



ARTÍCULO ORIGINAL

Morbilidad y mortalidad en una serie de pacientes con neoplasias del peritoneo, tratados con citorreducción peritoneal más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal en el Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá (ONCOLGroup - estudio ATIA)

F. Arias^{a,b,c}, J.M. Otero^{c,d,e}, E. Londoño^{a,c}, H. Becerra^d, S. Carvajalino^f, C.I. Rodríguez^b, J.J. Granados^b, P. Quintero^b, M. Mora^g, C. Castro^{b,e}, H. Carranza^{b,e}, C. Vargas^{b,e}, A. Reyes^h, L. Rojasⁱ, L. Reveiz^j y A.F. Cardona^{d,e,j,*}

^a Departamento de Cirugía, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

^b Facultad de Medicina, Universidad de los Andes, Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

^c Grupo Enfermedades del Peritoneo, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

^d Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

^e Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer - FICMAC, ONCOLGroup, Colombia

^f Departamento de Medicina Interna, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

^g Departamento de Enfermería, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia

^h Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario Santa Clara, Bogotá D.C., Colombia

ⁱ Departamento de Medicina Interna, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá D.C., Colombia

^j Centro Andino de la Colaboración Cochrane Iberoamericana

Recibido el 19 de agosto de 2011; aceptado el 13 de marzo de 2012

Disponible en Internet el 4 de junio de 2012

PALABRAS CLAVE

Neoplasia del peritoneo;
Citorreducción;
Quimioterapia intraperitoneal;
Morbilidad;
Mortalidad;
Desenlace;
Colombia

Resumen

Introducción: El procedimiento de peritonectomía radical seguida por quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*), se considera el estándar de tratamiento para neoplasias del peritoneo.

Objetivo: Evaluar varios desenlaces en una cohorte de pacientes con neoplasias del peritoneo tratados con HIPEC.

Métodos: Se incluyeron 24 pacientes tratados en forma consecutiva con peritonectomía radical más HIPEC, entre noviembre de 2007 y julio de 2010. Quince (62%) tenían tumores de origen apendicular, 4 (16,7%) tumores primarios del peritoneo y el resto fueron 2 carcinomas de ovario, uno de colon, un carcinosarcoma y un hemangiendotelioma. La edad promedio fue 53 años (rango 26-68) y mediana de seguimiento 14,2 (1-32) meses. Se valoraron datos demográficos,

* Autor para correspondencia: Grupo Oncología Clínica y Traslacional, Instituto de Oncología, Fundación Santa Fe de Bogotá, Bogotá D.C., Colombia. Calle 119 No. 7 - 75. Teléfono/Fax: (+571) 6030303, extensión 5227.

Correo electrónico: andres.cardona@fsfb.org.co (A.F. Cardona).

histología, índice de carcinomatosis peritoneal (PCI), características de los procedimientos quirúrgicos y varios desenlaces como supervivencia libre de recaída (SLR) y global (SG). También se determinó la morbilidad y mortalidad a corto plazo.

Resultados: En 18 (75%) se logró citorreducción completa. El PCI promedio fue 15 (< 10: 41% y > 10: 58%) y la mediana (rango) para el tiempo quirúrgico, estancia en UCI, duración del soporte nutricional y tiempo de estancia hospitalaria fueron de 12,5 (7-20) horas, 11,4 (2-74) días, 13,8 (12-65) días y 29,1 (10-90) días, respectivamente. Un paciente (4%) falleció, 6 meses después del procedimiento por múltiples complicaciones asociadas. Se observó morbilidad considerable en el 52% de los casos, incluyendo eventos tromboembólicos (41%), bacteremia relacionada con catéter (29%), fístulas (29%) y nefrotoxicidad (25%). Seis pacientes (25%) tuvieron recaída con una SLR de 21 meses.

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

© 2011 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Peritoneal neoplasms;
Cytoreduction;
Intraperitoneal chemotherapy;
Morbidity;
Mortality;
Outcome;
Colombia

Morbidity and mortality in a series of patients suffering from intraperitoneal neoplasia treated with peritoneal cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy at the *Fundación Santa Fe de Bogotá* Teaching Hospital (ONCOLGroup - ATIA study)

Abstract

Background: The procedure of radical peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is considered the standard treatment for peritoneal cancers.

Aims: To evaluate various outcomes in a cohort of patients with peritoneal tumors treated with HIPEC.

Methods: Twenty-four patients consecutively treated with radical peritonectomy plus HIPEC within the time frame of November 2007 to July 2010 were enrolled; 15 (62%) had tumors of appendicular origin, 4 (16.7%) had primary peritoneal tumors, 2 had ovarian carcinomas and there was one case of colon cancer, one carcinosarcoma and one hemangioendothelioma. Mean age was 53 years (range: 26-68) and median follow-up was 14.2 months (range: 1-32). Demographic data, histology, peritoneal cancer index (PCI), surgical procedure characteristics, recurrence-free survival (RFS), and overall survival (OS) were all evaluated. Short-term morbidity and mortality were also determined.

Results: Complete cytoreduction was achieved in 18 patients (75%). Mean PCI was 15 (<10: 41% and >10: 58%), and the median (range) for surgery duration, length of stay in the Intensive Care Unit, parenteral nutritional support, and hospital stay were 12,5 (7-20) hours, 11,4 (2-74) days, 13,8 (12-65) days, and 29,1 (10-90) days, respectively. One patient (4%) died 6 months after the procedure, due to multiple associated complications. Considerable morbidity was seen in 52% of cases, including thromboembolic events (41%), catheter-related bacteremia (29%), fistulas (29%), and nephrotoxicity (25%). Six patients (25%) recurred after a median of 21 months of RFS.

Conclusions: Cytoreductive surgery plus HIPEC in well-selected patients presenting with tumors that affect the peritoneum is a procedure that can be carried out in Colombia with an adequate safety and effectiveness profile. Mortality was similar to that reported in the international literature.

