó significativamente la supervivencia de pacientes con carcinomatosis de origen colónico. La sincronidad o metacronicidad no influyó en la supervivencia, como tampoco el grado histológico ni la presencia de metástasis ganglionares.

Respecto de los hallazgos clínicos, la obstrucción intestinal fue la presentación más frecuente en cáncer de colon (20%) y la ascitis para el carcinoma pancreático (43%).

Un tercer estudio fue publicado en 2002 por Jayne y col. del Hospital General de Singapur. Está dedicado a la historia natural de la CP de origen colónico y se basó en un análisis retrospectivo de una base de datos colectada prospectivamente durante 10 años (1989-1999). Los 2756 pacientes se dividieron para su estudio en tres grupos: un primer grupo de 214 con carcinomatosis sincrónica, un segundo grupo con 135 pacientes que desarrollaron carcinomatosis metacrónica y un tercer grupo de 2407 pacientes que nunca desarrollaron CP. Del grupo con carcinomatosis sincrónica, el 58% (125 pacientes) tenían a las metástasis peritoneales como única forma de diseminación, sin enfermedad ganglionar, hepática ni extraabdominal detectable. Los datos de supervivencia estuvieron disponibles en 161 de 253 pacientes con CP y demostraron una supervivencia global de siete meses para el grupo de CP sincrónica y de 28 meses para el grupo de CP metacrónica, calculándolo desde el momento del diagnóstico del tumor primario. El tiempo medio entre el diagnóstico del tumor primario y el diagnóstico de CP fue de 16 meses. En el análisis multivariado, la extensión de la carcinomatosis fue la única variable que influyó en la supervivencia, hallazgo similar al del estudio EVOCAPE.

Diagnóstico por imágenes en CP

Uno de los pilares del éxito del tratamiento de pacientes con carcinomatosis es la correcta elección de los pacientes candidatos para este procedimiento terapéutico. Como se explicará en profundidad más adelante, la selección de pacientes se basa, por un lado en la exclusión de contraindicaciones generales para una gran cirugía (comorbilidades, nutricionales, neurológicas,

etarias, etc.), y por otro, en la evaluación de las distintas modalidades de imágenes a la búsqueda de enfermedad extraperitoneal, cuantificando el volumen y la distribución de la enfermedad peritoneal y valorando la presencia de signos que pudieren señalar la imposibilidad de alcanzar una citorreducción óptima, condición imprescindible para lograr una supervivencia a largo plazo.

El oncocirujano que evalúa un paciente con carcinomatosis debe conocer las particularidades de las manifestaciones imagenológicas de la CP y, sobre todo, las severas limitaciones que todos los métodos de diagnóstico por imágenes pueden tener en la evaluación de la extensión de la enfermedad peritoneal neoplásica. Sin embargo, la acertada combinación de diferentes métodos, un especialista en imágenes con entrenamiento y motivación en esta manifestación del cáncer, y un cirujano familiarizado con las imágenes en carcinomatosis pueden encontrar los elementos necesarios que aporten al proceso de toma de decisiones terapéuticas más adecuadas para cada enfermo.

- a. Ultrasonografía: Suele ser el primer método utilizado, y a las ya conocidas características del método, es decir su fácil reproductibilidad, inocuidad y bajo costo, se agregan su capacidad para detectar líquido peritoneal libre e implantes nodulares mayores a 2 cm de diámetro. Los defectos del método vienen dados por su también conocida dependencia del operador y por el tiempo que una cuidadosa evaluación del abdomen puede consumir.
- b. Tomografía computada (TC): es el método por imágenes más utilizado en la evaluación de pacientes con CP. Para obtener los mejores resultados es imprescindible administrar contraste endovenoso y realizar una técnica de adquisición de imágenes en tres fases, como así también administrar una dosis máxima de contraste oral neutral con el fin de obtener un buen relleno del intestino con el fin de delinear el contorno visceral de la manera más eficaz posible²⁴. En ciertas situaciones se puede también opacificar el recto para individualizar estructuras pelvianas²⁵. A fin de utilizar todo el potencial diagnóstico de este método basado en rayos X, se debería ordenar una TC de tórax, abdomen y pelvis realizada con un aparato con múltiples detectores (MDTC) que permiten reconstrucciones multiplanares (axial, coronal y sagital) y en tres dimensiones.

La precisión de la tomografía es mayor en las goteras parietocólicas, y los espacios subfrénicos y menor en la zona media del abdomen. El tamaño de los nódulos también es un factor que influencia la capacidad de detección de cualquier método de adquisición de imágenes. La sensibilidad de la TC es del 25% para nódulos peritoneales menores a 0,5 cm. y de más del 90% para aquellos mayores de 5 cm. También es prioritario considerar la morfología del implante peritoneal: a diferencia de las metástasis hepáticas o pulmonares, las lesiones peritoneales pueden no ser nodulares. Existen lesiones malignas que tapizan el intestino, especialmente lesiones mucinosas invasivas de alto grado histológico, que suelen ser indetectables para la TC. Existe variabilidad entre observadores en la interpretación de imágenes tomográficas de pacientes con CP. Dicha discordancia es mayor cuanto menor es el volumen de enfermedad. También hay variabilidad significativa al momento de evaluar enfermedad del intestino delgado y su mesenterio²⁶.

A pesar de ser en este momento el método de elección para cuantificar la enfermedad peritoneal, es necesario aclarar que la TC subestima la extensión de la enfermedad hasta en un 70% de los casos, es decir que casi siempre hay mayor cantidad de enfermedad que la que uno observa en la TC^{27, 28}.

- c. Resonancia magnética: según Low y col. la sensibilidad de este método para diferenciar partes blandas, especialmente en secuencias obtenidas con supresión grasa luego de la administración de gadolinio, es superior a la de la TC²⁹. El mismo autor, diez años más tarde reportó que la RM puede precisar en el preoperatorio la distribución y el volumen de enfermedad en diferentes tumores primarios³⁰. La RM, sin embargo, es claramente menos utilizada probablemente debido a que los médicos en general (fuera de los especialistas en imágenes) están menos familiarizados con este método que con la TC. Es probable que en el futuro la RM con difusión ocupe un lugar más preponderante en la evaluación preoperatoria de pacientes con CP.
- d. Tomografía por emisión de positrones combinada con tomografía computada de multidetectores (PET-MDTC): El radiotrazador¹⁸ fluorodeoxiglucosa, administrado de manera intravenosa,

es utilizado para medir la captación selectiva de células hipermetabólicas, entre ellas las neoplásicas. Las imágenes obtenidas por PET tienen una pobre definición anatómica razón por la cual ellas se fusionan con las obtenidas por MDTC en el mismo momento logrando una exacta distribución topográfica de los conjuntos de células hipercaptantes. Si bien aún es escasa la evidencia, es posible señalar que dentro de la cavidad abdominal la PET-MDTC tiene una sensibilidad-especificidad similar a una RM con difusión. Es importante señalar que los tumores de bajo grado histológico pueden no captar el radiotrazador y que los tumores mucinosos paucicelulares en general no lo captan, por lo que existe el riesgo de una alta tasa de falsos negativos en esta población. En los casos de tumores sólidos como por ejemplo en diseminaciones peritoneales de cáncer de colon la PET-MDTC puede ser útil para evaluar la presencia de enfermedad extraabdominal.

Si bien la PET-MDTC tiene una sensibilidad cercana al 100% para detectar la presencia de alguna lesión peritoneal, subestima hasta en un 80% la extensión de la enfermedad dentro del peritoneo, razón por lo cual este estudio no debería solicitarse para determinar el volumen y la distribución tumoral dentro de la cavidad^{28, 31}.

Un consenso de expertos realizado en el año 2006 en Milán, Italia, utilizando el método Delphi³², otorgó el primer lugar en la evaluación de pacientes con CP a la TC de tórax, abdomen y pelvis con contraste en tres fases a través de un equipo multidetector. La RM y la PET-TC fueron consideradas útiles pero no fundamentales.

Evaluación de las distintas regiones abdominales a través de imágenes de TC

La evaluación de la CP por TC debe ser hecha basada en un profundo conocimiento de la fisiopatología y la historia natural de la diseminación peritoneal. La presencia de ascitis es uno de los signos clásicos de la CP. Cuando su volumen es bajo se puede hallar sólo en los lugares declives del abdomen con el paciente en decúbito dorsal: en el fondo de saco peritoneal, en el espacio entre el hígado y el riñón derecho o detrás del bazo. Si su volumen es algo mayor el líquido libre puede llenar ambos espacios parietocólicos. Si hay mucosidad libre suele aparecer en las mis-

mas localizaciones. El aspecto tomográfico de la mucina y del líquido puede ser también similar. Es necesario siempre recurrir a la medición de la densidad tomográfica para intentar definir la naturaleza del fluido ya que en ciertas situaciones diferenciar entre moco y líquido puede llevar a un cambio en la conducta terapéutica.

El peritoneo propiamente dicho puede parecer normal, sólo realzado por el contraste EV, discretamente engrosado o directamente nodular con tumores de tamaño variable.

El omento mayor es una estructura que con gran frecuencia aparece comprometida por el tumor diseminado en el peritoneo. El aspecto del mismo en TC o en RM puede parecer nodular o “manchado” en casos de compromiso bajo a moderado. Cuando el epiplón mayor está severamente comprometido forma la llamada “torta epiploica” (*omental cake*), (Figura 2).

La región epigástrica debe ser cuidadosamente evaluada por sus implicancias quirúrgicas cruciales. Aquí deben evaluarse el epiplón menor, la porción principal de la transcavidad de los epiplones (el área entre la cara posterior gástrica y la cara anterior del cuerpo pancreático), el espacio retroilírico (el área más declive de la transcavidad), la porción superior de la transcavidad (por detrás del lóbulo caudado y por delante de la vena cava y la crura diafragmática derecha) y, por supuesto, el hilio hepático.

Rodeando al hígado y al bazo el médico puede evaluar la superficie de ambos hemidiafragmas. Cuando ellos están comprometidos el peritoneo se ve engrosado y las superficies de ambos órganos sólidos pueden adquirir el clásico aspecto festoneado, (Figura 3).

El examen del intestino delgado y su mesenterio es, al igual que la región epigástrica previamente descrita, crucial para la determinación de la resecabilidad. Cuando el mesenterio presenta compromiso severo, se lo observa en TC y RM como retraído hacia el retroperitoneo llevando las asas hacia el mismo. Por el contrario un mesenterio libre de retracción, elástico, permite que las asas vayan hacia la pared abdominal anterior. En cuanto al colon, en ocasiones pueden verse nódulos asociados a los apéndices epiploicos o aumento de la captación de contraste de la pared visceral. El compromiso de estas estructuras se clasifica en cuatro clases. Esta clasificación, que tiene utilidad para la determinación de la resecabilidad, se explicita en la Tabla 1.

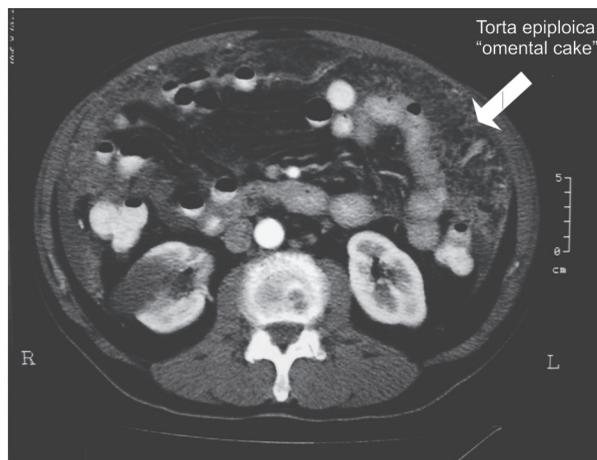


FIGURA 2
Imagen típica del omento mayor reemplazado por tumor. Nótese la compartimentalización del mesenterio del intestino delgado, que de este modo está libre de tumor.

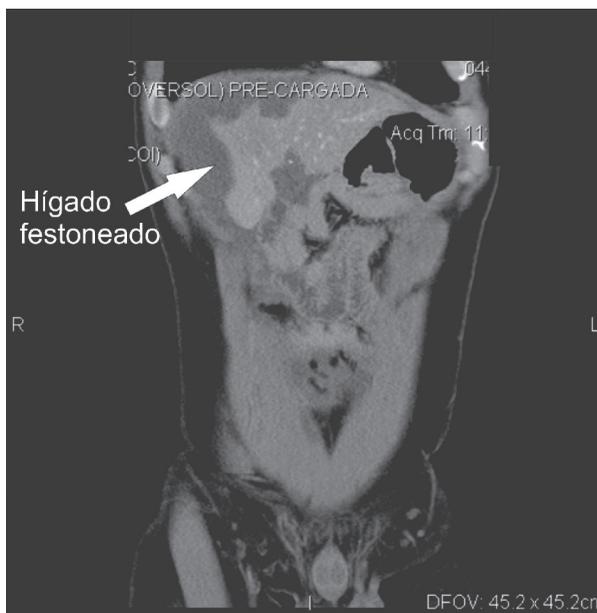


FIGURA 3
El crecimiento del tumor mucinoso comprime al hígado sin invadirlo.

La región pelviana es un sitio que usualmente se halla afectado en pacientes con CP. Este compromiso puede variar desde la sola presencia de fluido (líquido o mucina) hasta la presencia de nódulos que desplazan o invaden el recto, la vejiga y el útero. Cuando están presentes, los ovarios están prácticamente siempre involucrados. En una paciente con antecedente de cáncer de colon que

TABLA 1
Clases de apariencias interpretativas tomográficas del intestino delgado y su mesenterio

Clase	Ascitis	Compromiso de Intestino Delgado y Mesenterio	Pérdida de claridad de los vasos	Interpretación tomográfica primaria
0	No	No	No	Normal
I	Sí	No	No	Sólo ascitis
II	Sí	Engrosamiento	No	Tumor sólido
III	Sí	Engrosamiento nodular, obstrucción	Si	Pérdida arquitectural

presenta una masa pelviana quística que crece rápidamente y alcanza gran tamaño, el diagnóstico a descartar primero es el de carcinomatosis peritoneal.

Existen otros tres sitios peritoneales anatómicamente favorables para los implantes neoplásicos. Ellos son la válvula ileocecal, por la forma en que el íleon (móvil) llega al ciego (fijo); el ligamento de Treitz también por representar la transición entre el duodeno (fijo) al intestino delgado (móvil); y la unión sigmoideo-rectal (sigmoides móvil al recto fijo). Estos tres lugares son, coincidentemente, los sitios más frecuentes de oclusión intestinal en pacientes con CP.

También es importante evaluar el retroperitoneo en busca de ganglios patológicos ilíacos, obturadores, paraaórticos, paracavos e interaórticocavos. En esa zona también los uréteres deben ser examinados en busca de dilatación que podría indicar obstrucción del tracto urinario.

Las imágenes obtenidas en cada caso ayudan al cirujano a planear el procedimiento de citorreducción y a explicar al paciente en qué podría consistir el procedimiento: la planificación de vacunación pertinente en el caso de compromiso esplénico con la consecuente esplenectomía, la posible construcción de una ostomía, si el cirujano ve compromiso uterino y/o anexial debe discutir con la paciente (especialmente en las que están en edad de concebir) acerca de una casi segura anexohisterectomía; si el epiplón menor tiene gran volumen de enfermedad que envuelve al estómago puede ser necesaria una gastrectomía parcial o total, si un procedimiento quirúrgico previo violó el peritoneo parietal posterior y posibilitó el compromiso ureteral unilateral (la bilateralidad del compromiso uretral contraindica el procedimiento como se verá más adelante) se puede prever la

necesidad de un especialista en urología para tratar el uréter.

Estadificación

De un modo general, la cuidadosa selección de pacientes para cualquier tratamiento quirúrgico se basa en algún sistema de cuantificación de la severidad de la enfermedad. En patología oncológica este principio es también clave para discernir el mejor tratamiento y para conocer y poder informar de manera aproximada el pronóstico de cada paciente. En cuanto a CP, en particular, existen al menos cuatro sistemas para cuantificar la magnitud de la diseminación. Todos tienen ventajas y desventajas, pero el más utilizado en el mundo es el Índice de Cáncer Peritoneal (PCI, por su abreviatura en inglés).

El sistema de Lyon, publicado en 1994 por Gilly y col. cuantifica el tamaño y realiza una descripción no detallada de la distribución de las metástasis³³. Fue validado en un importante estudio multicéntrico dedicado a la historia natural de la CP, llamado estudio EVOCAPE³⁴. La clasificación de Lyon se detalla en la Tabla 2. Se trata de una clasificación simple y fácilmente reproducible pero es insuficiente para predecir la reseccabilidad de la CP y no diferencia las regiones abdominales involucradas.

El sistema de la Sociedad Japonesa de Investigación en Cáncer Gástrico inicialmente diseñado y validado en CP de origen gástrico fue luego utilizado y también validado en CP de origen colónico³⁵. Se basa en el análisis de cuatro variables: la invasión serosa, el compromiso ganglionar, la presencia de implantes peritoneales y las metástasis hepáticas (Tabla 3). Es claramente un sistema ideado para el adenocarcinoma gástrico. Se adapta perfectamente a la historia natural de esta

entidad patológica. Es simple, fácil de utilizar y tiene en cuenta el estado del hígado y los ganglios linfáticos, sin embargo no cuantifica la magnitud de la diseminación peritoneal ni su localización.

El Índice de Cáncer Peritoneal fue propuesto por Jacquet y Sugarbaker en 1996³⁶. Consiste en la división del abdomen en 13 regiones y la evaluación del tamaño de la lesión en cada una de ellas, otorgándose una puntuación de entre 0 y 3 puntos a cada una. Luego se suman las puntuaciones de las trece regiones obteniéndose un total de entre 0 y 39 puntos (Figura 4). Este sistema

TABLA 2
Sistema de Estadificación de la Carcinomatosis Peritoneal de Lyon

Estadio	Definiciones
0	Ausencia de carcinomatosis visible al ojo humano desnudo
1	Nódulos regionales < 5 mm localizados en un cuadrante abdominal
2	Nódulos < 5 mm difusos en todo el abdomen
3	Nódulos de 5 mm a 2 cm en diámetro mayor
4	Grandes masas tumorales, > 2 cm en diámetro mayor

TABLA 3
Sistema Japonés de Estadificación de la Carcinomatosis Peritoneal de Origen Gástrico

Código	Significado
S0	No hay invasión serosa
S1	Sospecha de invasión serosa
S2	Evidente invasión serosa
S3	Invasión de órganos adyacentes
N1	Adenopatías perigástricas
N2	Adenopatías alrededor de arteria gástrica izquierda, arteria hepática común, arteria esplénica y tronco celíaco
N3	Adenopatías en el ligamento hepatoduodenal, cara posterior del páncreas y raíz del mesenterio
N4	Adenopatías paraaórticas y cólicas medias
P0	Ausencia de metástasis peritoneales
P1	Compromiso peritoneal adyacente al tumor
P2	Pocas metástasis peritoneales alejadas del tumor
P3	Numerosas metástasis peritoneales alejadas del tumor
H0	Ausencia de metástasis hepáticas
H1	Metástasis limitadas a un lóbulo
H2	Pocas metástasis bilobares
H3	Numerosas metástasis hepáticas

Índice de Cáncer Peritoneal (PCI)

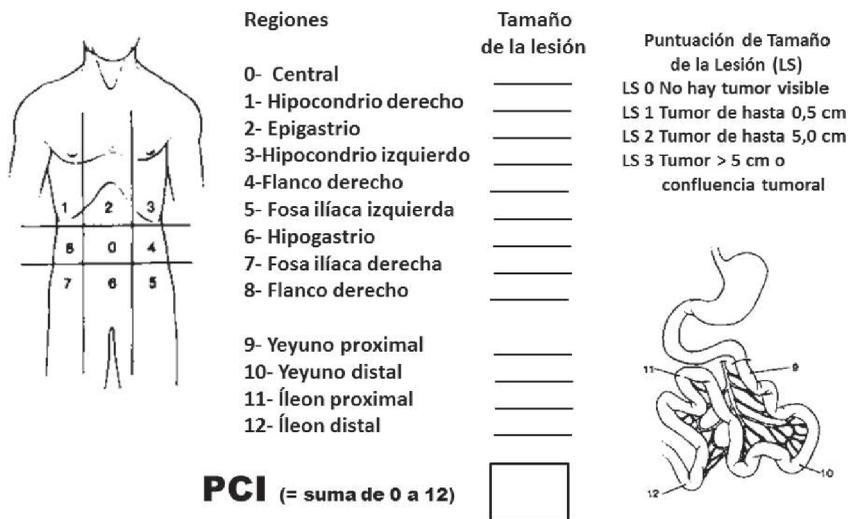


FIGURA 4

La suma de la puntuación de cada región afectada puede dar un PCI de entre 0 y 39 puntos.

permite cuantificar y localizar las lesiones, además de tener un valor pronóstico ampliamente validado en cáncer de colon. Su principal desventaja reside en que la complejidad de esta estadificación requiere un amplio conocimiento de la misma y una gran meticulosidad para definir el estado de las 13 regiones. Este procedimiento, que se realiza con el abdomen abierto, implica utilizar unos cuantos minutos del tiempo operatorio.

El grupo de trabajo de The Netherlands Cancer Institute desarrolló un sistema de estadificación de CP basado en el PCI, aunque simplificado y lo llamó Simplified Peritoneal Cancer Index (SPCI). El principio es similar al del PCI pero divide al abdomen en siete regiones y les otorga una calificación cualitativa en lugar de cuantitativa como el PCI. Ha sido validado en cáncer de colon y en pseudomixoma y permite predecir la tasa potencial de morbilidad operatoria³⁷.

En el consenso de expertos de Milán, a través del método Delphi, casi el 90% de los expertos se inclinó por el sistema PCI.

No hay método ideal para la estadificación de la CP, todos tienen, tal cual se ha señalado, ventajas y desventajas. Es imprescindible, sin embargo, adoptar uno de ellos ya que es la única manera de comparar los resultados del tratamiento. Dado que la mayoría de los especialistas utilizan el sistema PCI, es conveniente estudiarlo, aprenderlo y utilizarlo. Se sugiere tener una copia de la Figura 4 en quirófano al momento de la exploración quirúrgica de un paciente con sospecha o diagnóstico de CP.

Rol de la laparoscopia en el diagnóstico, la estadificación y el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal

El mayor problema en el manejo de pacientes con CP es obtener una correcta evaluación preoperatoria de los pacientes con CP antes de embarcarse en un procedimiento quirúrgico extremadamente complejo y costoso tanto en término de complicaciones y sufrimiento para el paciente cuanto en el aspecto estrictamente económico.

En pacientes con neoplasias de bajo grado histológico y productores de mucina como los tumores epiteliales del apéndice cecal que dan lugar al pseudomixoma peritoneal, la videolaparoscopia (VL) es útil para realizar el diagnóstico visual, definir la extensión de la enfermedad (en los casos sin diseminación extrema o *jelly belly*) y

tomar muestras de tejido para confirmar, histología mediante, el carácter no invasivo de la patología.

En los pacientes con tumores de alto grado histológico, especialmente en tumores de colon, estómago u ovario, la VL es una herramienta muy útil ya que permite definir el origen del tumor, el PCI, el compromiso del intestino delgado y la magnitud de la resección a realizar. Como se dijo más arriba, las lesiones menores de 5 mm, especialmente las localizadas en el mesenterio del intestino delgado y en el tubo intestinal propiamente dicho son muy difíciles de objetivar con TC y/o RM, mientras que con VL son fácilmente localizables³⁸. De este modo, los pacientes que no son candidatos a un tratamiento radical potencialmente curativo, pueden ser rápidamente discutidos en Comité de Tumores para evaluar el inicio o la continuación de tratamiento con agentes citotóxicos y/o biológicos antitumorales por vía sistémica.

Resulta importante destacar algunos aspectos técnicos que deberían ser observados al momento de realizar una VL en un paciente con CP. Distinto de lo que sucede en el tratamiento videolaparoscópico de tumores localizados, cuando hay diseminación peritoneal los sitios de trócares tienen una incidencia de implantes tumorales nada despreciable³⁹. En consecuencia los puertos deberían ser colocados sobre la línea media, siempre que no haya una incisión mediana previa. Si se colocan en la línea media es fácil extirpar el sitio del puerto al momento de la laparotomía para el tratamiento definitivo. En los casos de pacientes con incisiones medianas es altamente probable que haya adherencias viscerales a la misma. Ante esta situación se recomienda colocar el primer trócar en una de las fosas ilíacas, preferiblemente luego de un examen ultrasonográfico. La ventaja de este posicionamiento del trócar consiste en la posibilidad de una mejor vista en caso de omental cake con la posibilidad de colocar otro trócar (ya bajo visión) en la fosa ilíaca contralateral y así levantar el epiplón enfermo y acceder a una completa visión del intestino delgado y su mesenterio. Los expertos en VL en CP aconsejan colocar una óptica de 30° y si hay adherencias neoplásicas a la línea media, proponen insertar la óptica desde el segundo trócar, con el fin de evitar adhesiolisis que podrían determinar la lesión alguna víscera.

También es de buena práctica certificar el diagnóstico mediante la toma de biopsias incisionales del peritoneo parietal anterior, del peritoneo

pelviano y del omento, además de una muestra para citología. No deberían tomarse muestras del peritoneo diafragmático ya que luego, de ser necesario realizar una peritonectomía, aumentan las chances de lesión diafragmática y compromiso pleural, causando diseminación iatrógena. Otra opción a tener en cuenta para una correcta estadificación de la cavidad abdominal es la posibilidad de mover la mesa de operaciones hacia al menos cuatro posiciones: Trendelenburg empujado con inclinación derecha, luego izquierda; anti-Trendelenburg derecha y luego izquierda.

Sobre 197 casos de VL en CP en un trabajo de los cirujanos del Centro Nacional de Cáncer Regina Elena de Roma, sólo un caso de cáncer gástrico fue imposible acceder a la cavidad abdominal, el tiempo promedio del procedimiento laparoscópico diagnóstico fue de 30 minutos. La técnica por ellos sugerida se describe en la Tabla 4. Además de la necesidad de contar con un cirujano experto en VL y en carcinomatosis, los puntos débiles de la VL pueden resumirse en la dificultad para evaluar el grosor o profundidad de ciertas lesiones y la evaluación de estructuras retroperitoneales. La ecografía laparoscópica podría ayudar en ambas pero al momento de escribir este trabajo, aún no hay datos disponibles.

Resulta entonces imperioso realizar una estricta selección para proceder con cirugía resectiva sólo en aquellos casos que reúnan los criterios de resecabilidad y ninguno de los de irresecabilidad. Las indicaciones de VL en carcinomatosis se detallan en la Tabla 5. La VL no suele ser útil en pacientes con *jelly belly* ya que la omnipresencia de material gelatinoso hace difícil sino imposible

TABLA 4

Descripción de los pasos esenciales a seguir al evaluar un paciente con carcinomatosis peritoneal utilizando videolaparoscopia

Paso 1	Evaluar ambos epiplones
Paso 2	Evaluar ambos hemidiafragmas
Paso 3	Evaluar la cavidad pelviana
Paso 4	Evaluar las lesiones del tubo digestivo (especialmente las del intestino delgado)
Paso 5	Evaluar el mesenterio (lesiones superficiales y retracciones)
Paso 6	Calcular el Índice de Cáncer Peritoneal (PCI)
Paso 7	Tomar muestras para biopsia y citología exfoliativa

TABLA 5

Indicaciones para videolaparoscopia en la estadificación de pacientes con carcinomatosis peritoneal

1. Estadificación de carcinomatosis ya diagnosticada por imágenes previas (TC-RM).
2. Estadificación y obtención de material para estudio histopatológico en carcinomatosis de origen dudoso.
3. Re-estadificación luego de quimioterapia neoadyuvante.
4. Re-estadificación durante el seguimiento post CRS+HIPEC en caso de dudas.
5. Re-estadificación luego de quimioterapia adyuvante.

una correcta visualización de las estructuras anatómicas.

HIPEC laparoscópica para el tratamiento de la ascitis neoplásica refractaria

Existen algunos reportes que indican la posibilidad de utilizar la laparoscopia para administrar HIPEC con el objetivo de tratar ascitis refractaria en pacientes con carcinomatosis irresecable. En una revisión de 76 pacientes tratados con este fin HIPEC laparoscópica fue exitosa con desaparición de la ascitis en 72 de ellos (95%). No hubo mortalidad relacionada con el procedimiento y sólo se registraron esporádicas complicaciones menores, de manera que parece ser una terapia eficaz y segura para el tratamiento de la ascitis que no responde a otros tratamientos⁴⁰.

Selección de pacientes para tratamiento combinando CRS+HIPEC

Criterios generales

El tratamiento combinado de pacientes con diseminación peritoneal insume una importante cantidad de recursos materiales y gran dedicación del personal involucrado. Con el fin de limitar el uso de dichos recursos y también de evitar un innecesario sufrimiento a personas que no se van a beneficiar de este tratamiento, es imprescindible realizar una estricta selección de pacientes que reúnan los criterios de elegibilidad y ninguno de los de inelegibilidad para optimizar el pronóstico y asegurar una buena calidad de vida con los menores efectos adversos posibles. Seleccionar correctamente los pacientes que podrían bene-

ficiarse de estos procedimientos es parte de la curva de aprendizaje del tratamiento combinado.

La elegibilidad para el tratamiento de CRS+HIPEC debería ser analizada a la luz de las alternativas terapéuticas para los pacientes eventualmente seleccionados para el mismo. Esta forma de razonar estos pacientes se opone, precisamente, con la escasa cantidad de datos concretos en la literatura que permitan realizar esta comparación. Si tomamos como ejemplo al cáncer de colon veremos que hay numerosísimas publicaciones acerca del tratamiento de dicha enfermedad en estadio IV, incluyendo pacientes con metástasis en todas las localizaciones. Sin embargo, para posibilitar una adecuada evaluación de la respuesta al tratamiento, la mayoría de los estudios incluye sólo aquellos pacientes que tienen enfermedad medible. Es decir que normalmente, y por razones prácticas, esos pacientes tienen enfermedad ganglionar o, aún más frecuentemente metástasis hepáticas o pulmonares. Por lo tanto la mayoría de estos estudios no reflejan los resultados de estos tratamientos en pacientes con enfermedad peritoneal exclusivamente resultando complicado y científicamente inapropiado extrapolar directamente dichos resultados a CP.

Los factores que influyen en la decisión de brindar a un paciente en particular esta modalidad terapéutica se enuncian en la Tabla 6 y serán discutidos posteriormente.

En general los pacientes deben reunir las condiciones para tolerar una cirugía muy prolongada, con gran trauma tisular, seguida de quimioterapia durante el mismo acto operatorio y, en ciertas circunstancias, inmediatamente luego del mismo. El cirujano deberá realizar un exhaustivo examen para determinar *performance status* (PS), comorbilidades, signos de ascitis, tumor palpable, u obstrucción intestinal. Si el paciente fue operado previamente es muy importante contar con el reporte de la cirugía que idealmente debería incluir una detallada descripción de los hallazgos (en particular distribución, tamaño, y localización de todos los nódulos) para poder realizar la estadificación de acuerdo al sistema PCI. Si no se contase con la información escrita el cirujano se debería establecer contacto con el primer cirujano interviniente a fin de recabar esos datos.

Los pacientes que, luego de la apropiada estadificación y valoración de la reseccabilidad, van finalmente a recibir el tratamiento combinando

TABLA 6

Factores que influyen en el proceso de toma de decisiones en pacientes con carcinomatosis peritoneal

Factores específicos del tumor

Tumor primario
Grado histológico
Enfermedad extra-abdominal
Metástasis hepáticas
Metástasis en ganglios retroperitoneales
Índice de Cáncer Peritoneal (PCI)
Compromiso del intestino delgado
Compromiso del ligamento hepatogástrico
Obstrucción biliar/ureteral
Respuesta a quimioterapia previa

Otros factores

Performance status
Comorbilidades
Curva de aprendizaje del grupo quirúrgico
Consentimiento informado
Calidad de vida postoperatoria predecible
Decisión del comité de tumores

Herramientas útiles adicionales

PET-MDTC
Videolaparoscopia diagnóstica

CRS y HIPEC necesitan una cuidadosa evaluación nutricional, cardiorrespiratoria, de la función renal, endócrina y de la coagulación, ya que van a enfrentar una cirugía extensa y un postoperatorio prolongado y complejo. Es de buena práctica obtener una valoración y eventual soporte por parte del equipo de salud mental. Es necesario también medir el nivel plasmático de los marcadores tumorales de acuerdo al tumor primario que se diseminó en el peritoneo.

Selección de acuerdo al tipo de tumor primario

Respecto del tipo de tumor a tratar se sabe que las diseminaciones peritoneales de tumores epiteliales del apéndice cecal que se presentan clásicamente como pseudomixoma peritoneal, cierto tipo de mesotelioma peritoneal, los tumores de colon (y recto intraperitoneal) y ciertos tumores primarios de intestino delgado y ovario se benefician con tratamiento combinado. No hay hasta el momento beneficio demostrado en CP de origen pancreático, de tumores del recto extraperitoneal, vesícula biliar ni vía biliar. Tampoco está indicado en tu-

mores extraabdominales que excepcionalmente se presentan con diseminación peritoneal como mama, próstata y pulmón, por ejemplo. Hay alguna pobre experiencia en diseminación de tumores neuroendócrinos que no autoriza indicar este tratamiento como alternativa terapéutica estándar⁴¹.

Los hallazgos histológicos deben ser claramente definidos para especificar grado de diferenciación y compromiso ganglionar, además de variantes histológicas poco frecuentes que requieran inmunomarcaciones u otros procedimientos agregados. Los carcinomas con células en anillo de sello y diseminación peritoneal están asociados a un pobre pronóstico aún con este tratamiento, aunque si la carga tumoral es muy baja podría considerarse CRS+HIPEC. La presencia de metástasis ganglionares en el sitio primario de un cáncer de colon es también un factor a tener en cuenta en la toma de decisiones terapéuticas, ya que se sabe que un alto número de ganglios metastásicos (mayor al 50% de los extraídos) aumenta el riesgo de recaída sistémica.

Muchos pacientes con diseminación peritoneal reciben tratamiento paliativo con quimioterapia sistémica antes de ser evaluados por un Comité de Tumores para evaluar la posibilidad de tratamiento combinado. Muchos de estos pacientes no sólo no se benefician de este tipo de tratamiento sino que se debilitan y se dañan algunos de sus sistemas corporales como la médula ósea por ejemplo⁴². Sin embargo una minoría de pacientes mejoran y hay respuesta al tratamiento en términos de disminución de la carga tumoral medible. Estos pacientes pueden pasar de ser irresecables a tener alguna chance de acceder al tratamiento CRS+HIPEC. Hay algunos datos positivos muy puntuales acerca de la utilidad de la quimioterapia intraperitoneal y sistémica neoadyuvante en pacientes con adenocarcinomas gástricos con diseminación peritoneal⁴³.

Ciertos pacientes con enfermedad peritoneal recurrente luego de CRS+HIPEC pueden beneficiarse de un nuevo procedimiento similar. Son aquellos que recidivan luego de 6 meses y en un solo sitio. Aquellos en que la enfermedad se presenta nuevamente antes de 6 meses y/o en dos o más sitios evidencian una biología tumoral agresiva que no va a poder ser contenida con un nuevo procedimiento quirúrgico⁴⁴.

Los pacientes con metástasis en ganglios retroperitoneales y en órganos extra-abdominales

tienen contraindicación de tratamiento combinado porque la evolución de estas lesiones no será influenciada por un tratamiento loco-regional como CRS+HIPEC.

La presencia de metástasis hepáticas es un signo de diseminación hematógena del tumor primario. La mayoría de los pacientes en esta situación tienen contraindicación de tratamiento combinado, sin embargo existen ciertas situaciones que se discutirán más adelante en que podría ser beneficioso para ciertos enfermos con metástasis hepáticas y diseminación peritoneal tratarlos con CRS+HIPEC y resección hepática.

Indicaciones y contraindicaciones según criterios imagenológicos

Los pacientes con obstrucción ureteral bilateral u obstrucción biliar tienen contraindicación absoluta de CRS+HIPEC porque dicha situación implica generalmente invasión tumoral retroperitoneal o del hilio hepático.

La apariencia tomográfica del intestino delgado y su mesenterio son claves para determinar resecabilidad. Es preciso repasar la Tabla 1 para recordar las distintas apariencias tomográficas del intestino delgado y su mesenterio. Los pacientes con CLASE 0 y CLASE 1 probablemente sean resecables, los pacientes con tomografías CLASE II probablemente no sean resecables y ellos deberían recibir una laparoscopia estadificadora. Los pacientes CLASE IV suelen ser irresecables⁴⁵.

Los pacientes con obstrucción intestinal por CP hallada en la TC preoperatoria suelen tener una menor chance de una citorreducción completa y por lo tanto una menor supervivencia^{45, 46}. En un trabajo de Shen y col. la obstrucción intestinal se correlacionó con peor pronóstico en el análisis univariado pero no fue un factor predictivo independiente en el análisis multivariado (HR 1.71 (95% CI: 0.93-3.16; $p = 0.09$))⁴⁷. Los pacientes obstruidos por CP no pueden recibir quimioterapia sistémica, de manera que muchos de ellos requieren una cirugía con el fin de paliar la obstrucción. Un trabajo sobre este subgrupo de pacientes que incluyó 42 pacientes con tumores de varias etiologías que recibieron CRS, algunos con y otros sin quimioterapia intraperitoneal, encontró una tasa de supervivencia global de 32,7% a tres años con 55% de morbilidad y 7,1% de mortalidad. El performance status mejoró en 47,6% de los

pacientes⁴⁸. Los pacientes con dos o más sitios de obstrucción intestinal observados en TC o en examen laparoscópico tienen contraindicación absoluta de CRS+HIPEC⁴⁹.

Otra región muy importante al evaluar reseca-bilidad es la del ligamento gastrohepático. Si en esa zona existe una tumoración visible por TC o RM mayor a 5 cm es altamente probable que sea necesario sacrificar la arteria gástrica izquierda al resecarla. Debido a que, como se explicará más adelante, durante la omentectomía mayor se anula la irrigación a través de las arterias gastroepiploicas y también si es necesaria una esplenectomía, la irrigación a través de los vasos cortos del estómago se ve comprometida, quedando éste irrigado sólo por la arteria gástrica izquierda. Por lo tanto si la masa a nivel del epiplón menor es considerable y requiere anular dicha arteria, una gastrectomía será imprescindible. Sólo en aquellos pacientes que tengan histología muy favorable ó como sitio único o predominante de enfermedad al ligamento gastrohepático estará indicado proseguir con la gastrectomía para completar la citorreducción. En todos los otros casos, hallar en los estudios preoperatorios una masa importante en el epiplón menor constituirá una contraindicación para CRS+HIPEC.

Si bien siempre es un signo de alerta, la presencia de ascitis no es, *per se*, una contraindicación de tratamiento combinado. Ciertos tumores con diseminación peritoneal producen ascitis, por el mecanismo explicado anteriormente, aún con escaso volumen tumoral, como es el caso del mesotelioma peritoneal. Otros tienen gran compromiso del peritoneo parietal, que puede ser reseca-do en su totalidad y escaso compromiso del peritoneo visceral como suele suceder en casos de pseudomixoma peritoneal. Un gran volumen de ascitis en tumores primarios colónicos, ováricos y gástricos es un signo de irreseca-bilidad, por lo tanto de contraindicación formal para CRS+HIPEC. En esos casos, si el PS del paciente lo permite, se puede ofrecer una laparoscopia terapéutica, como fuera ya mencionado.

Con toda esta información se debería presentar el caso en un Comité de Tumores, para que con la participación multidisciplinaria de oncólogos clínicos y cirujanos, imagenólogos, anatomopatólogos, gastroenterólogos, etc., se tomen las decisiones que se consideren más adecuadas para cada caso. Sería deseable que todo paciente en quien

se descubra una diseminación peritoneal tumoral, fuera presentado en una reunión multidisciplinaria para que ninguno pierda la chance de recibir el mejor tratamiento disponible.

Contraindicaciones generales

Para la mayoría de los grupos los pacientes mayores de 70 años tienen contraindicación relativa de CRS+HIPEC, aunque casi todos ellos coinciden en que la edad sola no es tampoco un impedimento para la realización del tratamiento. Hay muy escasa experiencia de la aplicación de CRS+HIPEC en población pediátrica⁵⁰.

Los pacientes con comorbilidades severas como EPOC, insuficiencia renal, insuficiencia cardiaca que no pueden ser revertidas, podrían no ser capaces de tolerar un procedimiento de estas características. Lo mismo ocurre con pacientes malnutridos y/o con pobre PS⁵¹. La mayoría de los centros en donde se practica CRS+HIPEC tienen un programa de acondicionamiento preoperatorio consistente en la aplicación habitual de ejercicios adaptados a las posibilidades de cada paciente y un asesoramiento nutricional. Hay cierta evidencia que una mejoría de la condición física y nutricional podría reducir la incidencia de ciertas complicaciones en el postoperatorio⁵².

Por razones de buena práctica médica, legales y también debido a la complejidad del tratamiento es necesario explicar detalladamente al paciente las posibilidades terapéuticas, los potenciales resultados, los órganos que potencialmente serán reseca-dos, la posible construcción de ostomías, la morbilidad postoperatoria, las secuelas que pudieren quedar y cómo éstas podrían alterar la calidad de vida en el futuro. El paciente debería tener el tiempo suficiente para evaluar la situación, discutirla con sus seres queridos, con otros profesionales en segunda consulta y luego balancear estos aspectos contra la mejoría del pronóstico, habiéndole proporcionado números realistas sobre el resultado esperado. Luego de este análisis la motivación del paciente lo llevará (o no) a otorgar su consentimiento para la realización de la intervención.

Por último, cabe destacar que a pesar de todas las exploraciones previas, la decisión última de proseguir con CRS+HIPEC se toma en el quirófano, durante la semiología intraoperatoria, en donde el cirujano puede revisar el intestino delgado en

toda su extensión, porque esa es la zona anatómica más difícil de evaluar preoperatoriamente, aún con el uso de videolaparoscopia estadificadora preoperatoria.

SEGUNDA PARTE

Tratamiento combinado

Aspectos generales

Al tratarse de un procedimiento largo y complejo es imprescindible tener monitoreo invasivo del paciente. Se colocan un catéter central doble o triple lumen insertado en la vena subclavia o yugular, una línea arterial para monitoreo de presión arterial media y para toma de muestras, una sonda vesical con bolsa colectora apta para medición de volumen minuto urinario (la cual se coloca luego de realizar campo operatorio) y un captor de temperatura central. Un catéter de Swan Ganz podría estar indicado en pacientes con historia de insuficiencia cardíaca, insuficiencias valvulares o hipertensión pulmonar. Además es necesario contar con vías para reposición rápida de volumen; esto se logra colocando al menos dos vías periféricas 16G o mayores. Una vez obtenidas las vías mencionadas se posiciona al paciente sobre la mesa operatoria.

Posicionamiento del paciente

El correcto posicionamiento del paciente sobre la mesa de operaciones es crucial para el éxito de la intervención. En la mayoría de las ocasiones el procedimiento insume varias horas. Por lo tanto es necesario proteger adecuadamente la piel y los músculos del paciente para evitar lesiones por isquemia secundaria a decúbito prolongado. Todos los puntos de presión deben ser acolchados convenientemente. El paciente se coloca en posición supina con ambos brazos en abducción y con los glúteos avanzados hasta el quiebre de la mesa de operaciones, obteniendo así un total acceso al periné que puede ser necesario para completar acabadamente el procedimiento. El peso de los miembros inferiores debe ser dirigido hacia abajo, de manera que descansa sobre el pie encajado en un estribo. Si los músculos de la pantorrilla apoyan sobre la piñnera pueden producirse daños irreversibles. Se han descrito síndrome compartimental y trombosis venosa pro-

funda provocados por el apoyo sostenido de los muslos o las pantorrillas sobre piñneras inadecuadas⁵³. Las zonas de apoyo deben ser protegidas con espuma de poliuretano o similar. También es necesario que la piñnera y el muslo sean rodeados por botas de compresión neumática secuencial conectadas al dispositivo apropiado, como prevención no farmacológica de la trombosis venosa profunda. Para lograr la máxima eficacia de esta profilaxis, las botas deberían ser colocadas antes de la inducción anestésica.