© 2011 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. All rights reserved.

Introducción

La carcinomatosis peritoneal es un signo de recurrencia o progresión tumoral, ligada con numerosas entidades nosológicas de origen gastrointestinal y ginecológico, así como de neoplasias primarias del peritoneo¹. Dicho hallazgo se asocia

con un pronóstico adverso, con una mediana de supervivencia global (SG) de 5,2 meses para los sujetos con progresión peritoneal aislada por carcinoma colorrectal, de 3,1 meses para aquellos con carcinoma gástrico avanzado, y entre 12 a 23 meses para los carcinomas de ovario². De igual forma, la SG para los mesoteliomas peritoneales oscila alrededor de

un año³. En una serie Latinoamericana, la carcinomatosis por cáncer de colon se presentó en 7,9% de casos tratados con cirugía⁴.

El tratamiento de elección para los pacientes con extenso compromiso peritoneal, era la quimioterapia sistémica con intención paliativa. Se han diseñado intervenciones para disminuir la presentación de complicaciones como la obstrucción intestinal, el sangrado o la perforación tumoral. En la década de 1990, Sugarbaker et al. introdujeron la citorreducción seguida de la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC, por sus siglas en inglés, *Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy*), también conocido como Procedimiento de Sugarbaker⁵. Esta intervención se asoció con mejores desenlaces nunca antes vistos en pacientes seleccionados.

Esquivel et al. homogenizaron los criterios del *Peritoneal Surface Malignancy Group*, definiendo como variables que incrementan la probabilidad de una citorreducción macroscópica completa en los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal, el *Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status* (ECOG, por sus siglas en inglés) menor a 2, la ausencia de enfermedad extraabdominal, la presencia de menos de 3 lesiones potencialmente reseables en el parénquima hepático, la ausencia de obstrucción biliar, ureteral o intestinal en uno o más segmentos, la carencia de compromiso del intestino delgado y la mínima afectación del ligamento gastrohepático⁶.

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

Un estudio clínico prospectivo que incluyó 70 pacientes con diversas neoplasias, encontró que la anastomosis colónica primaria, la realización de más de 4 procedimientos (peritonectomía anterior y parietal, omentectomía, esplenectomía, peritonectomía subfrénica, peritonectomía pélvica y la colecistectomía), y un tiempo operatorio mayor o igual a 7 horas, se asociaron con una mayor morbimortalidad⁸.

Alexander et al. llevaron a cabo un estudio para determinar el perfil de la calidad de vida en 73 pacientes, tratados con citorreducción seguida de HIPEC (cisplatino más paclitaxel), cerca del 30% presentó complicaciones relacionadas con el procedimiento y 45 sujetos estaban vivos sin evidencia de enfermedad, después de una mediana de seguimiento de 17 meses. Utilizando las escalas SF-36 y el FACT-C, se encontró una mejoría progresiva y significativa en la calidad de vida en el 72% de los casos¹⁵. En concordancia, McQuellon et al. encontraron una recuperación completa de la funcionalidad entre el tercer y sexto mes después del procedimiento en más de 300 pacientes, más del 90% de aquellos con pseudomixoma peritoneal (PMP) reportaron una mejoría dramática en su calidad de vida¹⁶⁻¹⁹.

Múltiples estudios han valorado los desenlaces de pacientes con carcinomatosis peritoneal de diversos orígenes. Verwaal et al. reportaron una SG de 22,2 meses después de una citorreducción óptima más HIPEC vs 12,6 meses, luego de tratamiento con 5-FU más leucovorin en pacientes con

carcinoma colorrectal^{7,20}. Por otra parte, el pronóstico de los pacientes con enfermedad diseminada de origen ginecológico a 5 años después del procedimiento estudiado alcanza el 32%. Yonemura et al. demostraron en un análisis multivariado, que la extensión de la citorreducción es un factor que predice la SG de las mujeres con cáncer de ovario, tratadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal más la administración de HIPEC, es más, una puntuación siguiendo el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (PCI, por sus siglas en inglés, *Peritoneal Cancer Index*) preoperatorio, se traduce en una SG a 5 años cercana al 50%^{9,21}.

Dos estudios integrativos valoraron específicamente el procedimiento en el contexto del PMP y del mesotelioma^{22,23}, encontrando una SG a 2 años en los sujetos con esta condición ligada a adenomucinoses del 86%, 50% para los que tenían carcinomatosis mucinosa peritoneal y 30% para aquellos manejados con cirugía convencional, es decir, *debulking*. La morbilidad promedio de la terapia combinada en estos pacientes fue de 26% y la SG a los 5 y 10 años para la intervención estuvo entre 75% y 86%, y 60% y 68%, respectivamente^{24,25}. Para el caso del mesotelioma peritoneal, la SG a 5 años después de la intervención oscila entre el 33% y 59%. Al igual que para el PMP, no se han realizado experimentos clínicos con asignación aleatoria para determinar la efectividad y seguridad de dicha intervención, ya que la incidencia de las patologías con ésta indicación es muy baja^{1,22}.

El perfil de morbilidad y mortalidad de la citorreducción peritoneal más la administración de HIPEC ha sido caracterizada previamente en otras latitudes, pero se desconocen en Colombia y se espera que sean semejantes a lo reportado en la literatura médica.

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

Materiales y métodos

Se recolectó prospectivamente la información de las historias clínicas de 27 pacientes con diversas neoplasias, que presentaban afectación exclusiva del peritoneo. Todos los sujetos fueron tratados por un grupo interdisciplinario conformado en la Fundación Santa Fe de Bogotá, entre noviembre de 2007 y julio de 2010. Los pacientes fueron seleccionados siguiendo una serie de criterios homogéneos, a los descritos en la literatura médica. Tres pacientes fueron excluidos del análisis final, tras confirmar la imposibilidad para realizar el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC. La selección de los esquemas de quimioterapia siguió una serie de recomendaciones internacionales no validadas en nuestro entorno^{7,9,20,21}, basándose en algunos casos, en el diagnóstico patológico a partir de una biopsia por congelación confirmatoria.