El campo quirúrgico debe abarcar desde el tercio superior del tórax y extenderse hasta ambas líneas axilares medias ya que en ocasiones es necesario colocar drenajes pleurales, hasta los genitales externos y la región perineal. En pacientes de sexo femenino se realiza campo vaginal. La sonda vesical se coloca luego de realizar el campo operatorio para tener acceso a ella durante la operación.

Técnicas anestesiológicas específicas para el procedimiento de CRS+HIPEC

Durante el procedimiento se utiliza una larga incisión abdominal. Esto provoca pérdida de temperatura, que puede llevar a hipotermia si no se toman ciertos recaudos. Para mantener una temperatura adecuada se sugiere la utilización de calentadores de fluidos en todas las vías intravenosas y de una manta térmica y/o un dispositivo tipo frazada térmica por aire caliente.

La inducción y el mantenimiento de la anestesia se realiza con la técnica combinada usual (agente inhalatorio, oxígeno, narcóticos y relajante muscular de acción prolongada).

La profilaxis antibiótica se inicia al momento de inducción anestésica con los antibióticos adecuados a los protocolos infectológicos de cada Institución para una cirugía limpia contaminada. Las dosis de antibiótico deben repetirse cada 4 horas durante la cirugía.

Durante la citorreducción y antes de HIPEC, el reemplazo de fluidos se basa en las necesidades previas del paciente, variando de acuerdo con la cantidad de líquido ascítico/moco drenado al inicio de la intervención y con las pérdidas que ocurren como consecuencia de la gran incisión abdominal. Además, la técnica de electroevaporación que se describirá más abajo produce una gran pérdida de fluidos, por lo que su reemplazo puede exceder

los 20 a 30 ml/kg/hr. Para mantener el volumen intravascular se utiliza una combinación de Ringer lactato, solución salina normal, albúmina humana al 5% y plasma fresco congelado. Las proporciones se ajustan a las demandas del paciente y los datos provenientes de la bioquímica sanguínea. Habitualmente se reponen dos litros de soluciones cristaloides por cada litro de albúmina humana al 5%.

Aproximadamente 60 minutos antes de comenzar HIPEC se solicita un examen bioquímico que incluya estado ácido-base, actividad protrombínica del plasma (APP), tiempo de trombina activado con Caolín (KPTT), ionograma y magnesemia. En ese momento se inicia la administración de dopamina a 3 µg/kg/hr. Treinta minutos antes de HIPEC se administran cuatro unidades de plasma fresco congelado ya que durante la misma usualmente puede observarse una prolongación del tiempo de protrombina y del KPTT, junto a una disminución leve a moderada del recuento de plaquetas. Durante HIPEC la albúmina se administra de manera liberal. Al momento de iniciar la irrigación se administra furosemida. El objetivo es mantener un volumen urinario de 100 ml cada 15 minutos durante HIPEC y en los 60 minutos siguientes, ya que las drogas a administrar (mitomicina C, oxaliplatino o una combinación de cisplatino-doxorubicina) pueden causar necrosis tubular.

Durante HIPEC es común que la temperatura central aumente, razón por la cual los dispositivos de calentamiento del paciente (manta térmica, calentadores de fluidos, etc.) deben ser desconectados. El sensor esofágico registra alrededor de 38 °C. Es importante prepararse para un eventual aumento de la temperatura central, caracterizado por una intensa vasodilatación periférica con caída del volumen urinario, taquicardia e hipotensión severas. Este síndrome ha sido descrito cuando la temperatura central sobrepasa los 39 °C. Ante esta situación debería suspenderse inmediatamente la administración de HIPEC y tomarse medidas de emergencia tales como rodear la cabeza del paciente con hielo, irrigar la cavidad abdominal con solución salina normal a temperatura ambiente, e iniciar una agresiva reposición de fluidos y drogas vasoactivas según necesidad.

Los productos que contienen derivados del almidón están relativamente contraindicados en todo procedimiento que incluya peritonectomía. Los almidones pueden provocar coagulopatías por

tres mecanismos: a) aumentan la velocidad de la transformación de fibrinógeno a fibrina, causando inestabilidad del coágulo, b) las macromoléculas tapizan la membrana celular de las plaquetas disminuyendo la adhesividad plaquetaria y c) pueden reducir los niveles plasmáticos de factor VIIIa causando un síndrome de Von Willebrand adquirido. Luego de finalizado el procedimiento los pacientes no son extubados en la sala de cirugía. Son transferidos a la Unidad de Terapia Intensiva sedados y permanecen intubados y en ventilación mecánica hasta la estabilización de sus parámetros vitales.

En algunos centros los analgésicos son administrados a través de un catéter raquídeo, otros centros utilizan analgesia controlada por el paciente y finalmente algunos realizan analgesia intravenosa corriente, dependiendo de la experiencia de cada centro en analgesia para gran cirugía abdominal. No se han encontrado datos respecto de comparaciones de efectividad, costos ni efectos adversos de estas formas de brindar analgesia a los pacientes.

El equipo de profesionales anestesiólogos debe estar entrenado en el manejo de cirugías complejas y de larga duración. Si bien no existen datos publicados en la literatura revisada acerca de la curva de aprendizaje del equipo anestesiológico en CRS+HIPEC, idealmente el anestesiólogo debería haber participado de este tipo de procedimientos en centros experimentados o al menos estar familiarizado con grandes cirugías resectivas abdominales, trasplantes hepáticos, etc.

Técnica quirúrgica

Una vez posicionado el paciente y realizado el campo operatorio se coloca el separador autoportante autoestático. Existen en el mercado separadores de varios diseños aptos para este tipo de intervención. El mismo debe proveer una adecuada exposición de todo el abdomen, incluyendo desde la superficie de ambos hemidiafragmas hasta la profundidad de la cavidad pelviana, de manera segura, constante y modificable de acuerdo la necesidad.

La incisión se extiende desde el esternón hasta el pubis de manera elíptica, incluyendo a la cicatriz de una incisión previa si la hubiere y al ombligo. En los casos de CP es común el compromiso tumoral del ombligo, hecho conocido con el epónimo de Hermana María José (Sister Mary Joseph) des-

de 1949. La hermana María José actuaba como una ayudante quirúrgica del Dr. William Mayo en el Hospital Santa María, de Rochester, Minnesota, EE.UU. Hacia los inicios del siglo pasado la religiosa llamó la atención del Dr. Mayo acerca de nódulos neoplásicos umbilicales en pacientes con diseminación tumoral abdominal, hecho que fue publicado por Mayo en 1928.

1) Incisión y peritonectomía parietal anterior

La incisión debe incluir la resección del apéndice xifoides para lograr la mejor y mayor exposición posible del hemiabdomen superior. La disección progresa al tejido celular subcutáneo y al plano aponeurótico, teniendo especial cuidado de resecar la cicatriz de incisión previa también a nivel de la aponeurosis. Se llega luego al plano pre peritoneal. Aquí la disección en lugar de ser hacia la cavidad como habitualmente se realiza en cirugía general, progresa hacia los laterales, de manera radiada por el plano existente entre el músculo y el peritoneo parietal anterior. Para realizarla cambiamos el accesorio de la punta de electrobisturí. Hasta aquí se utilizaba la punta de electrobisturí convencional en forma de espátula. A partir de aquí es preciso cambiar a punta esférica de 3 mm. Esta punta permite contornear los tejidos minimizando la posibilidad de lesión punzante de los mismos. En este punto también se utiliza la máxima potencia del electrobisturí tanto en modo corte puro como en coagulación en modo fulguración. Esta forma de disección es llamada electroevaporación de los tejidos.

A fin de facilitar la disección del plano peritoneal se intenta crear un diedro entre el músculo y el peritoneo. Mientras la mano hábil del cirujano empuña el mango de electrobisturí de punta esférica, la otra mano y el ayudante someten a vigorosa tracción al punto focal de disección. Esta electroevaporación genera humo y vapor que puede llegar a entorpecer la visualización del campo. Es recomendable utilizar un dispositivo aspirador del humo y del vapor.

La disección continúa hasta aproximadamente la altura de la línea axilar anterior en sentido radial. En sentido cefálico se disecciona el ligamento falciforme y se secciona el ligamento redondo en su inserción hepática. Este sitio frecuentemente alberga cantidades variables de tejido tumoral. Es necesario recordar que la base de implantación

del ligamento redondo está muy cerca de la rama izquierda de la vena porta y que una disección profunda del mismo podría dañarla. En sentido caudal, la disección llega hasta el uraco, punto utilizado como límite para la sección del peritoneo parietal anterior. Muchas veces durante esta disección se producen pequeños orificios en el peritoneo que permiten introducir un dedo y comenzar a palpar el peritoneo y las vísceras para comenzar a evaluar la magnitud de la resección necesaria. Una vez alcanzados los límites mencionados el peritoneo parietal anterior es seccionado de manera circular, obteniéndose un primer espécimen que incluye al ombligo a la cicatriz de incisión previa cuando la hubiere y al peritoneo parietal anterior. En este punto puede ser necesario aspirar mucina o líquido ascítico. En caso de hacerlo es recomendable enviar a análisis histopatológico dichos fluidos.

2) Semiología intraoperatoria y estadificación

Una vez abierta la cavidad abdominal y posicionado el separador auto portante autoestático se procede a realizar una cuidadosa evaluación de todas las regiones de la cavidad abdominopelviana y a aplicar uno de los métodos de estadificación descriptos (PCI, por consenso). Se estiman las resecciones a realizar, se traza una táctica quirúrgica para llevarlas a cabo, y la posibilidad de realizar una citorreducción completa es evaluada. Si ello es posible, en este punto se ordena a la farmacia la preparación de la solución para HIPEC.

A. Omentectomía mayor

Este gesto quirúrgico debe llevarse a cabo en todos los pacientes con CP si el objetivo es obtener una citorreducción completa ya que, como mencionamos antes, es altamente probable que esta estructura tenga compromiso neoplásico macro o microscópico, debido a la presencia de acúmulos linfáticos en su superficie (los ya mencionados *milky spots*). Para realizar una omentectomía mayor completa el epiplón es elevado hacia el cenit y liberado con electroevaporación del colon transversal y del colon ascendente, continuando luego hacia el peritoneo que cubre el mesocolon en dirección al páncreas. Se individualizan, ligan y seccionan las ramas gastroepiploicas próximas a la curvatura mayor gástrica. Lo propio es realizado

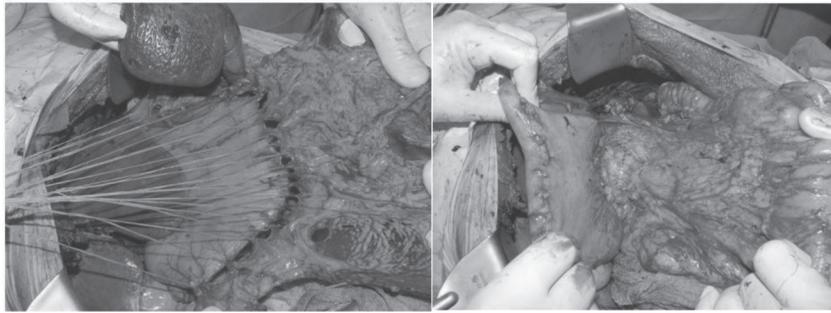


FIGURA 5

A la izquierda de la imagen se observan todas las ramas de las arterias gastroepiploicas ligadas. En la de la derecha, todas han sido seccionadas y se observan la curvatura mayor gástrica y el colon transverso libres de epiplón mayor.

con los vasos cortos hasta liberar completamente la curvatura mayor gástrica desde el píloro hasta la unión gastroesofágica (Figura 5). Se extrae este espécimen, el cual es rotulado como omento mayor para anatomía patológica.

En algunos casos el omento tiene una carga tumoral tan importante que se transforma en una *omental cake* (Figura 2). Esto puede hacer imposible la resección epiploica sin resección del colon transverso. En estas circunstancias se debe reevaluar la situación y asegurarse de que no hay otros sitios irresecables que harían fútil la resección colónica.

Al acceder a la transcavidad de los epiplones, que se comporta anatomofisiológicamente como una verdadera cavidad dentro de la cavidad, es frecuente encontrar en su sitio más declive, que se encuentra justo por detrás de la primera porción del duodeno, variables cantidades de tejido tumoral. La maniobra de disección para separar el tumor del duodeno y del páncreas puede presentar serias dificultades. También el tronco principal de los vasos gastroepiploicos derechos se encuentra justo en esa zona. La disección de esta área es laboriosa y debe ser hecha con precaución para evitar posibles severas complicaciones como son la fístula pancreática y la fístula duodenal.

1-a Esplenectomía

Durante la disección del epiplón mayor, se puede tener un buen acceso a la inspección del bazo. Es muy frecuente que el bazo esté comprometido por el tumor ya sea por extensión tumoral desde el omento mayor o desde el peritoneo que recubre el

hemidiafragma izquierdo. Frecuentemente el bazo es extirpado en un único bloque con el epiplón mayor y con el peritoneo del hemidiafragma izquierdo. En este momento del procedimiento también resulta necesario disecar cuidadosamente la cola del páncreas del hilio esplénico para intentar evitar la fístula pancreática. La maniobra consiste en disecar el pedículo esplénico desde atrás, una vez que se ha completado la disección del peritoneo del hemidiafragma izquierdo. Desde esa posición tanto la arteria como la vena esplénicas pueden ser individualizadas, ligadas, suturadas y seccionadas. Cuando se trata de vasos importantes, como los mencionados, es conveniente colocar una ligadura y una sutura sobre el cabo que permanecerá en el paciente. Esto se debe a que durante la quimiohipertermia intraperitoneal intraoperatoria se manipulan los tejidos a veces vigorosamente y las ligaduras podrían desprenderse, mientras que si el vaso está suturado, las posibilidades de una remoción accidental son ínfimas. Otro método válido, aunque mucho más costoso, para conseguir hemostasia segura de vasos abdominales importantes es la sutura mecánica vascular.

B. Peritonectomía del hemidiafragma izquierdo

El peritoneo que cubre el cuadrante superior izquierdo del abdomen, que había sido incidido al momento de completar la peritonectomía parietal anterior, es tomado con pinzas de Kelly o similares y traccionado con firmeza para crear el diedro necesario para disecar con punta esférica y electroevaporación el peritoneo de la mitad izquierda del músculo diafragma. Al final de la disección

quedan expuestos el músculo diafragma, la glándula suprarrenal izquierda, la cara superior del páncreas y parte de la fascia de Gerota. Para poder seccionar la parte caudal de este espécimen de peritonectomía es necesario discar la fascia de Toldt izquierda desplazando medialmente el ángulo esplénico del colon. En ciertas situaciones, cuando sólo hay unos pocos nódulos peritoneales, éstos pueden ser resecados aisladamente. La peritonectomía formal queda para el compromiso generalizado de esa porción de peritoneo. En este momento de la disección es importante preservar la integridad del diafragma, ya que una lesión del mismo podría tener como resultado una contaminación neoplásica de la cavidad pleural.

La disección del peritoneo que recubre el hemidiafragma izquierdo podría tener como consecuencia la aparición de derrame pleural. Debe considerarse seriamente la posibilidad de colocar un drenaje pleural al final de la intervención para evitar posibles toracocentesis evacuadoras durante el postoperatorio.

C. Peritonectomía del hemidiafragma derecho

De manera similar a lo descrito en el punto previo, el peritoneo que cubre el cuadrante superior derecho del abdomen, que también había sido seccionado al momento de completar la peritonectomía parietal anterior, es tomado con pinzas de Kelly o similares y disecado con punta esférica y electroevaporación. Es necesario tener especial precaución al disecar el peritoneo que recubre la porción tendinosa del diafragma, ya que en esta zona el diafragma es más delgado y por lo tanto las posibilidades de lesión y penetración de la cavidad pleural son mayores. La disección roma puede ser aquí una buena alternativa cuando la electroevaporación no avanza. Finalmente se disecciona el peritoneo del borde derecho de la vena cava teniendo cuidado de preservar la venas suprahepáticas accesorias y el que recubre a la glándula suprarrenal derecha. Hacia arriba el peritoneo es seccionado a la altura del ligamento falciforme y disecado de la vena cava inferior suprahepática teniendo especial precaución en no dañar la vena suprahepática derecha. En la parte inferior se disecciona el peritoneo de la fosa de Morrison exponiendo la fascia de Gerota. A este nivel se incide la fascia de Toldt derecha rebatiendo el ángulo hepático del colon de manera medial. Aquí el peritoneo es

seccionado para avanzar en la disección de la cápsula de Glisson. El hígado queda movilizado completamente al completar esta disección.

C-a Disección por debajo de la cápsula de Glisson

Sobre la cara anteroinferior del hígado el tumor debe ser electroevaporado hasta encontrar la superficie hepática, avanzando en la disección de manera roma y con electroevaporación por encima ó por debajo de la cápsula de Glisson. Habitualmente resulta útil doblar los últimos 3 cm de la punta de electrobisturí de manera que adquiera la forma de un "palo de hockey". La hemostasia debe ser hecha minuciosamente a medida que se avanza. Esta etapa de la cirugía puede ser tediosa y generadora de gran cantidad de humo. La disección en bloc descrita genera un espécimen con forma de sobre.

Al finalizar la disección de la mitad derecha del peritoneo diafragmático, pueden verse el músculo diafragma, la vena cava, la vena suprahepática derecha, la glándula suprarrenal derecha y la fascia de Gerota.

D. Omentectomía menor

Esta parte del procedimiento es la más difícil desde el punto de vista técnico. El epiplón menor, por las mismas razones que las expuestas al mencionar al epiplón mayor, debe ser resecado de manera rutinaria en pacientes con CP. La omentectomía menor comienza por la colecistectomía que se realiza de manera clásica de fondo a cuello, disecando, ligando y seccionando la arteria y el conducto císticos. Luego se secciona el peritoneo que recubre al pedículo hepático en su reflexión con la cápsula de Glisson. Una vez seccionado el mismo, se lo toma con una pinza de disección rusa y se tracciona fuertemente hacia el duodeno. Esta tracción suele ser suficiente para remover el peritoneo que cubre al pedículo hepático, aunque esté cubierto de tejido tumoral. En ocasiones es necesario utilizar disección tradicional de las delicadas estructuras que constituyen el hilio hepático. La disección de la cara posterior del pedículo que forma parte del hiato de Winslow suele estar comprometida por tumor. Remover el tumor de esa zona requiere paciencia y precisión ya que tanto la vía biliar principal como la vena porta pueden

ser dañadas con relativa facilidad. Una reparación o reconstrucción biliar en un paciente con CP que recibirá HIPEC es una situación poco deseable que puede aumentar la morbilidad. La disección del omento menor continúa luego sobre la fisura que divide a los segmentos II, III y IV del segmento I. Se electroevapora con punta esférica el tejido tumoral que compromete la porción izquierda del caudado. El cirujano debe tener presente las variantes anatómicas en esta región: por ejemplo una arteria hepática izquierda proveniente de la arteria gástrica izquierda. También debe recordar que la arteria gástrica izquierda puede ser la única vía de irrigación del estómago, luego de ligar todas las ramas gastroepiploicas y la arteria pilórica.

La disección continúa luego por el borde de la curvatura menor gástrica, teniendo especial cuidado de preservar la mencionada arteria gástrica izquierda. La presión bi-digital ejercida por los dedos índice y pulgar de la mano menos hábil ayuda a separar el tejido graso de la pared gástrica, mientras el tubo gástrico descansa en la concavidad de dicha mano. Esta disección produce denervación gástrica, sin embargo los procedimientos de drenaje gástrico tales como piloroplastia, que parecieron necesarios en los comienzos de la experiencia en peritonectomía, son hoy utilizados sólo excepcionalmente. El vaciado del estómago se realiza sin dificultades luego de varios días de aspiración constante por sonda nasogástrica.

Finalmente se debe tratar el peritoneo que cubre los pilares del diafragma y la parte izquierda de la vena cava inferior. Esto se realiza traccionando sobre el peritoneo que recubre el diafragma a ese nivel y electroevaporando el diedro entre el peritoneo y la vena cava propiamente dicha. Luego se esqueletiza el pilar derecho del diafragma en movimiento descendente hasta encontrar la arteria hepática en el borde superior del páncreas.

E. Peritonectomía pelviana

Se realiza una evaluación del compromiso rectal al nivel del fondo de saco peritoneal. Si se puede separar el tumor del recto, podría pensarse en una peritonectomía pelviana con preservación de recto. De lo contrario, como ocurre en la mayoría de los casos, la resección anterior del rectosigma es mandatoria para una completa resección tumoral.

La peritonectomía pelviana se realiza a través de una disección centrípeta que comienza por el

peritoneo que recubre las paredes laterales de la pelvis, el peritoneo que recubre la parte inferior de la pared anterior y el que recubre el retroperitoneo a la altura de la tercera y cuarta porción del duodeno.

En la línea media se ubica el uraco, el cual es tomado con una pinza. Se procede a disecar luego el peritoneo de la vejiga hacia los laterales. En las mujeres se ligan ambos ligamentos redondos. En los varones ha de preservarse los conductos deferentes que aparecen a este nivel. Continuando la disección se ligan, suturan y seccionan por fuera del peritoneo las arterias uterinas. Luego el peritoneo es incidido inmediatamente por debajo del duodeno y disecado hacia abajo por delante de los grandes vasos y de los uréteres. Se ligan, suturan y seccionan las venas ováricas y la vena y la arteria mesentéricas inferiores. Se debe elegir un sitio en la parte media del colon sigmoide para su sección con sutura mecánica lineal, ligando y seccionando los vasos cólicos marginales. En este punto de la operación es posible empaquetar todas las vísceras y retraerlas hacia arriba con separación estática. Se puede agregar inclinación en posición de Trendelenburg para una óptima visualización de la pelvis. Finalmente, el cirujano logra entrar en el "holy plane" de Heald, disecando la cara posterior y las laterales del recto. Aquí es donde la disección que viene de los laterales de la vejiga se encuentra con la que viene de los laterales del recto. En todo momento resulta imprescindible tener bajo visión directa a ambos uréteres con el fin de preservarlos de posibles injurias. Por la cara más anterior, una vez traspuesto el triángulo vesical, dirigir la disección hacia la cara anterior del recto preservando las vesículas seminales, en los varones, y hacia la cara anterior de la vagina inmediatamente por debajo del cérvix uterino, que se secciona hasta encontrar la cara anterior del recto, en las mujeres. La grasa perirrectal por debajo de la reflexión peritoneal se secciona con electrocauterio. De este modo todo el tumor que ocupa el fondo de saco peritoneal es removido con la pieza. Para extraer el espécimen sólo es necesario colocar una sutura mecánica lineal adecuada al recto medio, con lo que se completa la resección de este espécimen, quedando el recto cerrado.

Por último se cierra el muñón vaginal con puntos separados de material absorbible. Esta es la única reconstrucción que se realiza antes de HIPEC.

F. Citorreducción de la superficie del intestino delgado (ID)

El intestino delgado es el gran limitador de posibilidades en el tratamiento de la diseminación peritoneal de tumores. El compromiso de este órgano vital puede ser parcial o total. Si el mismo es parcial una resección segmentaria o citorreducción de su superficie (que se explicará más abajo) pueden ser buenas alternativas. Cuando el compromiso es total o prácticamente total una enterectomía completa es técnicamente posible. Sin embargo todos los grupos coinciden en que este procedimiento está contraindicado por varias razones:

- 1° La necesidad de una enterectomía total implica una agresividad tumoral que va más allá de lo actualmente tratable.
- 2° La calidad de vida se vería seriamente afectada al requerir nutrición parenteral total de por vida.
- 3° El trasplante de intestino delgado está contraindicado en un paciente con antecedente de carcinomatosis peritoneal.

Las técnicas para citorreducción de la superficie del intestino delgado se deciden de acuerdo al grado de compromiso del mismo⁵⁴. Se describen cinco tipos de lesiones del ID (Tabla 7).

Para el Tipo 1, que incluye pequeños nódulos de histología agresiva pero no invasivos por su pequeño tamaño y nódulos más grandes pero no invasivos debido a su histología NO agresiva (adenomucinosi s diseminada o mesotelioma grado I), se aconseja utilizar las tijeras de Mayo curvas para recortar los nódulos sin dañar el peritoneo visceral. Si el nódulo invasivo es más grande, se puede cortar en porciones pequeñas para poder tener siempre bajo visión la serosa del ID. La habilidad requerida para esta maniobra se adquiere con el tiempo y es parte de la curva de aprendizaje del procedimiento.

TABLA 7

Tipos de compromiso del intestino delgado

Tipo 1	Nódulos no invasivos
Tipo 2	Nódulos invasivos pequeños en el borde antimesentérico del intestino delgado
Tipo 3	Nódulos invasivos medianos en el borde antimesentérico del intestino delgado
Tipo 4	Cualquier tamaño de nódulo invasivo en la unión del tubo intestinal y su mesenterio
Tipo 5	Grandes nódulos invasivos

En cuanto al Tipo 2 es necesaria una resección parcial de la pared intestinal, preservando la mucosa y submucosa. Para esta resección se puede acudir al bisturí ó al electrocauterio en corte puro irrigando permanentemente con solución salina a temperatura ambiente para disminuir la temperatura generada por el cauterio, minimizando el daño al tejido intestinal circundante. La brecha seromuscular es reparada con puntos separados luego de HIPEC. Es aconsejable marcar con un punto seroso y nudo libre la región a reparar, ya que en ocasiones resulta difícil de encontrar luego de la quimioterapia intraperitoneal.

Los nódulos de mediano tamaño invasivos descritos en el Tipo 3 requieren una resección elíptica de todo el espesor de la pared intestinal en su borde antimesentérico. La reparación se hace en dos planos de sutura. Un primer plano se realiza inmediatamente después de la resección utilizando sutura continua con material reabsorbible 3-0 o 4-0 y un segundo plano invaginando el primero, que se confecciona luego de HIPEC con material irreabsorbible del mismo calibre.

Algunos nódulos del Tipo 4 permiten ser resecados localmente con electrocauterio siempre que no se comprometa la irrigación del ID en esa porción. Sin embargo, en la mayoría de los casos se impone una resección segmentaria del ID. Lo mismo ocurre con el Tipo 5, que requiere una resección con buenos márgenes. En ambos casos la anastomosis término-terminal manual, en doble plano se realiza luego de HIPEC.

Pequeños nódulos invasivos a todo lo largo del intestino delgado pueden significar un bajo volumen de enfermedad, pueden no ser apreciados en los estudios previos por imágenes y pueden pasar desapercibidos (por adherencias, por ejemplo) en la laparoscopia estadificadora preoperatoria; pero pueden ser el obstáculo para una citorreducción completa, la única que ha demostrado beneficio terapéutico a largo plazo, y por lo tanto pueden convertir en fútiles otros esfuerzos quirúrgicos.

Evaluación de la enfermedad residual luego de CRS. Nomenclatura.

El tamaño máximo de los nódulos residuales luego de cirugía de citorreducción ha probado ser un excelente predictor de supervivencia en pacientes con diseminación peritoneal de un cáncer tratado con CRS+HIPEC. Numerosos estudios muestran

que hay una relación directa entre el alcance de la citorreducción (CC, Completeness of Cytoreduction) y el tiempo de supervivencia relacionado a la enfermedad para cualquier tipo de cáncer (colon, estómago, ovario, apéndice y mesotelioma). Aunque este hallazgo es muy consistente entre todos los grupos y estudios, la forma de medirlo solía ser diferente de acuerdo al centro analizado. En el Consenso de Milán de 2008, se decidió por amplia mayoría de los expertos (97,1%) utilizar la clasificación propuesta y validada por Sugarbaker (Figura 6).

Este método de medición se basa en la capacidad del cisplatino de penetrar un nódulo tumoral, que es de 2,5 mm por lo que si hubiese nódulos residuales menores a ese tamaño, existe la posibilidad de eliminarlos mediante la administración del fármaco por la ruta intraperitoneal. Si hubiese enfermedad residual mayor que 2,5 mm, la quimioterapia podría no ser efectiva para erradicar los nódulos malignos⁵⁵.

Basado en este parámetro las cirugías se clasifican en citorreducción completa, citorreducción incompleta o debulking, (Tabla 8).

Se ha explorado también la posibilidad de utilizar la conocida clasificación AJCC/UICC en R0 para resección completa, R1 para residuo microscópico y R2 para residuo macroscópico. Esta clasificación, sin embargo, es mucho más difícil de aplicar en una situación quirúrgica como la aquí analizada, puesto que se trata de un procedimiento que remueve el peritoneo parietal total o parcialmente, todas o algunas de sus dependencias y algunas vísceras. Al final de la intervención es prácticamente imposible para cualquier patólogo

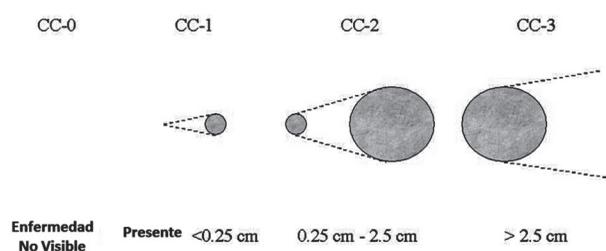


FIGURA 6

Alcance de la citorreducción (Completeness of Cytoreduction-CC). CC-0 y CC-1 constituyen una verdadera citorreducción. Si al final de la etapa resectiva del procedimiento se observan nódulos mayores a 0,25 mm se lo denomina "debulking" o citorreducción incompleta. Sólo CC-0 y CC-1 se asocian a supervivencia a largo plazo.

analizar todos los márgenes de todos los especímenes. Por otra parte esta forma de medir la enfermedad residual no está diseñada para un tratamiento que tiene tres componentes: uno quirúrgico (no tradicional) y una que utiliza medios químicos (las drogas quimioterápicas) y además un efecto físico (la hipertermia).

CC-0 equivale a enfermedad no visible, lo cual no implica necesariamente una resección R0 o una R1. Luego de finalizar la fase "resectiva" del procedimiento, la fase de citorreducción propiamente dicha, que a veces puede durar más de ocho horas, habiendo iniciado la cirugía (de un pseudomixoma peritoneal, por ejemplo) con un PCI de 31 sobre 39 posibles; es posible que enfermedad no visible o CC-0 sea utópico. Algunos cirujanos rotulan a esta situación como CC-1, a pesar de que ni él mismo ni sus ayudantes puedan ver nódulo tumoral alguno. Si se trata de un primario colónico con nódulos escirros, sólo una bajo PCI y un real CC-0 podrían traducirse en una supervivencia prolongada.

Como se entiende, todos los métodos de evaluación de la enfermedad residual tienen dificultades e inexactitudes pero es imprescindible utilizar alguno para poder establecer un pronóstico y para poder comparar resultados. La mayoría de los grupos dedicados al tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal utilizan el alcance de citorreducción como herramienta de evaluación de la enfermedad residual luego de citorreducción.

TABLA 8

Definiciones y Nomenclatura del resultado de Cirugía de Citorreducción

Resección R0	Es aquella que no deja enfermedad residual macro ni microscópica.
Resección R1	Es aquella que deja enfermedad residual microscópica (el cirujano se entera por el informe del patólogo).
Resección R2	Es aquella que deja enfermedad residual macroscópica.
Citorreducción óptima	Es aquella que logra erradicar toda enfermedad visible al ojo humano desnudo ó que deja como enfermedad residual nódulos de NO más de 2,5mm. (Tener en cuenta que una citorreducción óptima puede ser R2).
Citorreducción subóptima	
ÓDebulking	Es aquel procedimiento que deja enfermedad residual mayor a 2,5 mm

Quimiohipertermia intraperitoneal intraoperatoria

1. Fundamentos fisiológicos y farmacológicos

El peritoneo es una estructura anatómica conformada por una sola capa de células mesoteliales, apoyadas sobre una membrana basal y cinco capas de tejido conectivo, que les da un grosor total de 90 µm. El tejido conectivo incluye células intersticiales y una matriz de colágeno, ácido hialurónico y proteoglicanos. EL componente celular consiste en fibroblastos, pericitos, células parenquimatosas y capilares sanguíneos.

Al contrario del pensamiento intuitivo, no es la capa mesotelial la principal barrera al transporte. Flessner y col. demostraron, utilizando un modelo murino, que ni la remoción de una capa de líquido estancado sobre el mesotelio ni la remoción de la capa mesotelial influyeron sobre el coeficiente de transferencia de masa a través de la barrera⁵⁶. Estudios en humanos que requirieron procedimientos de peritonectomía total o parcial, también demostraron que el aclaramiento de mitomicina C no fue significativamente afectado por la remoción de la capa mesotelial⁵⁷. Datos provenientes de investigación básica sugieren que serían las paredes de los capilares y el intersticio a su alrededor, los principales componentes de la barrera plasmático/peritoneal. El fluido entra al compartimiento vascular proveniente del compartimiento peritoneal por difusión o por absorción a través de los *stomata* linfáticos peritoneales ya descritos. La difusión a través del peritoneo parietal generalmente sigue la ruta hacia la circulación general, mientras que el drenaje a través del peritoneo visceral que cubre las superficies del hígado, el bazo y el tubo digestivo con su mesenterio fluye hacia el sistema portal⁵⁸.

La base racional para la administración de drogas quimioterápicas por vía intraperitoneal perioperatoria se basa en la intensificación de la dosis provista por la barrera plasmático/peritoneal. En 1978 Dedrick concluyó que la permeabilidad peritoneal de ciertas drogas hidrofílicas era considerablemente menor que su aclaramiento plasmático. El aclaramiento plasmático es inversamente proporcional a la raíz cuadrada de su peso molecular⁵. Esto resulta en una concentración significativamente más alta en la cavidad peritoneal en comparación con el compartimiento plasmático, cuando se administra la droga por vía intraperito-

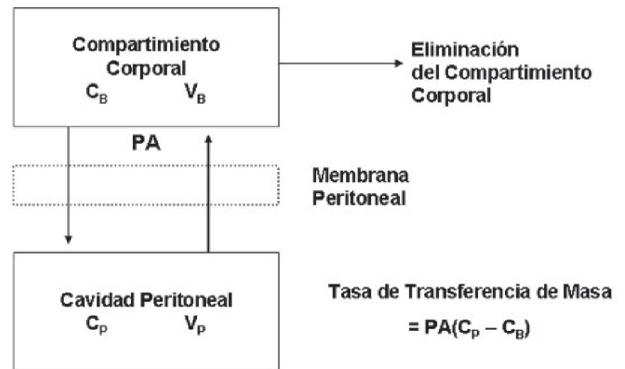


FIGURA 7

Modelo tradicional de transporte peritoneal de dos compartimientos donde la transferencia de una droga desde la cavidad peritoneal hacia la sangre ocurre a través de la membrana peritoneal. El producto de área de permeabilidad (PA) gobierna esta transferencia y puede ser calculado midiendo la velocidad de desaparición de la droga de la cavidad y dividiendo por la diferencia de concentración entre la cavidad peritoneal y la sangre (o plasma). Ca. la concentración de droga libre en la sangre (o plasma); V, volumen de distribución de la droga en el cuerpo, Gp, la concentración de droga libre en el líquido peritoneal; V volumen de la cavidad peritoneal.

neal⁵⁹. Un modelo matemático de difusión simplificado considera al plasma como un compartimiento único, separado del compartimiento peritoneal por una membrana efectiva (Figura 7). Esto resulta en la siguiente ecuación:

$$\text{Tasa de transferencia de masa} = AP (C_p - C_s).$$

Donde AP = área de permeabilidad (AP= área de contacto efectivo x permeabilidad), C_p = concentración en la cavidad peritoneal y C_s = concentración en la sangre⁶⁰. Este modelo conceptual simple indica la importancia del área de contacto efectivo. Aunque la ecuación permite calcular la ventaja farmacocinética, no dice nada sobre la penetración específica de la droga anticáncer en el tejido o nódulo tumoral.

2. Variables farmacocinéticas

a) Dosis

En estos protocolos se ha utilizado una amplia variedad de drogas y de dosis. La mayoría de los grupos utilizan una dosis calculada a partir del área superficie corporal. Este es un preciso indicador del metabolismo de las drogas y, por lo tanto, es un buen predictor de la toxicidad sistémica.

b) Volumen

Siguiendo la ecuación mencionada anteriormente, la tasa de transferencia de masa a través de la barrera plasmático/peritoneal mejorará con un aumento en el área de contacto efectivo. Un gran volumen de ascitis artificial puede aumentar el área de contacto de la solución conteniendo la quimioterapia con las paredes abdominales (peritonectomizadas o no). Elias y col. confirmaron hallazgos previos que demostraban un aumento lineal en transferencia de masa en pacientes con CP donde concentraciones constantes de oxaliplatino (410 mg/m²) fueron administrados en volúmenes de 2 y 2,5 L/m². Las concentraciones intraperitoneales del platino disminuyeron 20% en el grupo de 2,5 L/m². Sugarbaker y col. reportaron en un estudio sobre 48 pacientes que recibieron mitomicina C a dosis constantes pero distribuidas en volúmenes decrecientes de solución dextrosada al 1,5% (6 L los primeros 12 pacientes, 4 L los siguientes 14, 2L los próximos 10 y finalmente 1,5 L los últimos 12). Se tomaron muestras de líquido peritoneal, sangre y orina cada 15 minutos durante HIPEC y se midió el volumen final de la solución intraperitoneal. Las concentraciones intraperitoneal y plasmática fueron las más altas en el grupo de 2L y las más bajas en el de 6L. Se concluyó que para prescribir un tratamiento uniforme para pacientes que reciben HIPEC con mitomicina C, la dosis total de droga y el volumen de solución transportadora deberían ser determinados de acuerdo al área de superficie corporal. La mejor concentración se logró utilizando 1,5L/m². Si no se sigue este principio las predicciones sobre exposición de los nódulos tumorales a la quimioterapia y toxicidad sistémica se vuelven imprecisas⁶¹.

c) Duración

El análisis de la literatura reporta una amplia variabilidad sobre las duraciones de HIPEC, desde los 30 hasta los 120 minutos. De acuerdo al modelo de Gardner sobre la dependencia de las curvas dosis/respuesta del tiempo de exposición, cuando se alcanza una meseta en la curva de muerte de células tumorales, es inútil seguir exponiendo el tejido. La duración de HIPEC debe ser calculada farmacológicamente de acuerdo a la droga utilizada.

d) Solución transportadora

La elección de la solución donde se diluirá la droga quimioterápica no es farmacológicamente neutra. La solución ideal debería permitir una buena exposición de la superficie a tratar, un prolongado y alto volumen intraperitoneal, lento aclaramiento desde la cavidad abdominopelviánica y ausencia de efectos adversos sobre los tejidos tratados.

Se han estudiado soluciones hipotónicas, isotónicas e hipertónicas con moléculas quimioterápicas de bajo y de alto peso molecular. Varios estudios permiten sostener que existe una ventaja farmacológica al utilizar soluciones hipotónicas en HIPEC. Elias y col. encontraron una incidencia muy alta de sangrado cuando se utilizó oxaliplatino disuelto en soluciones hipotónicas, situación ésta que hasta el momento no ha sido aceptablemente explicada⁶².

e) Presión

Dedrick y col. postularon que la distancia de penetración es igual a la raíz cuadrada del radio de la difusividad del tejido por la tasa constante de la remoción de la droga del tejido $(D/k)^{1/263}$. Varios reportes de estudios en animales confirman esa hipótesis habiendo obtenido aumentos en la acumulación y el efecto antitumoral de las drogas cuando la presión intraabdominal se aumentó. La aplicabilidad en seres humanos está limitada por los efectos ventilatorios y hemodinámicos que los cambios de la presión intraabdominal producen.

3. Principios farmacodinámicos de la quimioterapia perioperatoria

La farmacocinética estudia los cambios que el cuerpo le hace a las drogas mientras la farmacodinamia explora los cambios que la droga produce en el organismo.

Los experimentos *in vitro* con modelos multicelulares demostraron que la penetración tisular directa de la mayoría de los fármacos citotóxicos es muy limitada (menos de 1 mm). Además todos los estudios unánimemente coinciden en concluir que el factor pronóstico más importante en pacientes con CP que son tratados con este procedimiento es una citorreducción completa.

a) Temperatura

Adjuntar un medio físico como el calor a uno químico como la quimioterapia intraperitoneal puede aumentar la respuesta tumoral al tratamiento por varios mecanismos.

El calor tiene *per se* un efecto antitumoral directo. Una hipertermia moderada a 41°C induce citotoxicidad selectiva sobre las células malignas por los siguientes mecanismos: reparación defectuosa del ADN, desnaturalización proteica e inhibición del metabolismo oxidativo en el microambiente de la célula neoplásica que llevan a acidosis, activación lisosomal y apoptosis⁶⁴.

4. Drogas citotóxicas usadas por ruta intraperitoneal en el momento perioperatorio

a) Doxorubicina

La doxorubicina (C₂₇H₂₉NO₁₁) o hidroxyldaurubicina (adriamicina) es una antraciclina antibiótica. Históricamente se la ha categorizado como una droga de intercalación en el ADN pero estudios experimentales más recientes indicarían que es la interacción de la doxorubicina con la membrana celular, la responsable de su citotoxicidad⁶⁵. Esta droga posee varias razones que la convierten en uno de los fármacos de elección para el tratamiento intraperitoneal: tiene actividad in vivo e in vitro contra numerosos tipos de tumores, su aclaramiento de la cavidad peritoneal es lento debido a su alto peso molecular (579,99 d), su razón de área bajo la curva intraperitoneal/intravenosa es favorable (230), su metabolismo es de un solo paso hepático por lo que su conocida cardiotoxicidad es prácticamente nula cuando se la utiliza por vía intraperitoneal. Estas afirmaciones se basan en los datos aportados por Johansen y col. y van der Speeten y col.^{66, 67}. La Figura 8 muestra las áreas bajo la curva de doxorubicina cuando es administrada por vía intraperitoneal. El calor aumenta su capacidad de penetración tisular, como demostraron Jacquet y col. en 1996⁶⁸.

La doxorubicina es hallada dentro de los nódulos tumorales en concentraciones más altas que en el propio fluido peritoneal de manera consistente, como lo demuestra la concentración en el tiempo expuesta en la Figura 8. Este fenómeno ocurre de manera constante sin importar la naturaleza de la enfermedad ni el tipo de tumor. La magnitud de la concentración en los nódulos

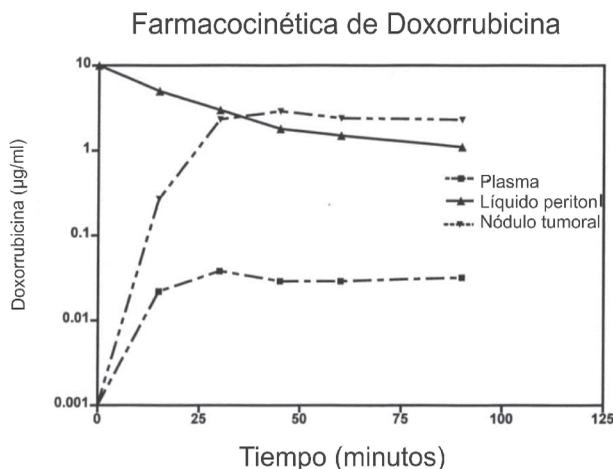


FIGURA 8
 La razón de área bajo la curva peritoneo/plasmática para doxorubicina es muy favorable (230). Esto maximiza el efecto de la droga en la cavidad peritoneal minimizando su toxicidad sistémica. Nótese la extraordinaria captación de la droga por parte de los nódulos tumorales.

tumorales no puede ser anticipada. Este hecho ha provocado necesarios cuestionamientos para entender el mecanismo subyacente. La simple difusión, propuesta por Dedrick y Flessner, no explica este fenómeno. No hay datos experimentales que demuestren que exista transporte activo de drogas a través de membranas, por lo que se postula que el mecanismo podría ser de adherencia activa de doxorubicina a las membranas celulares.