Todos los pacientes incluidos fueron operados por 2 cirujanos (F. A. y E. L.), la intervención quirúrgica consistió en la remoción de todos los sitios comprometidos macroscópicamente por tumor y de los órganos afectados. Cualquier implante con invasión a estructuras vitales que no fue posible remover, se intervino con un bisturí de argón. El

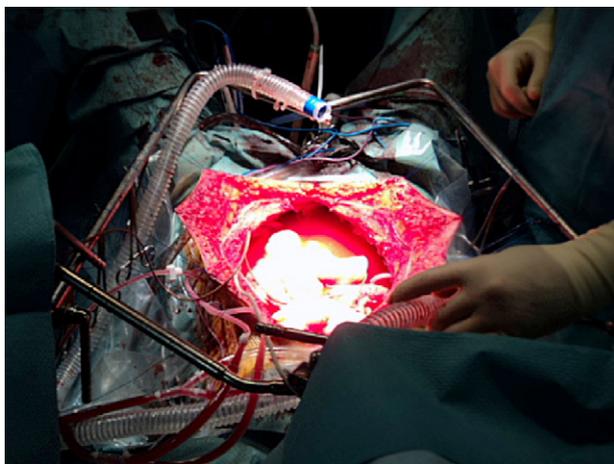


Figura 1 Sistema de circulación para la quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Se observa el separador Omnitract® (Omnitract-Surgical), homólogo al diseñado por Sugarbaker.

estado de la resección se estimó utilizando la clasificación propuesta por Esquivel et al²⁵. Después de finalizar la citorreducción, los pacientes fueron expuestos a un sistema de perfusión peritoneal usando catéteres de entrada y salida, permitiendo la circulación de la quimioterapia hipertérmica bajo la revisión continua de la temperatura. De forma global, se administraron alrededor de 3 L a una tasa de flujo continuo de 600-900 mL/min, con una bomba de rodillos (*Roller pump*). El circuito incluyó un calentador (*Viacirq*®, Pittsburgh, PA, Estados Unidos de América).

La monitorización de la temperatura se realizó a través de sondas, valor que alcanzó un mínimo de 40.5 °C al salir de la pelvis. El tiempo total de perfusión tras el ingreso de la quimioterapia fue de 90 minutos, a excepción del oxaliplatino, que fue administrado en infusión de 60 minutos, tiempo que se redujo si hubo inestabilidad hemodinámica. Además, la dosificación también fue ajustada en pacientes con algún riesgo (ancianos, exposición previa a quimioterapia o trauma quirúrgico extenso). Los catéteres se dejaron después del cierre²⁶. La figura 1 muestra el sistema de circulación utilizado para la quimioterapia intraperitoneal y el separador.

El seguimiento clínico se realizó de forma continua durante el periodo hospitalario, y cada 3 meses en adelante. La información fue recogida prospectivamente por 2 pares de investigadores (H. B. y S. C.; A. R. y L. R.), que incluyeron los datos en un registro diseñado para el estudio. Luego, estos fueron examinados y analizados usando el paquete estadístico SPSS 19.0.

Se consideraron y evaluaron diversas variables clínicas, el tipo histológico, los lugares comprometidos por el tumor, el comportamiento serológico de varios marcadores tumorales, la exposición previa a regímenes de quimioterapia, la realización de otras intervenciones quirúrgicas y su extensión, las características de imagenología al diagnóstico, el PCI pre y postoperatorio, la dimensión de la citorreducción, el soporte transfusional, el requerimiento vasopresor, la duración de la cirugía, el dolor postoperatorio, la estancia en cuidado crítico, el tipo de HIPEC, bidireccional y normotérmica temprana, las complicaciones relacionadas con el procedimiento, los detalles sobre las intervenciones

invasivas realizadas durante el periodo postoperatorio y múltiples desenlaces (mortalidad atribuible al acto quirúrgico, mortalidad secundaria a progresión de la enfermedad, supervivencia libre de progresión –SLP– y SG).

El grupo multidisciplinario creado en el Instituto de Oncología de la Fundación Santa Fe de Bogotá, ha seleccionado el PCI diseñado por Jacquet y Sugarbaker para describir la distribución y las dimensiones de los implantes tumorales, en el abdomen y la pelvis. El PCI utiliza 13 regiones, que se inspeccionan cuidadosamente durante el procedimiento, cuando se mide el diámetro mayor de los implantes tumorales distribuidos sobre la superficie del peritoneo. Las lesiones se catalogan entre 0 y 3, usando la menor calificación (LS0) en ausencia de compromiso del peritoneo visceral y parietal, LS1 cuando se encuentran implantes menores de 0,5 cm, LS2 cuando el diámetro de las lesiones está entre 0,5 cm y 5 cm, y LS3 en presencia de implantes mayores de 5 cm o cuando se evidencia enfermedad en el abdomen y en la pelvis^{26,27}. El valor pronóstico del PCI se evaluó en 100 pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon, y se encontró una SG a 5 años de 50% cuando es inferior a 10, 20% si está entre 11 y 20, y 0% cuando es superior a 20¹³.

Con el fin de determinar la efectividad del procedimiento, se diseñó la puntuación de citorreducción, que cuantifica la enfermedad residual. Su importancia se demostró en el análisis del registro internacional de pacientes con carcinomatosis peritoneal que evaluó 506 sujetos, demostrando que aquellos con puntuación CC-0 tienen una SG a 2 años cercana al 80%, mientras que para los procedimientos clasificados como CC-2 a 3 es de 10%²⁶.