Luego de que los trabajos de Ozols y col. a principios de los 1980 con doxorubicina intraperitoneal normotérmica a altas dosis, en pacientes con cáncer de ovario y diseminación peritoneal, fueran discontinuados por efectos adversos (principalmente dolor abdominal por irritación peritoneal), la dosis adecuada fue calculada en un estudio de escalamiento de dosis con monitoreo farmacocinético^{69, 70}. Se estableció que una baja dosis total de 15 mg/m² resulta en la formación de una fina capa de tejido fibroso sobre la superficie peritoneal que parece no interferir con la función gastrointestinal. Es posible combinar esta droga de manera sinérgica con cisplatino, como será expuesto más abajo. Uno de los usos más importantes de doxorubicina administrada por ruta intraperitoneal se basa en su efecto esclerosante, lo cual la torna potencialmente efectiva en el tratamiento de la ascitis neoplásica.

b) Mitomicina C

Es un antibiótico alquilante extensamente utilizado en el tratamiento intraperitoneal de pacientes con neoplasias apendiculares y colónicas. La dosis en que debe ser administrada esta droga es fuente de controversia. Los investigadores del instituto de cáncer de Holanda encontraron que una dosis de 35 mg/m² ofrece la mejor relación de área bajo la curva con aceptable toxicidad. Para poder brindar una concentración estable en el tiempo ellos dividieron la dosis, administrando 50% del total al inicio, 25% a los 30 minutos y 25% restante a los 60 minutos de iniciado el lavado peritoneal.

El grupo de Sugarbaker publicó que una dosis de 12,9 mg/m² permite una relación de área bajo la curva peritoneo/plasma de 23,5. Con esta dosis ese grupo reportó, sobre 356 pacientes, un 19% de complicaciones que requirieron algún tipo de terapia de manera urgente. De esos pacientes, 28% tuvieron complicaciones hematológicas y 26% gastrointestinales, incluyendo fistulas enterocutáneas⁷¹. Hasta el momento no se conocen informes de síndrome urémico-hemolítico con la administración intraperitoneal de este fármaco. Datos provenientes de estudios *in vitro* de Barlogie y col. sugieren que el calor aumenta la citotoxicidad de la mitomicina C⁷².

c) Cisplatino

Cis-diaminodicloroplatino-III (CDDP) causa muerte celular apoptótica a través de la formación de aductos del ADN que inhibe su síntesis y transcripción. La razón del área bajo la curva peritoneo/plasma es aproximadamente 8, es decir no tan favorable como otras drogas. Sin embargo la citotoxicidad contra células de tumores tales como adenocarcinomas gástricos y ováricos y mesoteliomas ha llevado a su frecuente utilización clínica.

Esta droga ha sido extensamente estudiada en el escenario de quimioterapia intraperitoneal adyuvante en cáncer de ovario, como lo demuestran los estudios aleatorizados de Alberts y col., Markman y col. y Armstrong y col., quienes mostraron mejorías en la supervivencia⁷³⁻⁷⁵. Además Urano y col. demostraron *in vitro* e *in vivo* un claro aumento de su citotoxicidad cuando es combinada con hipertermia.

Cuando se estudió el comportamiento farmacokinético de cisplatino se observó que la concen-

tración en nódulos tumorales refleja la concentración intraperitoneal, hallazgo diferente al ocurrido con doxorubicina. La penetración de cisplatino puede llegar a los 5 mm dentro del nódulo tumoral⁷⁶. También ha sido ampliamente utilizada en combinación con cirugía de citorreducción e hipertermia en el tratamiento de tumores gástricos, ováricos y mesoteliomas.

Una dosis ultra alta de cisplatino puede ser utilizada intracavitariamente si se la acompaña de una infusión de tiosulfato por vía sistémica. Así se utiliza el cisplatino en el Instituto Nacional del Cáncer en Bethesda, Maryland, para el tratamiento del mesotelioma peritoneal y en el centro de cáncer Dana Farber en Boston, Massachusetts, para el tratamiento del mesotelioma pleural.

d) Oxaliplatino

El oxalato-1,2-diaminociclohexano-platino II es un complejo platinado de tercera generación con un mecanismo citotóxico similar al del cisplatino. Al contrario que cisplatino, oxaliplatino tiene probada actividad en tumores colorrectales. Elias y col. demostraron en un estudio de escalamiento de dosis que resulta ideal para el uso intraperitoneal acompañado de hipertermia en dosis de 460 mg/m² en 2 L/m² de solución utilizada en un baño peritoneal de 30 minutos de duración⁷⁷. La baja razón de área bajo la curva peritoneo/plasma se compensa con la rápida adquisición de la droga por parte de los tejidos. El oxaliplatino no es estable en soluciones que contienen cloro por lo tanto sólo debe ser administrado en soluciones de dextrosa. El uso de este tipo de solución puede llevar a cambios electrolíticos críticos e hiperglucemias durante su administración⁷⁸. Contrariamente a lo que ocurre con su administración sistémica, el uso de la vía intraperitoneal no ha resultado en la clásica neurotoxicidad periférica asociada a oxaliplatino.

e) Carboplatino

1,1-ciclobutanedicarboxilato es un platino de más alto peso molecular que actualmente se utiliza en algunos centros en el tratamiento intraperitoneal normotérmico del cáncer de ovario diseminado en el peritoneo. Los trabajos de Los y col., sin embargo, sugieren que el carboplatino tiene menor penetración tisular que cisplatino en modelos animales.

f) Irinotecan

CPT-11 es un inhibidor de la topoisomerasa-1 que no tiene actividad citotóxica sino a través de su metabolito, el SN-38. Esta metabolización tiene lugar en el hígado a través de la enzima carboxilesterasa. Los pacientes con síndrome de Gilbert no deberían recibir CPT-11 porque no tienen esta enzima.

Irinotecan tiene un muy alto peso molecular (677 d), lo que a priori, la convertiría en una droga interesante para administración intraperitoneal. Los datos provenientes de estudios farmacocinéticos en modelos animales tienen resultados encontrados, pues algunos reportan altas concentraciones de CPT-11 y SN-38 luego de administración intraperitoneal, mientras otros encuentran niveles bajos o nulos. Los modelos animales y la utilización en personas de esta droga tienen diferencias significativas y relevantes, lo cual complica aún más su utilización. Los trabajos clínicos con esta droga provienen del grupo de Elias y col. En un estudio fase I ellos combinaron oxaliplatino intraperitoneal con dosis crecientes de irinotecan durante HIPEC. A dosis de 400 mg/m² reportaron una concentración tisular 16 a 23 veces mayores que en tejidos no bañados por el líquido conteniendo la combinación quimioterápica. La toxicidad grado 3 y 4 fue de 58%⁷⁹.

g) Gemcitabina

2',2'-difluorodeoxicitidina es un análogo de citosina arabinósido con un amplio rango de actividad citotóxica in vitro, particularmente contra cáncer pancreático. Es una droga interesante para uso intraperitoneal debido a ciertas características farmacocinéticas. La razón de área bajo la curva peritoneo/plasmática fue de 500 en seres humanos (2.225 en modelos animales). Cuando se agregó calor su penetración tisular mejoró de manera significativa⁸⁰. Es necesario mantener una diuresis adecuada durante su administración para evitar toxicidad sistémica, ya que 90% de la droga se aclaró de la cavidad peritoneal luego de 90 minutos.

h) Taxanos

Paclitaxel y docetaxel estabilizan el microtúbulo, lo cual actúa contra su despolimerización, afectando de esta manera la dinámica normal de dicha

estructura. Tienen actividad citotóxica contra una amplia variedad de tumores. Su razón de área bajo la curva peritoneo/plasmática es extremadamente favorable (~1.000) y su penetración es de alrededor de 80 capas de células, lo cual las transforma en fármacos ideales para administración intraperitoneal. Su citotoxicidad parece no aumentar con el calor por lo cual suele ser administrada a temperatura ambiente y en frascos de vidrio, ya que en contacto con plásticos blandos puede eliminar di (2-etilexil) ftalato (DEHP), un carcinógeno potencial.

i) Melfalán

Mostaza L-fenilalanina es una mostaza nitrogenada alquilante que se absorbe poco por vía intraperitoneal y tiene una citotoxicidad y una penetración tisular aumentadas por el calor. Su razón de área bajo la curva peritoneo/plasmática es 30. La concentración de la droga en nódulos tumorales peritoneales fue 10 veces mayor que en el plasma. Melfalán tiene actividad contra varios tipos de tumores y se está investigando su uso como agente de segunda línea en administración intraperitoneal.

5. Sistemas de administración de HIPEC

Habitualmente este procedimiento se realiza una vez finalizada la etapa resectiva de la operación y antes de cualquier reconstrucción (enterorrafias, anastomosis, ostomías, etc.) con el fin de evitar el arriba mencionado fenómeno de atrapamiento de células malignas en fibrina.

El principio básico para la administración de una solución conteniendo quimioterapia a alta temperatura consiste en un dispositivo capaz de calentar la solución hasta la temperatura deseada, mantener (y regular) esa temperatura a lo largo del procedimiento mientras la hace circular, utilizando algún sistema de bombeo, por el tiempo establecido, en condiciones de esterilidad. Existen en el mercado internacional numerosas marcas y modelos diseñados a tal fin. Esta forma intraperitoneal intraoperatoria a alta temperatura de administración de fármacos es relativamente nueva. Existen variaciones entre las Instituciones donde se realizan estos procedimientos en cuanto a los fármacos utilizados, las dosis, la temperatura, el tiempo de circulación y el momento de administración: estamos asistiendo a la evolución

de un nuevo método y es probable que transcurra un cierto tiempo antes de que el conocimiento sedimente y los protocolos óptimos sean descu- biertos, estandarizados y se universalicen. Hasta entonces, la actitud más prudente parece ser intentar reproducir aquello que los grupos más ex- perimentados han logrado probar y han publicado en la literatura revisada.

Existen al menos tres formas de administración de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal: la técnica cerrada, la técnica abierta (llamada del "coliseo") y la técnica del expansor de la cavidad abdominal.

En todas ellas es imprescindible monitorear en tiempo real y a todo lo largo del procedimiento la temperatura de la solución antes del ingreso a la cavidad abdominal, la temperatura en al menos dos sitios de la cavidad abdominopelviana para asegurarse de que esté a entre 41 y 42 °C, y la temperatura central para prevenir una hipertermia nociva.

También es necesario mantener una diuresis de al menos 100 ml cada 15 minutos para minimizar la toxicidad renal de los fármacos empleados.

a) Técnica cerrada

Al finalizar la etapa resectiva del procedimiento se coloca un catéter para flujo de entrada a la cavidad abdominal, utilizando para esto uno o dos catéteres tipo Tenckhoff sin cuff. Para el flujo de salida resulta adecuado utilizar cuatro catéteres tipo Jackson-Pratt. Alternativamente se pueden usar otros catéteres que aseguren un flujo de al menos 1 L/min. Se posicionan los captosres de temperatura en ambos extremos de la cavidad. Luego se cierra temporariamente la cavidad abdominal haciendo circular la solución hipertérmica. Durante la circulación del agente quimioterápico la pared abdominal es agitada manualmente para intentar asegurar una adecuada distribución del fármaco y de la temperatura dentro de la cavidad.

Al finalizar el tiempo de circulación, que oscila entre 30 y 90 minutos, de acuerdo a los criterios farmacocinéticos de cada droga, se reabre la cavidad abdominal y se evacua el remanente de la solución. Si se planea continuar con quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana, se dejan los catéteres en el lugar, de lo contrario se retiran los mismos y se colocan drenajes adecuados al procedimiento. Se realizan las reconstrucciones

necesarias y se cierra la cavidad de la manera habitual.

Una de las ventajas de la técnica cerrada es que se puede alcanzar la temperatura deseada rápidamente y mantenerla más fácilmente, porque la pérdida de calor es mínima al permanecer el abdomen cerrado. Por la misma causa es importante que la temperatura no exceda los 43 °C como máximo. En experimentos con animales la morbi-mortalidad aumentó significativamente luego de someter a los mismos a 45 °C.

La principal desventaja es la dificultad para asegurar una amplia y correcta distribución de la solución y de la temperatura a través de toda la cavidad abdominopelviana. Esta desigual distribución se probó instilando azul de metileno a la solución y observando al finalizar el procedimiento la distribución del pigmento en la cavidad. Cuando la circulación es inadecuada, suele acumularse solución conteniendo quimioterapia en las zonas más declives de la cavidad, donde también pueden registrarse aumentos de la temperatura, pudiendo esta combinación de factores llevar a complicaciones como aumento de la toxicidad sistémica por mayor absorción del fármaco y a daños por el calor como íleo prolongado y perforación intestinal en casos más graves.

b) Técnica abierta (del "coliseo")

La colocación de catéteres y captosres de temperatura se hace de la manera descripta más arriba. Se posiciona luego el separador autoportante autoestático de manera que sus brazos queden formando un marco metálico rectangular, elevado a unos 15 a 20 cm de los bordes de la incisión. La colocación de una cubierta plástica opcional con una incisión para obtener acceso a la cavidad permite aislar el campo operatorio. Se realizan a continuación puntos separados por unos 10 cm uno de otro a lo largo de los bordes de la incisión operatoria, tomando la piel y la cubierta plástica, que son anudados a los brazos del separador de manera tal que los bordes cutáneos se aproximen lo máximo posible al separador. Luego se comienza el baño con la solución conteniendo la droga seleccionada.

La principal ventaja de este método es que asegura una adecuada distribución de la solución en toda la cavidad abdominal, permitiendo al cirujano dirigirla manualmente si es necesario. Con esta

técnica es improbable que se produzcan lesiones térmicas viscerales.

Otra ventaja es que, durante el tiempo del baño quimiohipertérmico, el cirujano puede terminar de citorreducir la superficie del intestino delgado, devanándolo cuantas veces sea necesario para quitar cualquier residuo de enfermedad visible. Sobre el final de este tiempo, se puede dejar preparada la reconstrucción necesaria, por ejemplo alistar los cabos para una anastomosis, ganando así algunos minutos, valiosos en un procedimiento tan prolongado.

Entre las desventajas de este método del coliseo se menciona la disipación de calor que naturalmente produce el hecho de tener el abdomen abierto, lo cual hace más difícil mantener la temperatura estable y uniforme en toda la cavidad abdominal. Para minimizar este problema se acude a sistemas de alto flujo y doble entrada de solución a alta temperatura.

Respecto de la utilización de la técnica del coliseo, en algunos centros se manifestó cierta preocupación por la exposición a la quimioterapia por parte del personal involucrado, riesgo que, si realmente existe, es mínimo.

c) Técnica del expansor de la cavidad peritoneal

Descrita por Fujimura en 1990, esta técnica consiste en la utilización de un cilindro acrílico transparente de unos 30 cm de diámetro por unos 30 cm de altura, que tiene insertos los catéteres de flujo entrada y de salida, y que se asegura a los bordes de la herida⁸¹. Cuando se llena con el líquido del baño, el intestino delgado flota libremente dentro del cilindro y puede ser manipulado desde el exterior a través de un orificio en la cara superior del cilindro.

Este cilindro permite aumentar transitoriamente el volumen de la cavidad peritoneal y manipular y dirigir el baño hipertérmico, con mínima pérdida calórica. La principal desventaja es que resulta difícil lograr total estanqueidad entre los bordes de la herida y el cilindro.

6. Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (EPIC)

Esta modalidad terapéutica se utiliza luego de citorreducción más HIPEC y tiene las ventajas farmacocinéticas de la administración intraperitoneal de drogas quimioterápicas, aunque también

posee las desventajas de la técnica cerrada y no se puede utilizar el aumento de citotoxicidad y penetración que otorga la hipertermia, ya que este procedimiento es normotérmico. El protocolo de EPIC del Washington Cancer Institute, seguido por numerosas Instituciones alrededor del mundo, establece que deben administrarse unos 1000 ml de solución conteniendo la quimioterapia indicada en cada tipo de tumor (por ejemplo, paclitaxel 20 mg/m²/día en mesotelioma peritoneal), entre el primer y el quinto día postoperatorio. Se instilan los 1000 ml tan rápido como sea posible a través del catéter de Tenckhoff, que había sido dejado luego de CRS+HIPEC. La solución permanece por 23 hs. y luego se la drena durante una hora, para instilar una nueva dosis inmediatamente después y repetir el procedimiento durante cinco días sucesivos. Es mejor realizarlo durante los primeros días a fin de optimizar la distribución de la droga, antes de que comience la formación de adherencias. Se sugiere en ese mismo protocolo que el paciente rote su decúbito cada dos horas a fin de asegurar la mejor distribución posible de la solución en la cavidad peritoneal.

7. Aspectos de bioseguridad con la utilización de HIPEC

La utilización de agentes citotóxicos en la sala de operaciones, una situación inhabitual, suscita lógica preocupación acerca de la seguridad del personal interviniente. La posibilidad de que el mismo quede expuesto a estas drogas existe, aunque los estudios realizados a la fecha indican que aún con la utilización de la técnica del coliseo (que es la que más posibilidades teóricas tiene de contaminación), se detectaron niveles de mitomicina C en el orden de nanogramos y microgramos en el aire sobre el coliseo y en el aspirador/evacuador de humo utilizado durante el procedimiento. No se detectó la droga en la sangre ni en la orina del cirujano ni del operador de la máquina de quimiohipertermia, es decir, las dos personas más directamente involucradas en la administración de HIPEC. Los niveles más altos de mitomicina C, también en el orden de los microgramos, se detectaron en los guantes del cirujano. Todas estas mediciones se realizaron utilizando cromatografía líquida de alta performance (HPLC)⁸².

Otro estudio, que comparó muestras de orina correspondientes al personal de la sala de ope-

TABLA 9

Recomendaciones de bioseguridad para manipular agentes citotóxicos en sala de operaciones

-
- A) Todo el personal involucrado en la manipulación de agentes citotóxicos debe recibir entrenamiento específico y orientación técnica.
 - B) El personal debe usar guantes de látex, protección ocular y una bata impermeable de mangas largas en todo momento.
 - C) Los barbijos no protegen contra la inhalación.
 - D) Deben existir reglas y procedimientos escritos ante la eventualidad de una exposición accidental.
 - E) Debe existir un Programa Institucional de Monitoreo que identifique y evalúe los problemas relacionados con la manipulación de agentes citotóxicos.
 - F) El personal femenino que esté cursando un embarazo o en el período de lactancia debería abstenerse de manipular agentes citotóxicos.
-

Recomendaciones provenientes de la Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations, la Occupational Safety and Health Administration y el National Cancer Institute, todas organizaciones de los EE.UU.

raciones luego de administrar HIPEC con platino versus un grupo control, no expuesto a droga alguna, no encontró niveles detectables de platino en ninguno de los dos grupos comparados. Además tampoco se encontró platino en las muestras del aire sobre el coliseo. El instrumental utilizado y los guantes del cirujano contenían altos niveles de platino^{83, 84}.

Estos datos no brindan evidencia alguna en favor de un riesgo para la salud del personal actuante, cuando se toman las medidas de bioseguridad corrientes para la manipulación de drogas. La Tabla 9 resume las recomendaciones de las agencias encargadas de la seguridad del personal en hospitales. En caso de contaminación directa de la vestimenta es conveniente cambiarla inmediatamente, cuando hay contaminación de la piel se debe remover el agente primero con papel absorbente y luego lavar con abundante agua y jabón. Si hay contaminación ocular se debe lavar el ojo con solución fisiológica y obtener urgente consulta oftalmológica. Si la contaminación es de superficie, se debe lavar y secar rápidamente el área contaminada.

La educación del personal involucrado en el manejo de esta situación, es un aspecto insoslaya-

ble en el establecimiento de un programa de tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal.

Morbi-mortalidad del procedimiento y curva de aprendizaje

El análisis de las complicaciones de los procedimientos quirúrgicos suele ser dificultoso porque existen varias formas de describir, clasificar y mensurar los eventos adversos en cirugía. Tal como lo expresara el Dr. Pekolj en su Relato Oficial de 2003, "la carencia de definiciones unánimes de las complicaciones y de la severidad de las mismas, representa un problema grave, puesto que hace muy difícil la evaluación de la bibliografía, la comparación de los resultados de series de distintas Instituciones, y la posibilidad de realizar una auditoría sobre procedimientos puntuales"⁸⁵.

En el ya citado Consenso de Milán, se aprobó reportar las complicaciones del tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal siguiendo la Common Terminology Criteria for Adverse Events v3.0 (CTCAE) del National Cancer Institute de los EE.UU.

Las complicaciones de este procedimiento pueden tener dos orígenes: la gran cirugía abdominal y la administración de fármacos quimioterápicos concomitante. Es decir, que a las típicas complicaciones quirúrgicas comunes a cualquier gran cirugía abdominal, se añade la toxicidad de la quimioterapia.

Las complicaciones más frecuentemente reportadas en la literatura son infecciones intraabdominales, fístulas, filtración anastomótica, infección asociada a catéter central, infección urinaria, trombosis venosa profunda/tromboembolismo pulmonar, toxicidad hematológica e insuficiencia renal.

La Tabla 10 muestra los resultados de morbi-mortalidad en diferentes centros, obtenidos de una revisión sistemática de las publicaciones sobre morbimortalidad del procedimiento.

Habitualmente los pacientes pasan de quirófano a la unidad de terapia intensiva, la mayoría de ellos ventilados mecánicamente, al menos durante las primeras horas del postoperatorio. El soporte vital puede ser complejo durante esas primeras horas ya que es común que haya alteraciones del equilibrio ácido-base, cambios iónicos, problemas de coagulación y disfunciones orgánicas. El monitoreo vital permanente y estrecho de esas variables es imprescindible en las primeras horas

TABLA 10
Morbilidad y mortalidad asociadas a cirugía de citorreducción y HIPEC

Autor	Estadía (d)	Hospitalaria III/IV (%)	Morbilidad grado mortalidad (%)
Glehen	11,8	25	3,2
Ahmad	11	26	0
Schmidt	25	N/D	4,5
Kecmanovic	14,2	N/D	0
Yonemura	N/D	N/D	2,8
Rufian	11	36	0
Kusamura	23	12	0,9
Sugarbaker	21	14	2
Roviello	29	28	1,6
Zanon	N/D	N/D	4
Cavaliere	N/D	23	3,3
Tuttle	9	N/D	0
Capone	48	27	17
Elias24	52	4	
Levine	15	N/D	4,4
Smeenk	17	51	5,8
Kianmanesh	27	N/D	2,3
Helm	11,5	N/D	6
Gusani	12	30	1,6
Van Leeuwen	15	43	1
Di Giorgio	22	26	4
Harrison	7	N/D	0
Ceelen	19	24	0
Morris	31	43	2

N/D: Datos no disponibles.

Las referencias bibliográficas están disponibles a pedido.

de postoperatorio. Es común observar hipofosfatemia e hipomagnesemia en los primeros días del postoperatorio. Además, la peritonectomía de los hemidiafragmas puede ocasionar disminución de la motilidad del diafragma y aumentar el riesgo de atelectasia.

En un estudio acerca de factores de riesgo de complicaciones, los pacientes que más se complicaron fueron aquellos que tuvieron más órganos resecaados, peor *performance status* y mayor PCI. Ni el número de peritonectomías ni su extensión tuvieron correlación alguna con las complicaciones postoperatorias⁸⁶.

La mayoría de los pacientes cursa un postoperatorio libre de complicaciones serias. Esto no significa, sin embargo, que el postoperatorio sea comparable al de otras cirugías gastrointestinales, por ejemplo una colectomía. Elias y col. publicaron

un estudio descriptivo sobre 32 pacientes que recibieron CRS+HIPEC y no tuvieron complicaciones en el postoperatorio, recibiendo el alta hospitalaria en el día 15 del postoperatorio⁸⁷. En este grupo de pacientes la temperatura fue cercana a los 38 °C durante los 10 primeros días en ausencia de sepsis, por síndrome de respuesta inflamatoria. Los niveles de fibrinógeno fueron inicialmente bajos y luego subieron gradual pero sostenidamente. No hubo signos de fallo renal. Los drenajes tuvieron un débito de unos 500 ml/d el primer día postoperatorio para caer a 50 ml/d hacia el cuarto día postoperatorio. La sonda nasogástrica, por el contrario tuvo un débito de unos 1000 ml/d hasta el sexto día postoperatorio, en que comenzó a descender gradualmente. El íleo postoperatorio es una característica de CRS+HIPEC y propio del mismo. La peritonectomía y la quimioterapia intraperitoneal provocan detención del tránsito intestinal en hasta 86% de los pacientes. Ellos necesitan aspiración nasogástrica por entre seis y 14 días. Es recomendable utilizar tubos nasogástricos siliconados de doble vía conectados a la aspiración central con baja presión negativa, para asegurar una eficiente y permanente aspiración gástrica. Durante todo ese tiempo en que el tubo digestivo no puede ser utilizado, es necesario administrar nutrición parenteral total con la formulación adecuada a cada paciente. Cuando se recupera el tránsito intestinal, el mismo estudio de Elias reveló unas seis deposiciones diarias en ausencia de infección.

La peritonectomía pelviana suele también causar trastornos motores de la vejiga. Es recomendable que los pacientes de ambos sexos permanezcan con sonda vesical siliconada colocada por unos siete días. Al retirar la sonda es conveniente medir ecográficamente el residuo postmiccional.

Las tasas de morbi-mortalidad más arriba expresadas podrían parecer elevadas. Ellas se relacionan directamente con la carga tumoral, la extensión de la CRS y factores operatorios asociados. Muchos de estos pacientes han tenido procedimientos quirúrgicos previos a la CRS definitiva que distorsiona la anatomía y genera adherencias que son causa de daño intestinal y de pérdida hemática significativa. Del análisis de la literatura surge que reportes más antiguos de iguales grupos tienen tasas mayores de morbimortalidad que reportes más actuales, sugiriendo que a mayor experiencia del equipo tratante menores

complicaciones. Por ejemplo, Sugarbaker informó una mortalidad de 5% y una morbilidad de 35% en el año 1996⁸⁸. El mismo grupo 1,5% y 27% respectivamente en 1999 y en una actualización reciente de su experiencia las cifras fueron 2% y 40%, sugiriendo que este grupo podría haber alcanzado una meseta en su curva de aprendizaje^{89, 90}. De manera similar, Elias y col. analizaron 36 pacientes con PMP operados entre 1994 y 2001 con una mortalidad operatoria de 13,8% y una morbilidad de 44%. En 2008 el mismo grupo estudió 105 pacientes con una mortalidad de 7,8% y una morbilidad de 67,6%⁹¹.

Varios reportes más indican que la alta morbilidad observada en reportes iniciales de CRS+HIPEC decrece con el aumento de la experiencia de los grupos. Los centros especializados desarrollan la capacidad de seleccionar mejor los pacientes y de mejorar la técnica quirúrgica y el manejo postoperatorio. Dos estudios similares provenientes del Reino Unido de Gran Bretaña y de Holanda respectivamente, dividieron la experiencia de 7 y 10 años respectivamente en tercios iguales. La Tabla 11 expresa la mejoría en las tasas de mortalidad a lo largo del tiempo.

Un estudio basado en la tasa de probabilidad secuencial ajustada al riesgo sobre 420 pacientes de un solo centro estimó que se requieren 140 procedimientos para adquirir la experiencia suficiente para disminuir el riesgo al mínimo posible⁹².

El oncólogo quirúrgico moderno requiere un amplio rango de competencias. La introducción de nuevos procedimientos con la utilización de complejas tecnologías exige nuevas maneras de impartir el conocimiento necesario para aprovecharlas en todo su potencial. Este procedimiento incluye cirugía en los cuatro cuadrantes del abdomen y puede requerir resecciones multiviscerales, reconstrucciones intestinales, ostomías y quimioterapia hipertérmica. Las técnicas quirúrgi-

cas atraviesan transversalmente varias disciplinas incluyendo cirugía general, cirugía hepatobiliopancreática, urología y ginecología. Para que este tratamiento sea exitoso es imprescindible el trabajo en equipo y, aunque el liderazgo quirúrgico es crucial, la presencia de dos cirujanos experimentados que se ayuden mutuamente es recomendable en un procedimiento tan extenso. Es posible que un cirujano experimentado y dos ayudantes en formación no conformen el equipo quirúrgico ideal para encarar esta cirugía.

Es necesario también que una rigurosa colección de los datos y un análisis crítico de los mismos sean parte de la práctica del Programa. Idealmente estos datos deberían ser compartidos a través de publicaciones de servicios individuales o de grupos en colaboración con el objetivo de mejorar los resultados y establecer estándares elevados en el cuidado de los pacientes.

Calidad de vida luego de CRS+HIPEC

La diseminación peritoneal de tumores suele tener un pronóstico ominoso a corto plazo. El tratamiento combinando CRS+HIPEC ofrece la posibilidad de una prolongación de la supervivencia pero al precio de un postoperatorio largo, complejo e incómodo, aún en ausencia de complicaciones. Es muy común que, al explicar en qué consiste el procedimiento, muchas personas (médicos, legos y obviamente los propios pacientes) pregunten acerca de la calidad de vida esperada luego del mismo. Hay varios estudios en la literatura que responden con datos esta pregunta tan trascendente, aunque son todos estudios dirigidos a analizar exclusivamente calidad de vida, ya que la misma no fue una variable analizada en los estudios de mayor nivel de evidencia de CRS+HIPEC.

Uno de estos trabajos se basa en encuestas de calidad de vida (FACT-C, SF-36, CES-D, ECOG-PS, BPI), previamente validadas y llevadas a cabo en el preoperatorio y en el postoperatorio, a los 3, 6,9 y 12 meses⁹³. Los resultados indican que hay un descenso brusco del estado de bienestar durante los tres primeros meses del postoperatorio, pero luego los pacientes comienzan a sentirse progresivamente mejor hasta llegar a valores comparables a personas sanas luego del sexto mes. Un año después de la cirugía 74% de los pacientes reiniciaron más del 50% de sus actividades normales. Los pacientes con ascitis

TABLA 11
Tasas de mortalidad perioperatoria a medida que aumenta la experiencia

Investigador	% de mortalidad perioperatoria		
	Inicial	Intermedia	Reciente
Moran (n=100)	18 (6/33)	3 (1/33)	3 (1/33)
Zoetmulder (n=323)	8 (6/73)	6 (7/121)	4 (5/129)
Morris (n=140)	7 (5/70)	N/D	1 (1/70)

tuvieron al inicio del estudio una puntuación FACT-C menor que aquellos sin ascitis y tuvieron una mejoría inmediata de su calidad de vida luego de CRS+HIPEC. Un 38% de los pacientes tenían síntomas de depresión antes del procedimiento y un 29% un año después del mismo.

El mismo grupo de investigadores analizó la calidad de vida en supervivientes a largo plazo (más de tres años). Diecisiete pacientes fueron incluidos en el estudio. Diez de ellos dijeron tener una salud muy buena o excelente. No tenían ninguna limitación para sus actividades un 94% de ellos. De acuerdo a la puntuación FACT, tres años después de CRS+HIPEC ellos mejoraron su bienestar funcional, físico y globalmente su calidad de vida. Este descubrimiento es importante, sobre todo porque se señala que a más del 50% de estos pacientes se les había dicho que no había ningún tratamiento que pudiese ayudarlos antes de que se enteraran por otro medio acerca de CRS+HIPEC y a un 40% de ellos se les había dicho que estaban viviendo sus últimas semanas⁹⁴.

Dado que algunos pacientes no pudieron contestar las preguntas de las encuestas por estar demasiado enfermos y otros estaban fallecidos, se deben interpretar estos datos como el mejor resultado posible.

Schmidt y col. evaluaron la calidad de vida en 67 pacientes siguiendo el cuestionario EORT QLQ-C30. La puntuación promedio de salud global fue significativamente menor que la población control, aunque las poblaciones no estuvieron ajustadas por edad (62,6 vs. 73,3). Los pacientes se quejaban de ostomías, fatiga, insomnio y dolor⁹⁵.

Más recientemente Lim y col. utilizando el mismo instrumento hallaron que la calidad de vida estaba disminuida en 60% de los pacientes a un mes de la operación, sobre todo por dolor y dificultades para la movilización. A tres meses la calidad de vida fue mejor en 53,3%, aunque todavía informaban fatiga y astenia. A un año la calidad de vida era normal en más del 70% de los pacientes⁹⁶.

Los estudios son coincidentes en señalar que la calidad de vida se altera severamente durante los tres primeros meses del postoperatorio y que una gran mayoría de los pacientes va mejorando hasta llegar a una vida normal o casi normal luego de seis meses del procedimiento. Sería importante que los pacientes conocieran antes de firmar el obligatorio consentimiento informado

estas situaciones para tener mayor cantidad de información a la hora de tomar una decisión de tanta trascendencia.

Análisis de costo/beneficio

Los procedimientos utilizados en el tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal son múltiples y complejos. Involucran la utilización de una importante cantidad de recursos y de horas de trabajo del personal actuante. Resulta evidente entonces que el costo de esta modalidad terapéutica no es desdeñable.

Existen en la literatura internacional varios reportes que se refieren a este aspecto del tratamiento. Los valores que se manejan varían de acuerdo a los países. Un resumen de dichos valores se explicita en la Tabla 12.

A la luz de estos números, cabe realizar la comparación con otros tratamientos oncológicos utilizados en pacientes con cáncer avanzado. Por ejemplo, en un paciente con cáncer de colon metastásico en hígado, el valor estándar (Kairos) en nuestro país de un esquema tipo FOLFIRI/CETUXIMAB es de unos \$100.000 mensuales a mayo de 2012. Los tratamientos para pacientes con tumores avanzados son costosos. Aún los cuidados paliativos para ellos consumen recursos materiales y muchas horas de trabajo de personal calificado.

El manejo de pacientes con tumores avanzados es definitivamente costoso y el tratamiento

TABLA 12
Costo promedio por caso de cirugía de citorreducción más HIPEC en diversos países

País	Costo en moneda original	Costo en dólares estadounidenses
Italia	€ 36.015,89	44.310,93
Francia	€ 39.358	48.427,37
EE.UU.	U\$S 166.922	166.922
Gran Bretaña	£ 75.000	116.413,05
Australia	AU\$ 66.646	67.962,92
Argentina	AR\$ 120.000	26.842,76*

*Cotización del día 31 de mayo de 2012 Banco Nación tipo vendedor

Los datos de Argentina son propios del autor. El resto de los mismos provienen de publicaciones en la literatura revisada. La bibliografía está disponible a pedido.

CRS+HIPEC no escapa a esta realidad. De todos modos, en el análisis comparativo, CRS+HIPEC tiene un costo razonable.

Establecimiento de un Programa de Tratamiento de la Neoplasia en la Superficie Peritoneal

La iniciación de un Programa de este tipo requiere de un esfuerzo importante. En primer lugar se necesita un compromiso del equipo quirúrgico y de la Institución con la excelencia requerida. Es poco probable que los resultados sean consistentemente favorables en el inicio del Programa. Tanto el equipo quirúrgico como la Institución deben saber que el tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal implica procedimientos quirúrgicos complejos y prolongados, administración de quimioterapia en el ámbito quirúrgico y nuevas dificultades en el manejo postoperatorio⁹⁷.

El cirujano a cargo del Programa debe aceptar la responsabilidad de organizar todos los aspectos del mismo. Debe tener un amplio conocimiento de la cirugía y un extenso entrenamiento quirúrgico. Debe conocer además el uso de la quimioterapia intraperitoneal, incluyendo el manejo de las drogas a utilizar, su farmacología y sus efectos beneficiosos y adversos. El éxito de la parte más importante del tratamiento, que es la citorreducción, se basa en la calidad técnica y la capacidad para afrontar procedimientos de muchas horas de duración (10-14 horas). Una visita prolongada a un centro ya establecido y con gran experiencia en el tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal es esencial para aprender técnicas que no se enseñan y no se requieren para completar un programa de entrenamiento en cirugía general: procedimientos de peritonectomía, electrocirugía de alto voltaje y disección centrípeta para la resección del tumor primario y su componente peritoneal. Debe también tener un acabado conocimiento y manejo de la cirugía del retroperitoneo para afrontar exitosamente la cirugía de las recidivas tumorales. De manera ideal, al menos dos cirujanos altamente entrenados deberían participar del procedimiento para de esa manera intentar optimizar el uso del tiempo. Los médicos residentes de cirugía pueden participar de la cirugía y ayudar a administrar la quimioterapia pero no es aconsejable que realicen el procedimiento.

Es importante que el Programa cuente con un Protocolo con una clara descripción de los proce-

dimientos, indicaciones, selección de pacientes y colección y protección de los datos. Se debe también constituir una base de datos en los que coleccionar, al menos, variables como tipo de tumor, estadificación preoperatoria, estadificación intraoperatoria, extensión de la cirugía, duración de la misma, alcance de la citorreducción, tipo y dosis de la quimioterapia utilizada, complicaciones, mortalidad, estadía hospitalaria, supervivencia, y otras variables que puedan resultar de interés específico en cada grupo. Idealmente tanto el Protocolo como el Consentimiento Informado, específico para este procedimiento, debería ser aprobados por el Comité Institucional de Revisión. El tratamiento combinado es el cuidado estándar para pacientes con ciertas neoplasias en la superficie peritoneal, en algunos países y tiene un sólido apoyo en los datos que emanan de la literatura especializada revisada por los pares. Sin embargo, en nuestro país todavía no es universalmente aceptada.

Al comenzar nuestra experiencia en Argentina debimos inicialmente explicar a la dirigencia de la Institución diversos aspectos de esta nueva modalidad terapéutica. Comenzamos describiendo la patología, sus posibilidades terapéuticas, la infraestructura Institucional necesaria para llevarlas a cabo, los servicios hospitalarios que debían involucrarse y las posibilidades de financiamiento del proyecto. Una vez que contamos con el indispensable apoyo Institucional, debimos explicar a los miembros de los diferentes servicios involucrados cuáles eran nuestros objetivos y la forma de llevarlos a cabo. Así tuvimos numerosas reuniones de los cirujanos con los servicios de oncología, diagnóstico por imágenes, laboratorio central, anestesiología, terapia intensiva, hemoterapia, hematología, anatomía patológica, enfermería, etc. En cada una de esas reuniones explicamos, además de la información general respecto de este tratamiento, la forma en que cada servicio estaría involucrado respecto del tratamiento de CP, las particularidades del mismo, las medidas de bioseguridad a tomar, los potenciales problemas que se pueden presentar en el intra y en el postoperatorio, etc.

La indicación de la quimioterapia debe ser hecha en un formulario creado *ad-hoc* para cada Institución. Se debe incluir en el mismo la/s droga/s a utilizar, la dosis, el vehículo en que van a disueltas, el volumen de dicho solvente. Este formulario debería estar incluido en el Protocolo de tratamiento.

Desgraciadamente, los primeros pacientes de un grupo nuevo suelen estar en estadios muy avanzados. Estos pacientes son difíciles de tratar aún para cirujanos con gran experiencia en CP. Un nuevo equipo debería ser muy cauto al momento de seleccionar los pacientes para tratamiento combinado para evitar complicaciones graves y mortalidad operatoria que pueden ser el resultado de un pobre criterio a la hora de seleccionar los pacientes.

Muchos pacientes con este tipo de diseminación tumoral no son siquiera tenidos en cuenta para tratamiento combinado debido a que, parte de la comunidad médica ignora su existencia. Cada nuevo equipo dedicado al tratamiento de la CP debe sentirse obligado a realizar esfuerzos en dirección a educar a la comunidad médica sobre los beneficios de esta terapia para pacientes seleccionados adecuadamente.

En algunos países europeos el sistema de salud designa los centros de tratamiento de la neoplasia en la superficie peritoneal. De este modo el reclutamiento de pacientes es más fácil, la curva de aprendizaje se transita con mayor velocidad y los centros adquieren experiencia más rápidamente. Esto claramente redundará en beneficios en el cuidado de los pacientes y en la reducción de los costos del procedimiento. La iniciación de un Programa de Tratamiento de la Neoplasia en la Superficie Peritoneal es un proceso largo y complejo. Requiere de compromiso Institucional y gran responsabilidad por parte del cirujano actuante, además de un esfuerzo conjunto de todos los Servicios involucrados, en el marco de un Protocolo aprobado por un Comité Institucional.

TERCERA PARTE

Cáncer colorrectal

Historia natural y evolución de la CP

La historia natural de la CP de origen colorrectal se describió en tres estudios fundamentales. El primero de Chu y col. en 1989, siguió 45 pacientes con una supervivencia media de 6 meses. Diez años más tarde el ya mencionado estudio prospectivo multicéntrico EVOCAPE incluyó 118 pacientes con una supervivencia media de 5,2 meses. Por último Jayne y col. en 2002 estudiaron 3019 pacientes con cáncer colorrectal, 13% de los cuales tuvieron CP y la supervivencia media para ese grupo fue de siete meses^{23, 34, 98}.

En cuanto a la incidencia de CP en pacientes con cáncer colorrectal, una revisión de la bibliografía y de bases de datos arrojó que en 12 series de pacientes la incidencia de CP varió entre 3% y 28%. Se la encuentra en aproximadamente 7% de los pacientes en la cirugía del tumor primario, 4 a 19% de los pacientes en seguimiento luego de cirugía curativa, en hasta 44% de los pacientes que requieren cirugía por enfermedad recurrente y entre 44 y 80% de los pacientes que fallecen a causa de la enfermedad⁹⁹.

Más recientemente un estudio sueco encontró que sobre 11.124 pacientes con cáncer colorrectal estudiados entre 1995 y 2007, 924 (8,3%) tuvieron PC sincrónica o metacrónica. Fue más frecuente en pacientes con cáncer de colon (10,5%) que en pacientes con cáncer de recto (4,2%, $p < 0.001$) y también más frecuente en aquellos con penetración tumoral de la serosa que en aquellos con invasión a órganos vecinos.

Resultados del tratamiento de pacientes portadores de CP con quimioterapia sistémica

La supervivencia de los pacientes con cáncer de colorrectal metastásico ha mejorado sustancialmente en los últimos años gracias a nuevos tratamientos con quimioterapia sistémica. La aparición de irinotecán, oxaliplatino y, más recientemente, de agentes biológicos como cetuximab y bevacizumab (por citar los más conocidos) estiró la supervivencia de pacientes en estadio IV hasta los 24 meses. La mayoría de estos estudios incluyeron pacientes con lesiones fácilmente medibles, como metástasis pulmonares y hepáticas. La CP representa en estos protocolos menos del 5% de los pacientes.

Existen dos estudios cooperativos multicéntricos de la North Central Cancer Treatment Group (NCCTG), que llevaron los números N9741 y N9841 y analizaron la supervivencia de pacientes con cáncer colorrectal metastásico que recibieron tratamientos con las más modernas drogas disponibles en el mercado (esquemas IFL, IROX y FOLFOX; no se incluyeron tratamientos con agentes biológicos). En dicho análisis se incluyeron 2.101 pacientes de los cuales 17,6 y 24,1% respectivamente tenían carcinomatosis peritoneal. La supervivencia media de los pacientes con CP fue de 12,7 meses, comparados con los 17,6 meses para pacientes con otros sitios metastásicos (RR = 1,32, 95% IC 1,15 a 1,50; $p < .001$)¹⁰⁰.

La conclusión es que la CP representa un factor de peor pronóstico que otros sitios metastásicos, aun utilizando la mejor quimioterapia disponible a la fecha.

Resultados del tratamiento de CP de origen colorrectal utilizando CRS+HIPEC

Existen numerosos estudios fase II y uno de fase III que reportan mejor supervivencia global con CRS+HIPEC en pacientes seleccionados que la supervivencia encontrada en los estudios antes mencionados. Todos ellos, descritos en la Tabla 13, coinciden en demostrar que sólo una cirugía de citorreducción (procedimientos de peritonectomía y resecciones viscerales ya descritas) óptima puede resultar en una supervivencia a largo plazo. Todos los estudios fase II indican que sólo con enfermedad residual (después de CRS) CC-1 (< 2,5 mm) se logran supervivencias mayores a dos años. Dos grandes trabajos retrospectivos multicéntricos con más de 500 pacientes en cada

uno de ellos, tratados con CRS+HIPEC reportaron supervivencias globales medias mayores a 30 meses y supervivencias mayores a 5 años en 30% de los pacientes con citorreducción óptima. (Evidencia Nivel II-2)^{101, 102}.