Los resultados se obtuvieron y describieron por medio de la determinación de frecuencias absolutas, relativas, medidas de tendencia central y de dispersión. Las variables continuas se expresan en promedio y desviación estándar. El cruce de variable se realizó con tablas de contingencia, que fueron sometidas a pruebas de dependencia y asociación usando la *ji cuadrada*, o el test exacto de *Fisher* cuando fue necesario. Para todos los casos, el nivel de significancia fue $p < 0,05$ y las estimaciones de supervivencia se hicieron utilizando el modelo no paramétrico del límite del producto (método de Kaplan Meier). Sus funciones se compararon mediante la prueba del Log-rank, y con el fin de valorar los factores que influyeron sobre la SLP y la SG, se utilizó el modelo proporcional de Cox (*stepwise model*). El estudio fue avalado por el Comité Institucional de Investigaciones de la Fundación Santa Fe de Bogotá y se registró en la plataforma www.clinicaltrials.gov. Todos los participantes firmaron el consentimiento informado, como evidencia de la aceptación de la realización del procedimiento y de la recolección prospectiva de la información.

Resultados

Un total de 24 pacientes con edades entre 26 y 68 años fueron incluidos en el estudio (media 52,6 ± 11). De éstos, el 71% eran mujeres y el 96% tenía un estado funcional según el índice de Karnofsky mayor o igual a 80 (tabla 1). Al momento del diagnóstico, 2 terceras partes de la población en estudio presentaban ascitis masiva, el 54% tenía alguna masa clínica o imaginológicamente evaluable, y el 45% tenía compromiso peritoneal difuso. La mayoría de los

Tabla 1 Características de los pacientes incluidos en el estudio ATIA. Morbilidad y mortalidad en una serie de pacientes con neoplasias del peritoneo, tratados con citorreducción peritoneal más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal, en el Hospital Universitario de la Fundación Santa Fe de Bogotá

Variable	n (%)
Sexo	
Hombre	7 (29)
Mujer	17 (71)
Estado funcional	
> 80%	23 (96)
< 80%	1 (4)
Diagnóstico	
PMP	15 (62,5)
Adenomucinosi	5 (20,8)
Carcinomatosis mucinosa	9 (37,5)
Histología híbrida	1 (4,2)
Carcinoma de ovario	2 (8,3)
Carcinoma primario de serosas	4 (16,7)
Angiosarcoma de bajo grado	1 (4,2)
Carcinoma colorrectal	1 (4,2)
Carcinosarcoma	1 (4,2)
Ascitis masiva al momento del diagnóstico	
Sí	16 (66,7)
No	8 (33,3)
Masa al momento del diagnóstico	
Sí	13 (54,2)
No	11 (45,8)
Compromiso peritoneal difuso	
Sí	11 (45,8)
No	13 (54,2)
Peso medio al momento del diagnóstico	
PCI	Media 16,4 ± 11,2
> 10	14 (58,3)
< 10	10 (41,7)
Cirugía previa	
Ninguna o biopsia	7 (29,2)
Laparotomía exploratoria o citorreducción menor	5 (20,8)
Citorreducción moderada	8 (33,3)
Citorreducción extensa	4 (16,7)
Quimioterapia preoperatoria	
Sí	8 (33,3)
No	16 (66,7)
Promedio de ciclos quimioterapia previa	
	6 ± 1

PMP: pseudomixoma peritoneal; PCI: índice de carcinomatosis peritoneal.

Tabla 2 Promedio de los marcadores tumorales pre y postoperatorios

Variable	Preoperatorio	Postoperatorio	p
Albúmina (g/dL)	4,0 ± 1,0	2,7 ± 1,4	p = 0,001
CA-125 (UI/mL)	108,0 ± 88	144 ± 47,3	p = 0,02
CEA (ng/mL)	25,5 ± 13,9	24,9 ± 2,4	p = 0,19
CA-19,9 (UI/mL)	68,4 ± 9,3	15,2 ± 38,6	p = 0,018
CA-15,3 (UI/mL)	18 ± 10,3	21,7 ± 8,8	p = 0,78

sujetos intervenidos tenían PMP (n=15), siendo dominantes las presentaciones histológicas de mal pronóstico (66% tenían carcinomatosis mucinosa o variedad híbrida). Diecisiete sujetos tenían cirugía previa, de los cuales, en sólo 4 fue catalogada como extensa. De igual forma, la tercera parte se había expuesto en promedio a 6 ciclos de quimioterapia preoperatoria usando diversos esquemas.

Características de la citorreducción peritoneal más la administración de HIPEC

La mediana de tiempo para la realización del procedimiento, a partir del diagnóstico de la afectación tumoral en la cavidad peritoneal fue de 8,1 meses (rango: 1-112). La albúmina preoperatoria estuvo alterada basalmente en el 20% de los casos (tabla 2). El 62% de los pacientes tuvo algún marcador tumoral alterado al momento del diagnóstico, especialmente el CA-125 y el antígeno carcinoembrionario (ACE).

En la mayoría de los pacientes se realizó peritonectomía parietal (66%), subfrénica (66%) y pélvica (91%), al igual que omentectomía (91%), colectomía derecha (54%) y colestectomía (66%). En el 33% de los casos, la histerectomía con o sin la resección de anexos se había realizado previamente. El promedio de órganos resecados fue de 3 ± 2, el 58% tenía un PCI preoperatorio mayor o igual a 10. El tiempo de cirugía no varió significativamente según el sexo (p = 0,660), el PCI preoperatorio (p = 0,550) y el número de órganos resecados (p = 0,330). La tabla 3 incluye además, la descripción detallada de las consideraciones técnicas del procedimiento.

Morbilidad, seguimiento y desenlaces

Al finalizar la exéresis tumoral, el PCI postoperatorio fue igual a 0 en el 67% de los casos y equivalente a 1, 2 y 3 en el 4%, 17% y 4%, respectivamente; en casos (8%) no fue posible establecer este valor. De forma similar, la extensión de la citorreducción se catalogó como 0, 1, 2 y 3 en el 75%, 12%, 4% y 4%, respectivamente, y en un caso (4%) no fue posible establecer la dimensión del acto quirúrgico. La mayoría de los pacientes recibió mitomicina o cisplatino más doxorubicina (62%), como regímenes de HIPEC. La tabla 4 enseña la distribución de los agentes de quimioterapia utilizados dentro del procedimiento.

Después de la intervención quirúrgica, el promedio de duración de los tubos de toracostomía, del catéter venoso central, del soporte nutricional, la estancia en cuidado intensivo y la duración de la intubación orotraqueal y el tiempo de hospitalización se muestran en la tabla 5.

Tabla 3 Consideraciones técnicas del procedimiento de citorreducción peritoneal más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

Variable	n (%)
<i>Peritonectomía parietal</i>	16 (66,7)
<i>Peritonectomía subfrénica</i>	16 (66,7)
<i>Peritonectomía pélvica</i>	
Sí	22 (91,7)
Realizada previamente	2 (8,3)
<i>Omentectomía</i>	
Sí	22 (91,8)
No	1 (4,1)
Realizada previamente	1 (4,1)
<i>Colectomía derecha</i>	13 (54,2)
<i>Sigmoidectomía</i>	4 (16,7)
<i>Gastrecomía</i>	1 (4,2)
<i>Resección de intestino delgado</i>	9 (37,5)
<i>Esplenectomía</i>	11 (45,8)
<i>Colecistectomía</i>	16 (66,7)
<i>Histerectomía</i>	
Sí	11 (54,2)
Realizada previamente	8 (33,3)
<i>Número de órganos reseca- dos (promedio)</i>	3 ± 2
<i>Duración de la cirugía (horas, promedio)</i>	12,5 ± 3,3
<i>Uso de cristaloides (mL, promedio)</i>	13.651 ± 7.774
<i>Uso de coloides (mL, promedio)</i>	2.285 ± 1.104
<i>Requerimiento vasopresor</i>	
Sí	12 (50)
No	12 (50)
<i>Trasfusión de glóbulos rojos (unidades, promedio)</i>	5,8 ± 3,7
<i>Trasfusión de plaquetas (unidades, promedio)</i>	1,45 ± 1,0
<i>Trasfusión de plasma (unidades, promedio)</i>	5,3 ± 3,1
<i>Trasfusión de crioprecipitados (unidades, promedio)</i>	3,6 ± 2,6

Las complicaciones que más impactaron en la evolución hospitalaria de los pacientes incluidos en el registro fueron la enfermedad tromboembólica (38%), la bacteremia asociada a catéter (29%), la generación de fístulas (29%), el compromiso renal transitorio (25%) y la fuga biliar (12.5%). Un periodo hospitalario mayor a 30 días se asoció con la presencia de bacteremia ($p = 0,080$), sepsis ($p = 0,007$) y trombosis ($p = 0,015$). Las mismas variables también influyeron positivamente sobre una estancia prolongada de cuidado intensivo, definida como superior a 10 días ($p = 0,050$ para trombosis, $p = 0,001$ para sepsis, $p = 0,027$ para bacteremia). La **tabla 5** incluye un recuento detallado de las complicaciones relacionadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal, seguida de la administración de HIPEC.

Dos pacientes recibieron quimioterapia posoperatoria con el esquema FOLFOX6, el 42% tuvo que reingresar por

Tabla 4 Tipos de quimioterapia utilizadas durante el procedimiento de citorreducción peritoneal más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

Medicamento/Régimen	n (%)
<i>Tipo de quimioterapia hipertérmica intraperitoneal</i>	
Mitomicina más doxorubicina	10 (41,7)
Oxaliplatino	5 (20,8)
Cisplatino más doxorubicina	5 (20,8)
Paclitaxel	3 (12,5)
Cisplatino	1 (4,2)
<i>Tipo de quimioterapia bidireccional (intra-arterial)</i>	
5FU	18 (75)
<i>Tipo de quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana</i>	
5FU	13 (54,2)
Paclitaxel	4 (16,7)
Ninguno	7 (29,2)

diversas causas con un tiempo medio, entre el primer egreso y el nuevo evento de 21 ± 16 días. Después de uno, 3 y 6 meses de la intervención el 25%, 33% y el 42% de los pacientes había reingresado al menos una vez, siendo una de las principales causas el dolor abdominal postoperatorio que se cuantificó en promedio en 7/10 según la escala visual análoga (EVA). Al término del seguimiento (30 de septiembre de 2010), 2 pacientes (8,3%) habían muerto por causas no relacionadas con el procedimiento (una hemorragia subaracnoidea, una progresión tumoral), y el 96% de los

Tabla 5 Complicaciones relacionadas con el procedimiento de citorreducción peritoneal más quimioterapia hipertérmica intraperitoneal

Variable	n (%)
<i>Sangrado intraoperatorio (mL, promedio)</i>	2.679 ± 1.836
<i>Anemia</i>	14 (58,3)
<i>Diarrea</i>	13 (54,2)
<i>Trombocitopenia</i>	11 (45,8)
<i>Trastornos de la coagulación*</i>	10 (41,7)
<i>Enfermedad tromboembólica</i>	9 (38,0)
Trombosis venosa profunda	4 (17,6)
Embolismo pulmonar	5 (20,8)
<i>Bacteremia asociada a catéter</i>	7 (29,2)
<i>Fístula</i>	7 (29,2)
<i>Sepsis</i>	7 (29,2)
<i>Compromiso renal transitorio</i>	6 (25,0)
<i>Reintervención quirúrgica</i>	4 (16,7)
<i>Neutropenia no febril</i>	4 (16,7)
<i>Sangrado postoperatorio</i>	4 (16,7)
<i>Fuga biliar</i>	3 (12,5)
<i>Arritmia</i>	3 (12,5)
<i>Neumotórax</i>	3 (12,5)
<i>Pancreatitis</i>	2 (8,3)
<i>Infección superficial del sitio operatorio</i>	1 (4,2)
<i>Fuga anastomótica</i>	1 (4,2)

* Elevación transitoria de los tiempos de coagulación.