Existe además un estudio holandés monocéntrico prospectivo aleatorizado comparando dos tratamientos en pacientes con CP de origen colorrectal. Se incluyeron 105 pacientes que fueron sometidos de manera aleatoria a tratamiento convencional (5-fluorouracilo/leucovorina), 51 pacientes; o a tratamiento experimental consistente en CRS+HIPEC (mitomicina C) seguido de quimioterapia sistémica con un régimen similar al del tratamiento estándar, 54 pacientes. Con un seguimiento promedio de 21,6 meses, en el brazo de tratamiento estándar la supervivencia alcanzó los 12,6 meses, mientras que en el grupo de tratamiento experimental con CRS+HIPEC la misma fue de 22,4 meses (RR 0,55; 95% IC 0,32 a 0,95 y log-rank p = 0,032). La diferencia no es sólo estadísticamente significativa sino también

TABLA 13
Supervivencia de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal que recibieron CRS+HIPEC

Institución	Grupo	n	Superv (m)	% Superv a 1 año	% Superv a 2 años	% Superv a 3 años	% Superv a 5 años
Amsterdam	HIPEC	54	22	67	44	-	-
	No HIPEC	51	13	56	22	-	-
G. Roussy	HIPEC	16	-	-	60	-	-
	No HIPEC	19	-	-	60	-	-
Upsala	HIPEC	18	32	-	60	-	-
	No HIPEC	18	14	-	10	-	-
Multiinstitucional	Global	506	19	72	-	39	19
	CC-0	271	32	87	-	47	31
Washington	CC-0	70	33	88	-	44	32
Lyon	Global	53	13	55	32	-	11
	CC-0	23	33	85	54	-	22
Goustave Roussy	CC-0	30	60	-	73	53	49
Amsterdam	Global	117	22	75	-	28	19
	CC-0	59	43	94	-	56	43
Winston-Salem	Global	77	16	56	-	25	17
	CC-0	37	28	77	-	42	36
Roma	Global	14	-	-	64	-	-
Padova	Global	46	18	-	31	-	-
Belgrado	Global	18	15	-	-	-	-
Sydney	Global	30	29	72	64	-	-
	CC-0	21	-	85	71	-	-

Superv: Supervivencia - Global: Supervivencia global - CC-0: citorreducción óptima

clínicamente relevante (Evidencia Nivel 1). Este estudio fase III también mostró que los pacientes que recibieron una citorreducción óptima tuvieron mejor supervivencia que aquellos con cirugía incompleta (CC-2 o CC-3)¹⁰³.

El seguimiento alejado de estos pacientes, reportado por el mismo grupo holandés en 2008, con un seguimiento promedio cercano a los ocho años, mostró que la supervivencia específica para la enfermedad fue de 12,6 meses en el brazo estándar y de 22,2 meses en el brazo CRS+HIPEC; y que los pacientes que recibieron citorreducción óptima tuvieron una supervivencia de 45% a 5 años¹⁰⁴.

Una de las críticas que se le hicieron a este trabajo, fue que la quimioterapia sistémica utilizada en el brazo control era algo anticuada, puesto que en la actualidad hay fármacos más activos que 5-fluorouracilo/leucovorina para cáncer colorrectal metastásico. Sin embargo, el antes mencionado trabajo de Franko y col. indica que a pesar de añadir esquemas modernos como IFL o FOLFOX la supervivencia media con quimioterapia sistémica con o sin cirugía paliativa de síntomas, fue de 12,7 meses, que resulta similar a la de 12,6 meses hallada en el trabajo aleatorizado holandés.

La extensión de la carcinomatosis representa el segundo más importante factor pronóstico en CP de origen colorrectal. Algunos autores consideran que CRS+HIPEC está contraindicada en pacientes con Índice de Cáncer Peritoneal (PCI) mayor a 20¹⁰⁵.

La presencia de CP junto a metástasis hepáticas plantea otro interrogante ya que representan vías diferentes de diseminación y ambos, por separado, pueden ser tratados quirúrgicamente en pacientes seleccionados. Carmignani y col., Elias y col. y Chua y col. analizaron los resultados del tratamiento CRS+HIPEC en pequeños grupos de pacientes con metástasis hepáticas que fueron también resecaadas al momento de CRS+HIPEC. La presencia de metástasis hepáticas fácilmente resecaables no parece tener influencia en las tasas de morbimortalidad del procedimiento ni en la supervivencia de los pacientes. Mejores y más completos estudios son necesarios para responder adecuadamente a este interrogante¹⁰⁶⁻¹⁰⁸.

Shen y col. compararon su experiencia con CRS+HIPEC en pacientes con CP de origen colorrectal con hepatectomías en pacientes con cáncer colorrectal metastásico en hígado. No hubo diferencias significativas en supervivencia global,

morbilidad, ni mortalidad entre los grupos estudiados¹⁰⁹.

La combinación de CRS+HIPEC ha demostrado beneficios en términos de supervivencia para pacientes seleccionados con CP de origen colorrectal. El rol de la cirugía es claro: sólo la citorreducción óptima permite buenos resultados. EL rol de HIPEC necesita clarificarse a través de estudios de fase III. Todos estos pacientes deberían ser valorados en reuniones multidisciplinarias por profesionales con experiencia en estos tratamientos. En la Figura 9 se muestra un algoritmo generado en una conferencia de consenso en EE.UU. en 2008, que puede servir como una guía en el camino de la toma de decisiones en este grupo de pacientes⁴².

Pseudomixoma peritoneal

Más del 90% de los casos de pseudomixoma peritoneal tienen origen apendicular. El 10% restante proviene de tumores ováricos, de la vesícula biliar y de origen no aclarado. El apéndice cecal no tiene una contribución conocida a la función gastrointestinal. Si efectivamente el apéndice tuviese algunas funciones, es posible que la producción de moco para lubricación del contenido colónico debiese ser mencionada entre ellas. Para producir ese moco el apéndice cuenta con una alta densidad de células caliciformes en su mucosa, por eso no sorprende que una gran cantidad de tumores apendiculares sean mucinosos. Muchos de esos tumores se encuentran de manera inesperada durante el curso de una apendicetomía o durante el estudio histopatológico de la pieza de apendicectomía.

Cuando se encuentra un mucocelo es de trascendental importancia determinar si la pared apendicular está intacta o hay una solución de continuidad. El manejo del mucocelo debe ser delicado para evitar la diseminación iatrógena de células caliciformes. Un mucocelo apendicular confinado al órgano no tuvo recurrencia luego de un seguimiento de seis años mientras que si hubo ruptura del apéndice la supervivencia fue de solamente 45% a 5 años en tumores considerados benignos¹¹⁰.

Tipos histológicos de tumores mucinosos apendiculares

Ronnett y col. describieron amplio espectro de agresividad entre los tumores mucinosos apendi-

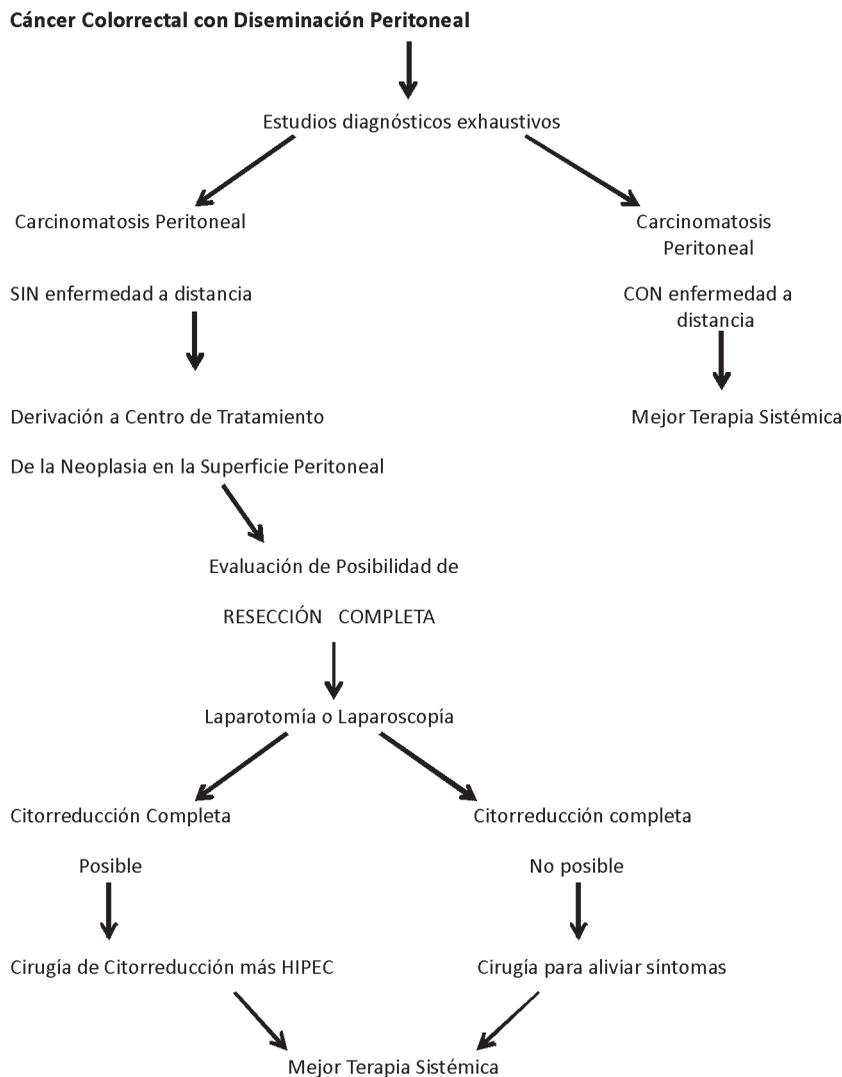


FIGURA 9

Algoritmo para el manejo de carcinomatosis peritoneal de origen colónico

culares, basados en el grado de atipia celular y en la histoarquitectura de los implantes. El menos agresivo recibe el nombre de adenomucinos peritoneal diseminada: presenta tumores mucinosos multifocales que adhieren pero no invaden el peritoneo parietal ni visceral. Microscópicamente, los implantes contienen escasa cantidad de epitelio mucinoso de apariencia benigna con abundante moco extracelular.

El más agresivo es el adenocarcinoma mucinoso peritoneal caracterizado por lesiones invasivas que histológicamente muestran abundante epitelio con morfología glandular y, en ocasiones, la presencia de células en anillo de sello.

Existe también un tipo intermedio de tumor apendicular en el que mayoritariamente hay adenomucinos pero también hay características de adenocarcinoma en menos del 5% por cada campo de alto poder¹¹¹.

Clínicamente la mayoría de los pacientes consulta por un aumento injustificado del diámetro abdominal. Ocasionalmente en mujeres sexualmente activas la imposibilidad de lograr un embarazo puede ser el motivo de consulta. La progresión del pseudomixoma lleva a la formación de una "jelly belly" o abdomen gelatinoso, en el cual hay enorme cantidad de moco dentro de la cavidad abdominopelviana. Librado a su historia natural,

el PMP desencadena el óbito del paciente por imposibilidad de alimentarse e isquemia visceral por compresión ejercida por el moco intraabdominal.

Resultados del tratamiento del PMP con CRS+HIPEC

La Tabla 14 muestra los resultados del tratamiento de diseminación peritoneal de tumores epiteliales del apéndice mediante CRS+HIPEC. La enfermedad suele estar distribuida en todos los sectores del abdomen y tener un alto PCI. No obstante, las características biológicas de la enfermedad suelen permitir una adecuada CRS cuando se utilizan las técnicas de peritonectomía descritas más arriba.

Los buenos resultados con CRS-HIPEC han posibilitado un amplio acuerdo en la comunidad científica acerca de que este es el tratamiento de elección para el pseudomixoma peritoneal. En algunos países como Gran Bretaña, Francia y Grecia, por ejemplo, este tratamiento es el cuidado estándar para esta patología y sus gobiernos financian los costos del mismo.

Mesotelioma Peritoneal

El mesotelioma peritoneal es una enfermedad poco frecuente cuya incidencia ha ido aumentando paulatinamente en todo el mundo desde la década del 1970. Si bien la relación etiológica con el asbesto está claramente definida en mesotelioma pleural, no está asimismo probada en mesotelioma peritoneal. Clínicamente no hay sintomatología específica y los hallazgos suelen relacionarse con la presencia de ascitis o de masa palpable.

El mesotelioma puede presentarse como un tumor único o, más frecuentemente, como enfermedad diseminada en el peritoneo. Histológicamente existen variedades benignas (mesotelioma peritoneal multiquístico benigno) y malignas (epitelioide, sarcomatoide y mixto o bifásico), siendo estas últimas las más frecuentes.

Históricamente la supervivencia de los pacientes con estos tumores no sobrepasaba los seis meses pero desde que se comenzó a aplicar CRS+HIPEC la misma mejoró espectacularmente, como se refleja en la Tabla 15. Tanto los benignos como los malignos epitelioides se benefician del tratamiento combinado, mientras el mismo está contraindicado en pacientes con mesotelioma bifásico o sarcomatoide porque no hay mejoría en la supervivencia. Luego del tratamiento descrito las mujeres tienen una supervivencia significativamente más prolongada que los varones y las mujeres jóvenes mejor supervivencia que las añosas¹¹².

Cáncer gástrico

La presencia de CP en cáncer gástrico es un evento frecuente en etapas tempranas de la enfermedad. Se estima que entre un 15 y un 50% de los pacientes presentan diseminación peritoneal al momento de la cirugía inicial. Estos porcentajes pueden ser todavía mayores si se buscan activamente células o marcadores celulares en el lavado peritoneal. Los factores de riesgo relacionados con CP son invasión serosa, ganglios metastásicos, tamaño mayor a 5 cm, crecimiento infiltrativo y la reacción tipo escirro. Una vez establecida, la diseminación peritoneal se relaciona con superviven-

TABLA 14
Resultados de supervivencia con CRS+HIPEC en pacientes con pseudomixoma peritoneal

Investigador Principal	n	Supervivencia Media	Superv a 1 año %	Superv a 2 años %	Superv a 3 años %	Superv a 5 años %	Superv a 10 a. %
Sugarbaker	501	156	-	-	-	72	55
Zoetmulder	103	N/A	90	83	71	60	-
Loggie	110	64	80	-	59	53	-
Piso	28	51	-	-	-	-	-
Deraco	33	N/A	96	96	96	96	-
Glehen	27	N/A	100	88	78	52	-
McGregor	11	N/A	-	-	60	-	-
Morris	50	N/A	89	76	69	69	-

N/A: Supervivencia media no alcanzada - Superv: supervivencia

TABLA 15
Resultados del tratamiento con CRS+HIPEC en pacientes con mesotelioma peritoneal

Investigador Principal	n	Supervivencia Media	Superv a 1 año %	Superv a 2 años %	Superv a 3 años %	Superv a 5 años %	Superv a 7 años %
Sugarbaker	100	52	78	64	55	46	39
Alexander	49	92	86	77	59	59	-
Deraco	49	N/A	88	74	65	57	-
Glehen	15	36	69	58	43	29	-
Loggie	12	34	60	60	50	33	33
Morris	15	N/A	76	63	63	-	-

N/A: supervivencia media no alcanzada

Superv: supervivencia

TABLA 16
Resultados publicados de CRS+HIPEC en CP de origen gástrico

Autor	País	n	Seguimiento promedio (m)	Supervivencia (m)	Supervivencia CC-0/1
Glehen	Francia	159	20	9,2	15
Yang	China	21	22	N/R	43,4
Shen	EE.UU.	43	55	6,1	N/R
Scaringi	Francia	26	N/R	6,6	15
Roviello	Italia	12	19	N/R	N/R
Farma	EE.UU.	9	74	8	N/R
Yonemura	Japón	107	46	11,5	19,2
Fujimura	Japón	15	36	N/R	N/R
Beaujard ¹	Francia	42	74	N/R	N/R

¹Beaujard publica 48% de supervivencia al primer año y 33% a los dos años.

N/R: información no reportada

cias menores a los seis meses. La quimioterapia sistémica es poco eficaz frente a esta forma de presentación del cáncer gástrico^{113, 114}.

Como no hay tratamiento efectivo para esta situación y basados en los resultados favorables en términos de supervivencia con la utilización de quimioterapia intraperitoneal en el postoperatorio temprano demostrados en un estudio coreano de fase III, algunos grupos exploraron CRS+HIPEC en adenocarcinoma de estómago¹¹⁵. La Tabla 16 muestra los resultados de estos trabajos exploratorios de esta modalidad terapéutica.

Existe también otro tratamiento propuesto por Yonemura que agrega quimioterapia intraperitoneal y sistémica concomitantes de manera neoadyuvante (NIPS), previo a CRS-HIPEC que resultó en una supervivencia media de 20,4 meses para pacientes con citología positiva en el lavado

peritoneal. Todos los pacientes tuvieron un PCI menor a 6 en la exploración quirúrgica⁴³.

La supervivencia podría mejorar con estos nuevos tratamientos en un selecto grupo de pacientes, posiblemente aquellos con CP de bajo volumen al momento del diagnóstico. No obstante, no hay datos suficientes todavía para recomendar esta terapia de manera extendida.

Cáncer epitelial de ovario (EOC)

Estos tumores tienen características que los hacen particularmente interesantes para el estudio de diferentes aspectos de la diseminación peritoneal.

Por su situación anatómica y la falta de un estrato seroso del órgano, los tumores epiteliales primarios del ovario tienen la posibilidad de dise-

minarse a la cavidad abdominal libre fácilmente. Por ello 70% de las pacientes reciben el diagnóstico en estadio III (diseminación peritoneal).

Biológicamente estos tumores se mantienen confinados a la cavidad abdominopelviana hasta etapas muy tardías de la enfermedad. Las metástasis extraabdominales son infrecuentes al momento de la presentación. La localización extraabdominal más típica es la pleural, posiblemente como consecuencia de diseminación transdiafragmática.

La supervivencia de EOC a cinco años ha ido mejorando muy lentamente en las últimas décadas (36% en 1977, 39% en 1986 y 45% en 2002), sin embargo sigue representando la mayor tasa de mortalidad por cáncer ginecológico.

Todos los estudios demuestran clara y consistentemente que mientras menos enfermedad residual quede luego de la cirugía inicial mejor será el tiempo de supervivencia^{116, 117}. También se ha demostrado en varios estudios fase III que la quimioterapia intraperitoneal y sistémica es mejor en términos de supervivencia que la quimioterapia sistémica sola⁷⁵.

CRS+HIPEC asocia en un mismo tratamiento técnicas quirúrgicas que permiten, en casos adecuadamente seleccionados, dejar a la paciente libre de enfermedad visible al ojo humano desnudo y aplicar quimioterapia intraperitoneal en el momento de la cirugía, asegurando la mayor tasa teórica dosis/respuesta posible, ya que la cirugía provee respuesta completa instantánea y la quimioterapia trata solamente enfermedad microscópica.

Esta situación generó mucho interés en numerosos grupos alrededor del mundo y hay varios estudios de fase II que resumen los resultados con CRS+HIPEC en tumores epiteliales del ovario (Tabla 17).

Existen varios momentos en la evolución del cáncer epitelial de ovario: a) como tratamiento primario, b) como tratamiento siguiente a una neoadyuvancia con quimioterapia sistémica, c) como tratamiento de recurrencia luego de cirugía primaria. Numerosos interrogantes se plantean y hay también numerosas hipótesis generadas que necesitan estudio.

Los resultados con CRS+HIPEC son mejores que los obtenidos por controles históricos, mostrando un claro potencial en el tratamiento del EOC. La morbimortalidad es aceptable y com-

parable a la del tratamiento actual, basado en cirugía de "debulking" y quimioterapia sistémica que tan pobres resultados presenta actualmente. Será responsabilidad de los grupos de estudio de enfermedades ginecológicas realizar las acciones tendientes a comprobar o desechar la hipótesis de que CRS+HIPEC es mejor que el tratamiento actual para las pacientes con EOC.

Experiencia personal y experiencia de centros argentinos

El autor del presente Relato Oficial obtuvo su entrenamiento en este tratamiento en dos etapas. La primera etapa, como investigador en ciencia básica (Research Fellowship) durante un año en el Washington Cancer Institute de Washington DC bajo la supervisión del Dr. Paul H. Sugarbaker, donde estudiamos en el laboratorio la fisiopatología de la diseminación peritoneal y la farmacología aplicada a la administración intraperitoneal de fármacos quimioterápicos. La segunda etapa vino luego de aprobar los exámenes de equivalencia (USMLE) que nos permitieron actuar como cirujanos en entrenamiento avanzado en oncología quirúrgica en el mismo Instituto (Surgical Oncology Fellowship), durante dos años y bajo la misma supervisión. En el curso de los cuales participamos directamente en la CRS+HIPEC de 176 pacientes con CP y en el cuidado pre y postoperatorio de un total de más de 250 pacientes.

De vuelta en Argentina a fines de 2004 logramos, tras un gran esfuerzo junto al Dr. Octavio Gil y equipo, implementar un Programa de Tratamiento de la Neoplasia en la Superficie Peritoneal en el Sanatorio Allende de la ciudad de Córdoba. El primer procedimiento CRS+HIPEC se realizó en mayo 2006. Al 31 de mayo de 2012 realizamos 13 procedimientos en total, seleccionados de un total de 85 pacientes evaluados. Los resultados se exponen en la Tabla 18.

En Argentina, el primer caso de CRS+HIPEC lo realizó el Dr. Eduardo Huertas. La primera publicación pertenece al grupo del Hospital Italiano, cuyo investigador principal en este tema es el Dr. Guillermo Ojea Quintana¹¹⁸. Además del Instituto Alexander Fleming y del Hospital Italiano de Buenos Aires, el Sanatorio Güemes y el Instituto Ángel Roffo tienen sendos programas establecidos de Tratamiento de la Neoplasia en la Superficie Peritoneal.

TABLA 17
Revisión sistemática de los resultados de CRS+HIPEC en cáncer epitelial de ovario

Autor	n	Seguimiento (m)	Supervivencia global (m)	Supervivencia CC-0/1 (m)	Supervivencia a 5 años (%)
Rufian	33	N/R	48	66	37
Raspagliesi	40	26,1	31,5	N/R	15
Reichman	13	13,7	N/R	No alcanzada	N/R
Look	28	26,9	45,8	55,9	N/R
Piso	19	24	33	N/R	15
Zanon	30	18,9	28,1	37,8	12
Ryu	57	46,7	N/R	N/R	63,4
Chatzigeorou	20	N/R	N/R	29	N/R
DeBree	19	30	54	N/R	42
Fujimura	6	N/R	21,9	N/R	N/R

N/R: información no reportada

Recomendaciones al cirujano general ante el hallazgo de CP

Estas recomendaciones provienen de múltiples trabajos y de la experiencia acumulada en numerosos centros de alta experiencia de todo el mundo y fueron explicitadas en el 7^{mo} Workshop en Neoplasia en la Superficie Peritoneal, en Uppsala, Suecia en 2010.