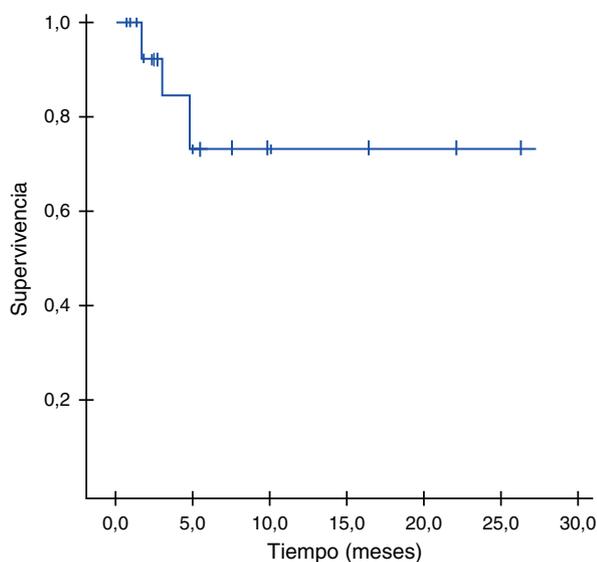


Figura 2 Supervivencia global.

sujetos comentó mejoría global en su calidad de vida. Seis pacientes (25%) tuvieron recaída con una mediana a la presentación de este evento de 21 meses (IC 95%: 10,9-30,8), y con una SG de 21,6 meses (IC 95%: 16,1-27,1) (fig. 2). El análisis multivariado determinó que sólo 2 variables influyeron negativamente sobre la SG, la presencia de enfermedad tromboembólica ($p = 0,035$) y la extensión de la citorreducción ($p = 0,010$). La evaluación de la SLP y SG no encontró diferencias entre los pacientes con PMP y otros diagnósticos ($p = 0,800$ y $p = 0,880$, respectivamente).

Discusión

El análisis de los casos tratados con el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de la administración de HIPEC en la Fundación Santa Fe de Bogotá, demuestra que la técnica es factible y segura siguiendo un patrón de complicaciones similar al descrito en la literatura médica³⁻¹⁴. La gran mayoría de los eventos adversos se presentaron en pacientes que tuvieron infecciones o compromiso tromboembólico, hallazgos que tienden a disminuir tras superar el proceso de aprendizaje. Lanuke et al. reportaron recientemente que el 10% de los pacientes tratados con citorreducción y HIPEC, experimentan algún grado de tromboembolismo, siendo los factores que condicionan el desarrollo de esta entidad, la extensión del compromiso peritoneal (PCI mayor o igual a 13) y la duración de la cirugía (tiempo quirúrgico mayor o igual a 7 horas). De forma sorprendente, el estudio que incluyó 60 casos sólo encontró que el 33% de los sujetos desarrolló algún síntoma o signo sugestivo de trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar, siendo el hallazgo más frecuente la taquicardia²⁸. Igualmente, la tomografía de abdomen y pelvis fue negativa y no encontró inicios de trombosis en 30 pacientes, la angio-TAC de tórax fue negativa en 10 y el doppler de miembros inferiores no fue conclusivo en 6 sujetos, con el diagnóstico final de trombosis. Llama la atención que el 5% de los evaluados tuvo trombosis de la vena mesentérica superior, hallazgo que se correlacionó con la presentación tardía de

dolor abdominal²⁸, dicho evento ha sido reportado por otros autores^{7,13,29,30}.

Es claro que el cáncer constituye un factor de riesgo para el desarrollo de eventos tromboembólicos en relación a la presencia de hipercoagulabilidad, esta condición es una de las principales causas de muerte postoperatoria entre los pacientes con cáncer hospitalizados, en los cuales se documenta una incidencia del 30% en comparación con el 0,1% de la población general³¹. De hecho, los factores de riesgo que favorecen la presentación de tromboembolismo en los pacientes con cáncer son el estado avanzado de la enfermedad, una estancia hospitalaria prolongada, la inmovilización, la extensión de los procedimientos quirúrgicos y anestésicos, una patrón histológico mucinoso originado en el tracto gastrointestinal y el uso de dispositivos venosos centrales^{32,33}. Todos nuestros pacientes podrían considerarse de alto riesgo, es más, el 50% tenía un PCI preoperatorio mayor de 13 y el 92% tuvo una duración de la cirugía que superó las 7 horas. Existe un acuerdo general en que las complicaciones que afectan con mayor frecuencia el curso del procedimiento son la trombosis, las infecciones y las fugas anastomóticas. En general, algunas series de grandes dimensiones han encontrado que la posibilidad de trombosis no supera el 20% en pacientes con neoplasias mucinosas de origen apendicular²⁹. En nuestro caso, la frecuencia de trombosis fue un 18% mayor siendo similar la relación entre la trombosis venosa profunda y la embolia pulmonar. Hasta el momento, hemos documentado 2 casos de compromiso vascular mesentérico venoso.

Intentando reducir el riesgo de tromboembolismo, los pacientes son expuestos a un modelo profiláctico que incluye el uso de heparina no fraccionada infusional intrahospitalaria, seguida de heparina de bajo peso molecular que se administra al menos por 4 semanas de forma ambulatoria. Sugarbaker et al. también reportaron el uso de profilaxis mecánica que reduce la presentación de tromboembolismo y de trombosis venosa profunda, en el 6% y 4% de los pacientes tratados con peritonectomía radical y HIPEC, respectivamente²⁶. Debido a la alta incidencia de eventos vasculares adversos en la Fundación Santa Fe de Bogotá, el grupo de enfermedades del peritoneo decidió modificar el protocolo incluyendo la colocación rutinaria preoperatoria de un filtro de vena cava inferior, para pacientes con extenso volumen tumoral³⁴.

Hace poco, Chua et al. demostraron que la peritonectomía del cuadrante superior izquierdo ($p = 0,001$) y la resección del intestino delgado ($p = 0,010$), fueron las variables que más influyeron sobre el curso perioperatorio adverso³⁵. Por otra parte, Saxena informó que los factores que determinaron una morbilidad mayor o igual al grado III fueron un PCI superior a 12, el requerimiento transfusional de más de 4 unidades (sin explicar el tipo de hemoderivado), un número de áreas en el peritoneo mayor que 3 y la realización de más de una anastomosis colónica³⁶. En concordancia con el estudio previo, esta evaluación también encontró que la exéresis peritoneal del cuadrante superior izquierdo se asoció con un incremento significativo de la morbilidad, hallazgo confirmado en el análisis multivariado ($p = 0,002$)³⁶. En nuestra serie, la realización de la peritonectomía en el cuadrante superior izquierdo no modificó la SG ($p = 0,410$), ni la SLP ($p = 0,150$).

En el grupo de pacientes tratados en la Fundación Santa Fe de Bogotá, se demostró la presencia de pancreatitis en el 8,3% de los casos, siendo en general, eventos de moderada intensidad. En una paciente se documentó una fístula secundaria, que generó la necrosis de la cara posterior del estómago y el colon transverso. Un registro similar al ATIA, describió que el 6% de los pacientes expuestos al procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de la administración de HIPEC, desarrollan fístulas pancreáticas que se asociaron a la politransfusión (más de 6 unidades de glóbulos rojos), al tiempo operatorio (más de 9 horas), y a la esplenectomía. De forma global, el manejo conservador de la fístula anormal fue exitoso en el 94%, en un tiempo promedio de 26 días. A pesar de que la fístula pancreática no contribuyó con el aumento de la mortalidad, si se relacionó con la prolongación en la estancia hospitalaria³⁷. Para el caso tratado en nuestra institución, la presentación de la fístula pancreática determinó una extensión significativa del periodo hospitalario.

Kusamura et al. describieron el impacto del procedimiento de citorreducción peritoneal seguida por la administración de HIPEC, sobre la toxicidad sistémica en un grupo de 242 pacientes tratados en el Instituto Nacional de Cáncer de Milán³⁸. Dicho estudio encontró que la toxicidad medular fue inferior al 12%, y que en pocos casos se documentó nefrotoxicidad, neutropenia febril y fibrosis pulmonar. El análisis de dichas variables en la población de sujetos intervenidos en la Fundación Santa Fe de Bogotá, documentó una tasa de efectos adversos sistémicos inferior al 14%, sin lograr encontrar ningún episodio de neutropenia febril o compromiso pleuropulmonar. En el 25% de los casos, se evidenció una elevación transitoria de los azoados sin repercusión permanente. El mismo grupo encontró que los factores que se asociaron con el mayor grado de toxicidad sistémica fueron: una dosis de cisplatino intraperitoneal superior a 240 mg (OR = 2,78; IC 95%: 1,20-6,45) y el uso de la combinación cisplatino/doxorubicina (OR = 2,36; IC 95%: 1,02-5,45)³⁸.

El 63% de los pacientes incluidos en la serie tenía PMP, un síndrome caracterizado por la presencia de moco libre en la cavidad abdominal asociado a una tumoración primaria y a implantes sobre el peritoneo y el epiplón. En general, la adenomucinosi se caracteriza por lesiones adherentes no invasoras, constituidas en parte por epitelio benigno que ocasiona una reacción con fibrosis hialina multifocal de buen pronóstico. Por otra parte, la carcinomatosis mucinosa peritoneal presenta lesiones invasoras con atipias celulares, complejidad arquitectónica y estructural, y masas con histología bien, moderada o pobremente diferenciada, entre estas se encuentra una forma intermedia³⁹. La mayoría de los PMP provienen de neoplasias mucinosas del apéndice (65%), que se acompañan en un 40% de los casos de lesiones ováricas. La etiología puede diferenciarse utilizando diversos perfiles de inmunohistoquímica que incluyen el WT1, CK7, CK20, CDX2, CD44, MUC2 y MUC5AC.

El tratamiento de esta patología es controvertido y carece de evidencia apoyada por experimentos clínicos fase III, debido a la rareza y heterogeneidad de la enfermedad. El desarrollo de un grupo multidisciplinario especializado en el manejo de esta condición, necesita de cirujanos capacitados para seleccionar correctamente a los pacientes y realizar la resección de múltiples vísceras y su reconstrucción.

Globalmente, se ha estimado que se requieren alrededor de 100 casos para lograr una mortalidad atribuible al procedimiento inferior al 3% y una morbilidad cercana al 25% a 30%⁴⁰. Recientemente, el Centro para el Tratamiento del PMP del *Welcome Trust* (Reino Unido) estableció la necesidad de crear centros de excelencia, capaces de cubrir dicha curva de aprendizaje. Estas instituciones deben ser capaces de disminuir la morbilidad hasta un rango que oscila entre el 10% y 15%, y la mortalidad entre un 0% y 3%, después de intervenir un número no inferior a 20 casos⁴¹. En nuestra experiencia, la morbilidad moderada severa (24%) y la mortalidad atribuible a la intervención fue del 4% (un paciente con hospitalización prolongada por múltiples complicaciones, que falleció por tromboembolismo pulmonar) al momento del corte para el análisis. Sólo 2 pacientes murieron por diversas causas con una mediana entre el tiempo de la cirugía y este desenlace de 3,3 meses (rango: 1,90-8,73).