- CRS+HIPEC debería ser realizada en centros expertos porque se trata de procedimientos largos, complejos y costosos (la meseta en la curva de aprendizaje se alcanza después de 140 procedimientos). Estos centros tienen mejor selección de pacientes, menos complicaciones y mayor tasa de CC-0 y CC-1 (verdadera citorreducción).
- El tratamiento curativo de la CP debe ser considerado al momento del diagnóstico (la demora en la derivación es uno de los problemas más graves con CRS+HIPEC). Los centros expertos deberían ser contactados en ese momento.
- No derivar después de que los tratamientos paliativos (cirugía paliativa - quimioterapia sistémica) fallaron.
- Realizar una detallada descripción de la extensión y la distribución de los implantes peritoneales, utilizando el método de estadificación PCI. (Describir de la extensión en el intestino delgado, el compromiso del pedículo hepático y la presencia de invasión a la vejiga).
- Tomar fotografías o filmar la extensión, de ser posible (ayuda a los centros expertos y evita exploraciones quirúrgicas innecesarias).

- Respetar el peritoneo como primera línea de defensa.
- Colocar puertos de laparoscopia sólo en línea media.
- Si la CP se descubre durante cirugía del tumor primario:
 - Tener en cuenta que el pronóstico depende de la enfermedad metastásica y no del tumor primario.
 - No reseca el tumor primario (salvo tumores sangrantes) para respetar al peritoneo como primera línea de defensa.
 - Construir ostomía para tumores oclusivos.
 - Respetar la pared abdominal minimizando la colocación de drenajes.

Conclusión

La CP es una forma extrema de presentación de ciertos tumores. Implica casi siempre iniciar un duro camino, muchas veces no exitoso, tendiente a prolongar la supervivencia y a mejorar la calidad de vida de los pacientes con CP. Gracias al desarrollo de CRS+HIPEC algunos de ellos pueden beneficiarse de una prolongación de la vida digna de ser vivida.

Esta estrategia terapéutica es altamente demandante para la Institución y para el sistema de salud, por el alto consumo de recursos y de horas de trabajo. También requiere un gran esfuerzo por parte del equipo quirúrgico y tiene una empinada curva de aprendizaje. Por todo esto una adecuada, responsable, meditada y realista **selección de pacientes** es de crucial importancia para optimizar la relación costo-riesgo/beneficio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. JA, S., *Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin*. American Journal of Pathology, 1931. 7(5): p. 423-43.
2. Weisberger, A.S., B. Levine, and J.P. Storaasli, *Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin*. J Am Med Assoc, 1955. 159(18): p. 1704-7.
3. Fullerton, C.W. and P.I. Reed, *Nitrogen mustard in treatment of pleural and peritoneal effusions*. Can Med Assoc J, 1958. 79(3): p. 190-1.
4. Spratt, J.S., et al., *Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy*. Cancer Res, 1980. 40(2): p. 256-60.
5. Dedrick, R.L., et al., *Pharmacokinetic rationale for peritoneal drug administration in the treatment of ovarian cancer*. Cancer Treat Rep, 1978. 62(1): p. 1-11.
6. Koga, S., et al., *Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug*. Cancer Res, 1984. 44(5): p. 1840-2.
7. Fujimoto, S., et al., *Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding*. Ann Surg, 1988. 208(1): p. 36-41.
8. Urano, M., et al., *Effect of thermochemotherapy (combined cyclophosphamide and hyperthermia) given at various temperatures with or without glucose administration on a murine fibrosarcoma*. Cancer Res, 1985. 45(9): p. 4162-6.
9. Sugarbaker, P.H., *Peritonectomy procedures*. Ann Surg, 1995. 221(1): p. 29-42.
10. Yonemura, Y.K., T.; Bandou, E.; Tsukiyama, G.; Endou, Y.; Miura, M., *The natural history of free cancer cells in the peritoneal cavity*, in *Advances in peritoneal surface oncology*, S. Gonzalez-Moreno, Editor 2007, Springer: Berlin.
11. Shimoyama, Y. and S. Hirohashi, *Expression of E- and P-cadherin in gastric carcinomas*. Cancer Res, 1991. 51(8): p. 2185-92.
12. Yonemura, Y., et al., *Inverse expression of S100A4 and E-cadherin is associated with metastatic potential in gastric cancer*. Clin Cancer Res, 2000. 6(11): p. 4234-42.
13. Wang, Y.Y., et al., *High-level expression of S100A4 correlates with lymph node metastasis and poor prognosis in patients with gastric cancer*. Ann Surg Oncol, 2010. 17(1): p. 89-97.
14. Jacquet, P. and P.H. Sugarbaker, *Peritoneal-plasma barrier*. Cancer Treat Res, 1996. 82: p. 53-63.
15. Koyama, T., et al., *TGF-beta1 secreted by gastric fibroblasts up-regulates CD44H expression and stimulates the peritoneal metastatic ability of scirrhous gastric cancer cells*. Int J Oncol, 2000. 16(2): p. 355-62.
16. Cipollone, J.A., et al., *The anti-adhesive mucin podocalyxin may help initiate the transperitoneal metastasis of high grade serous ovarian carcinoma*. Clin Exp Metastasis, 2012. 29(3): p. 239-52.
17. Sawada, K., et al., *c-Met overexpression is a prognostic factor in ovarian cancer and an effective target for inhibition of peritoneal dissemination and invasion*. Cancer Res, 2007. 67(4): p. 1670-9.
18. Takatsuki, H., et al., *Adhesion of gastric carcinoma cells to peritoneum mediated by alpha3beta1 integrin (VLA-3)*. Cancer Res, 2004. 64(17): p. 6065-70.
19. Carmignani, C.P., et al., *Intraperitoneal cancer dissemination: mechanisms of the patterns of spread*. Cancer Metastasis Rev, 2003. 22(4): p. 465-72.
20. van den Tol, P.M., et al., *Reduction of peritoneal trauma by using nonsurgical gauze leads to less implantation metastasis of spilled tumor cells*. Ann Surg, 1998. 227(2): p. 242-8.
21. Newton, H.B., M.K. Rosenblum, and R.W. Walker, *Extraneural metastases of infratentorial glioblastoma multiforme to the peritoneal cavity*. Cancer, 1992. 69(8): p. 2149-53.
22. Dumont, A.E., et al., *Increased survival from peritonitis after blockade of transdiaphragmatic absorption of bacteria*. Surg Gynecol Obstet, 1986. 162(3): p. 248-52.
23. Chu, D.Z., et al., *Peritoneal carcinomatosis in non-gynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors*. Cancer, 1989. 63(2): p. 364-7.
24. Berther, R., et al., *Comparison of neutral oral contrast versus positive oral contrast medium in abdominal multidetector CT*. Eur Radiol, 2008. 18(9): p. 1902-9.
25. Archer, A.G., P.H. Sugarbaker, and J.S. Jelinek, *Radiology of peritoneal carcinomatosis*. Cancer Treat Res, 1996. 82: p. 263-88.
26. de Bree, E., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal or appendiceal origin: correlation of preoperative CT with intraoperative findings and evaluation of interobserver agreement*. J Surg Oncol, 2004. 86(2): p. 64-73.
27. Jacquet, P., et al., *Abdominal computed tomographic scan in the selection of patients with mucinous peritoneal carcinomatosis for cytoreductive surgery*. J Am Coll Surg, 1995. 181(6): p. 530-8.
28. Dromain, C., et al., *Staging of peritoneal carcinomatosis: enhanced CT vs. PET/CT*. Abdom Imaging, 2008. 33(1): p. 87-93.
29. Low, R.N., et al., *Extrahepatic abdominal imaging in patients with malignancy: comparison of MR imaging and helical CT in 164 patients*. J Magn Reson Imaging, 2000. 12(2): p. 269-77.
30. Low, R.N. and R.M. Barone, *Combined Diffusion-Weighted and Gadolinium-Enhanced MRI Can Accurately Predict the Peritoneal Cancer Index Preoperatively in Patients Being Considered for Cytoreductive Surgical Procedures*. Ann Surg Oncol, 2012.
31. Dirisamer, A., et al., *Detection of histologically proven peritoneal carcinomatosis with fused 18F-FDG-PET/MDCT*. Eur J Radiol, 2009. 69(3): p. 536-41.
32. Loughlin, K.G. and L.F. Moore, *Using Delphi to achieve congruent objectives and activities in a pediatrics department*. J Med Educ, 1979. 54(2): p. 101-6.
33. Gilly, F.N., et al., *Regional chemotherapy (with mitomycin C) and intra-operative hyperthermia for*

- digestive cancers with peritoneal carcinomatosis.* Hepatogastroenterology, 1994. 41(2): p. 124-9.
34. Sadeghi, B., et al., *Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVO-CAPE 1 multicentric prospective study.* Cancer, 2000. 88(2): p. 358-63.
 35. Kobayashi, H., et al., *Validation and clinical use of the Japanese classification of colorectal carcinomatosis: benefit of surgical cytoreduction even without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy.* Dig Surg, 2010. 27(6): p. 473-80.
 36. Jacquet P, S.P., *Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis, in Peritoneal carcinomatosis: principles of management*, S. PH, Editor 1996, Kluwer Academic Publishers: Boston. p. 359-374.
 37. Verwaal, V.J., et al., *Toxicity of cytoreductive surgery and hyperthermic intra-peritoneal chemotherapy.* J Surg Oncol, 2004. 85(2): p. 61-7.
 38. Denzer, U., et al., *Minilaparoscopy in the diagnosis of peritoneal tumor spread: prospective controlled comparison with computed tomography.* Surg Endosc, 2004. 18(7): p. 1067-70.
 39. Zivanovic, O., et al., *The rate of port-site metastases after 2251 laparoscopic procedures in women with underlying malignant disease.* Gynecol Oncol, 2008. 111(3): p. 431-7.
 40. Facchiano, E., et al., *Laparoscopic Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy: Indications, Aims, and Results: A Systematic Review of the Literature.* Ann Surg Oncol, 2012.
 41. Ruiz-Tovar, J., et al., *Peritoneal carcinomatosis secondary to carcinoma tumour.* Clin Transl Oncol, 2007. 9(12): p. 804-5.
 42. Esquivel, J., et al., *Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination.* J Surg Oncol, 2008. 98(4): p. 263-7.
 43. Yonemura, Y., et al., *Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination.* Eur J Surg Oncol, 2006. 32(6): p. 661-5.
 44. Bijelic, L., T.D. Yan, and P.H. Sugarbaker, *Treatment failure following complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from colorectal or appendiceal mucinous neoplasms.* J Surg Oncol, 2008. 98(4): p. 295-9.
 45. Yan, T.D., et al., *Abdominal computed tomography scans in the selection of patients with malignant peritoneal mesothelioma for comprehensive treatment with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy.* Cancer, 2005. 103(4): p. 839-49.
 46. Sugarbaker, P.H., *Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role.* Langenbecks Arch Surg, 1999. 384(6): p. 576-87.
 47. Shen, P., et al., *Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis.* Arch Surg, 2003. 138(1): p. 26-33.
 48. Averbach, A.M. and P.H. Sugarbaker, *Recurrent intraabdominal cancer with intestinal obstruction.* Int Surg, 1995. 80(2): p. 141-6.
 49. Esquivel, J., 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): p. 128-33.
 50. Reingruber, B., et al., *Hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion is an option for treatment of peritoneal carcinomatosis in children.* J Pediatr Surg, 2007. 42(9): p. E17-21.
 51. Reuter, N.P., et al., *Preoperative performance status predicts outcome following heated intraperitoneal chemotherapy.* Am J Surg, 2008. 196(6): p. 909-13; discussion 913-4.
 52. Waitzberg, D.L., et al., *Postsurgical infections are reduced with specialized nutrition support.* World J Surg, 2006. 30(8): p. 1592-604.
 53. Zappa, L. and P.H. Sugarbaker, *Compartment syndrome of the leg associated with lithotomy position for cytoreductive surgery.* J Surg Oncol, 2007. 96(7): p. 619-23.
 54. Bijelic, L. and P.H. Sugarbaker, *Cytoreduction of the small bowel surfaces.* J Surg Oncol, 2008. 97(2): p. 176-9.
 55. Gonzalez-Moreno, S., et al., *Postoperative residual disease evaluation in the locoregional treatment of peritoneal surface malignancy.* J Surg Oncol, 2008. 98(4): p. 237-41.
 56. Flessner, M., et al., *Is the peritoneum a significant transport barrier in peritoneal dialysis?* Perit Dial Int, 2003. 23(6): p. 542-9.
 57. de Lima Vazquez, V., et al., *Extent of parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics.* Cancer Chemother Pharmacol, 2003. 52(2): p. 108-12.
 58. Katz, M.H. and R.M. Barone, *The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies.* Surg Oncol Clin N Am, 2003. 12(3): p. 673-88.
 59. Flessner, M.F., R.L. Dedrick, and J.S. Schultz, *A distributed model of peritoneal-plasma transport: analysis of experimental data in the rat.* Am J Physiol, 1985. 248(3 Pt 2): p. F413-24.
 60. Flessner, M.F., *The transport barrier in intraperitoneal therapy.* Am J Physiol Renal Physiol, 2005. 288(3): p. F433-42.
 61. Sugarbaker, P.H., O.A. Stuart, and C.P. Carmignani, *Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C.* Cancer Chemother Pharmacol, 2006. 57(5): p. 703-8.
 62. Elias, D., et al., *Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis.* Oncology, 2002. 63(4): p. 346-52.
 63. Dedrick, R.L. and M.F. Flessner, *Pharmacokinetic problems in peritoneal drug administration: tissue penetration and surface exposure.* J Natl Cancer Inst, 1997. 89(7): p. 480-7.

64. Sticca, R.P. and B.W. Dach, *Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. 12(3): p. 689-701.
65. Tritton, T.R., *Cell surface actions of adriamycin*. Pharmacol Ther, 1991. 49(3): p. 293-309.
66. Johansen, P.B., *Doxorubicin pharmacokinetics after intravenous and intraperitoneal administration in the nude mouse*. Cancer Chemother Pharmacol, 1981. 5(4): p. 267-70.
67. Van der Speeten, K., et al., *A pharmacologic analysis of intraoperative intracavitary cancer chemotherapy with doxorubicin*. Cancer Chemother Pharmacol, 2009. 63(5): p. 799-805.
68. Jacquet, P., et al., *Effects of intra-abdominal pressure on pharmacokinetics and tissue distribution of doxorubicin after intraperitoneal administration*. Anticancer Drugs, 1996. 7(5): p. 596-603.
69. Ozols, R.F., et al., *Phase I and pharmacological studies of adriamycin administered intraperitoneally to patients with ovarian cancer*. Cancer Res, 1982. 42(10): p. 4265-9.
70. PH, S., *Early postoperative intraperitoneal adriamycin as an adjuvant treatment for advanced gastric cancer with lymph node or serosal invasion*, in *Management of gastric cancer*, S. PH, Editor 1991, Kluwer: Boston. p. 277-284.
71. Glehen, O., et al., *Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures*. Ann Surg Oncol, 2003. 10(8): p. 863-9.
72. Barlogie, B., P.M. Corry, and B. Drewinko, *In vitro thermochemotherapy of human colon cancer cells with cis-dichlorodiammineplatinum(II) and mitomycin C*. Cancer Res, 1980. 40(4): p. 1165-8.
73. Alberts, D.S., et al., *Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer*. N Engl J Med, 1996. 335(26): p. 1950-5.
74. Markman, M., et al., *Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecologic Oncology Group, Southwestern Oncology Group, and Eastern Cooperative Oncology Group*. J Clin Oncol, 2001. 19(4): p. 1001-7.
75. Armstrong, D.K., et al., *Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer*. N Engl J Med, 2006. 354(1): p. 34-43.
76. van de Vaart, P.J., et al., *Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines*. Eur J Cancer, 1998. 34(1): p. 148-54.
77. Elias, D., et al., *Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics and tissue distribution*. Ann Oncol, 2002. 13(2): p. 267-72.
78. De Somer, F., et al., *Severe hyponatremia, hyperglycemia, and hyperlactatemia are associated with intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with oxaliplatin*. Perit Dial Int, 2008. 28(1): p. 61-6.
79. Elias, D., et al., *Heated intra-operative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance*. Ann Oncol, 2004. 15(10): p. 1558-65.
80. Sugarbaker, P.H., et al., *Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy*. Oncologist, 2005. 10(2): p. 112-22.
81. Fujimura, T., et al., *Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the treatment of peritoneal dissemination in gastric cancers and subsequent second-look operation*. Cancer, 1990. 65(1): p. 65-71.
82. Stuart, O.A., et al., *Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C*. Ann Surg Oncol, 2002. 9(2): p. 186-91.
83. Konate, A., et al., *Evaluation of environmental contamination by platinum and exposure risks for healthcare workers during a heated intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) procedure*. J Surg Oncol, 2011. 103(1): p. 6-9.
84. Naslund Andreasson, S., et al., *Is Platinum Present in Blood and Urine from Treatment Givers during Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy?* J Oncol, 2010. 2010: p. 649719.
85. Pekolj, J., *Manejo de las complicaciones más frecuentes en la cirugía abdominal*. Relato Oficial 2003, Buenos Aires: Asociación Argentina de Cirugía.
86. Baratti, D., et al., *Identification of a Subgroup of Patients at Highest Risk for Complications After Surgical Cytoreduction and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*. Ann Surg, 2012.
87. Elias, D., et al., *"Natural history" of complete cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2009. 35(4): p. 434-8.
88. Jacquet, P., et al., *Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy*. Cancer, 1996. 77(12): p. 2622-9.
89. Stephens, A.D., et al., *Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique*. Ann Surg Oncol, 1999. 6(8): p. 790-6.
90. Sugarbaker, P.H., 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): p. 635-44.
91. Elias, D., et al., *[Pseudomyxoma peritonei treated*

- with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy*. Gastroenterol Clin Biol, 2003. 27(4): p. 407-12.
92. Kusamura, S., D. Baratti, and M. Deraco, *Multidimensional analysis of the learning curve for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal surface malignancies*. Ann Surg, 2012. 255(2): p. 348-56.
 93. Hill, A.R., et al., *Survival and quality of life following cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colonic origin*. Ann Surg Oncol, 2011. 18(13): p. 3673-9.
 94. McQuellon, R.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): p. 155-62.
 95. Schmidt, U., et al., *Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*. Eur J Surg Oncol, 2005. 31(1): p. 53-8.
 96. Lim, C., et al., *[Prospective study of quality of life after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy using oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis]*. Bull Cancer, 2010. 97(9): p. 1053-60.
 97. Gonzalez Bayon, L., et al., *Initiation of a program in peritoneal surface malignancy*. Surg Oncol Clin N Am, 2003. 12(3): p. 741-53.
 98. Jayne, D.G., et al., *Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer*. Br J Surg, 2002. 89(12): p. 1545-50.
 99. Koppe, M.J., et al., *Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies*. Ann Surg, 2006. 243(2): p. 212-22.
 100. Franko, J., et al., *Treatment of colorectal peritoneal carcinomatosis with systemic chemotherapy: a pooled analysis of north central cancer treatment group phase III trials N9741 and N9841*. J Clin Oncol, 2012. 30(3): p. 263-7.
 101. Glehen, O., 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): p. 3284-92.
 102. Elias, D., et al., *Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study*. J Clin Oncol, 2010. 28(1): p. 63-8.
 103. Verwaal, V.J., 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): p. 3737-43.
 104. Verwaal, V.J., et al., *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): p. 2426-32.
 105. Sugarbaker, P.H., *Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer*. Cancer Chemother Pharmacol, 1999. 43 Suppl: p. S15-25.
 106. Carmignani, C.P., G. Ortega-Perez, and P.H. Sugarbaker, *The management of synchronous peritoneal carcinomatosis and hematogenous metastasis from colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2004. 30(4): p. 391-8.
 107. Elias, D., et al., *Treatment of synchronous peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer*. Eur J Surg Oncol, 2006. 32(6): p. 632-6.
 108. Chua, T.C., et al., *Peritoneal carcinomatosis and liver metastases from colorectal cancer treated with cytoreductive surgery perioperative intraperitoneal chemotherapy and liver resection*. Eur J Surg Oncol, 2009. 35(12): p. 1299-305.
 109. Shen, P., et al., *Peritoneal surface disease from colorectal cancer: comparison with the hepatic metastases surgical paradigm in optimally resected patients*. Ann Surg Oncol, 2008. 15(12): p. 3422-32.
 110. Misdráji, J., et al., *Appendiceal mucinous neoplasms: a clinicopathologic analysis of 107 cases*. Am J Surg Pathol, 2003. 27(8): p. 1089-103.
 111. Ronnett, B.M., et al., *Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei"*. Am J Surg Pathol, 1995. 19(12): p. 1390-408.
 112. Cao, C., et al., *Importance of gender in diffuse malignant peritoneal mesothelioma*. Ann Oncol, 2012. 23(6): p. 1494-8.
 113. Moriguchi, S., et al., *Risk factors which predict pattern of recurrence after curative surgery for patients with advanced gastric cancer*. Surg Oncol, 1992. 1(5): p. 341-6.
 114. Wu, C.W., et al., *Incidence and factors associated with recurrence patterns after intended curative surgery for gastric cancer*. World J Surg, 2003. 27(2): p. 153-8.
 115. Yu, W., et al., *Prospective randomized trial of early postoperative intraperitoneal chemotherapy as an adjuvant to resectable gastric cancer*. Ann Surg, 1998. 228(3): p. 347-54.
 116. Griffiths, C.T., *Surgical resection of tumor bulk in the primary treatment of ovarian carcinoma*. Natl Cancer Inst Monogr, 1975. 42: p. 101-4.
 117. Eisenkop, S.M., R.L. Friedman, and H.J. Wang, *Complete cytoreductive surgery is feasible and maximizes survival in patients with advanced epithelial ovarian cancer: a prospective study*. Gynecol Oncol, 1998. 69(2): p. 103-8.
 118. Bonadeo, F., et al., *Carcinomatosis peritoneal: resultados quirúrgicos de la cirugía de citorreducción y quimioterapia hipertérmica intraoperatoria. Experiencia preliminar del Hospital Italiano de Buenos Aires*. Rev Argent Cirugía, 2008. 95(3): p. 133-145.