La HIPEC se ha utilizado con éxito en diferentes circunstancias desde la década de 1950, basándose en la relación fisiológica existente entre el espacio peritoneal y el plasmático que facilita la terapia con intensificación regional de la dosis⁴². Los agentes quimioterapéuticos de alto peso molecular son albergados por largos periodos de tiempo, lo que permite controlar la presencia de émbolos tumorales localizados sobre la superficie de las vísceras y la ocupación por los medicamentos de los vasos linfáticos, venosos y de las redes de fibrina, que atrapan células tumorales viables. Por su parte y adicional a la citotoxicidad directa sobre la neoplasia, la hipertermia aumenta la penetración de dichos agentes a los tejidos, efecto que se suma al aumento de la irrigación sanguínea de la masa y a la disminución de la presión intersticial que se traduce en una menor compactación tumoral, lo que culmina en una mayor accesibilidad a la quimioterapia intravenosa⁴¹.

Para optimizar la selección de los pacientes con PMP, que obtendrán un mayor beneficio al ser tratados con la técnica de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC, se han diseñado varias escalas cuantitativas que a la vez actúan como índices pronósticos. Desde 1994 se encuentran disponibles 5 modelos: el índice para estadificación de Lyon, el índice de cáncer peritoneal, la escala de la *Japanese Research Society for Gastric Cancer Carcinomatosis Staging*, el índice alemán simplificado para carcinomatosis peritoneal y la puntuación para evaluar la extensión de la citorreducción quirúrgica⁴³. En conjunto, los puntajes del PCI de los pacientes con PMP tratados en el estudio ATIA, permiten estimar una supervivencia a 3 años que oscila entre el 30% y el 50%. El pronóstico de los pacientes sometidos al procedimiento ha sido determinado en una revisión sistemática no convencional, publicada por el *Washington Cancer Institute* en 2006, que identificó 37 referencias de las que se seleccionaron 10 estudios observacionales, correspondientes a evidencia de nivel IV. Se agrupó la información de 863 sujetos con PMP tratados con peritonectomía radical (resección del peritoneo parietal anterior, epiplectomía, peritonectomía subfrénica derecha e izquierda, colecistectomía y esplenectomía) más rectosigmoidectomía, colectomía derecha, histerectomía, ooforectomía bilateral y extracción de algún segmento del intestino delgado, según fuera necesario. Todos recibieron HIPEC más quimioterapia intraperitoneal normotérmica temprana (en los 7 días siguientes a la cirugía)⁴². El estudio encontró un rango para la mediana de

SG entre 51 y 156 meses, y una proporción de sujetos vivos al año, 2, 3 y 5 años de 80% a 100%, 76% a 96%, 59% a 96%, y 52% a 96%, respectivamente.

Según nuestro conocimiento, el registro ATIA constituye el único estudio monográfico diseñado para evaluar diversos desenlaces en pacientes tratados con el procedimiento de citorreducción peritoneal seguida de HIPEC peritoneal, en América Latina. Previamente, Ferreira et al. informaron los resultados de 26 pacientes de Brasil en los que se alcanzó un estado CC-0 y CC-1 en el 85,7%, con una morbilidad y mortalidad del 18% y 7%, respectivamente. En dicha serie, la única variable que se asoció con la toxicidad fue la duración del procedimiento (mayor a 10 horas)⁴⁴. Una serie de menores dimensiones, valoró el papel de la HIPEC en un pequeño grupo de pacientes con cáncer de ovario, estadios IIIB y IIIC, encontrando toxicidad extrema y un beneficio marginal⁴⁵.

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

La experiencia de grupos especializados y la selección de los pacientes basada en la biología del tumor, ha demostrado mejores tasas de supervivencia, llegando hasta un 57% a 3 años⁴⁶. Sugarbaker, pionero en el desarrollo e implementación de este procedimiento, sostiene que es el nuevo estándar de manejo en la carcinomatosis peritoneal en neoplasias apendiculares y en cáncer colorrectal⁴⁷.

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

Conclusiones

Los desenlaces evaluados para establecer la morbilidad y mortalidad de pacientes con neoplasias del peritoneo tratados con HIPEC, en la Fundación Santa Fe de Bogotá, son similares a los publicados previamente en series prospectivas a nivel internacional. Se trata de un procedimiento seguro y eficaz que es reproducible en nuestra institución.

Financiación

Este estudio se realizó gracias al apoyo del Grupo Colombiano para la Investigación Clínica y Molecular del Cáncer – ONCOLGroup y fue patrocinado en parte por la División Médica de la Fundación Santa Fe de Bogotá y por la Fundación para la Investigación Clínica y Molecular Aplicada del Cáncer – FICMAC.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen el soporte editorial suministrado por Juan Diego Santamaría.

Bibliografía

- Glockzin G, Schlitt HJ, Piso P. Peritoneal carcinomatosis: patients selection, perioperative complications and quality of life related to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *World J Surg Oncol*. 2009;7:5.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer*. 2000;88:358–63.
- Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, et al. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:41–9.
- Arch-Ferrer J, Barreto-Andrade JC, Takahashi, et al. Tratamiento quirúrgico del cáncer colorrectal, Experiencia de 10 años en el INCMNSZ. *Rev Gastroenterol Mex*. 2001;66:187–92.
- Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:727–31.
- Esquivel J, Elias D, Baratti D, et al. Consensus statement on the loco regional treatment of colorectal cancer with peritoneal dissemination. *J Surg Oncol*. 2008;98:263–7.
- Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, 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;21:3737–43.
- Yan TD, Edwards G, Alderman R, et al. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma—a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:515–25.
- Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer*. 2008;113:315–25.
- Hirose K, Katayama K, Iida A, et al. Efficacy of continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prophylaxis and treatment of peritoneal metastasis of advanced gastric cancer: evaluation by multivariate regression analysis. *Oncology*. 1999;57:106–14.
- Glehen O, Schreiber V, Cotte E, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis arising from gastric cancer. *Arch Surg*. 2004;139:20–6.
- Cheong JH, Shen JY, Song CS, et al. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:61–8.
- Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol*. 2004;22:3284–92.
- Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2003;21:4560–7.

15. Alexander R, Mavroukakis S, Libutti S, et al. Impact of tumor resection (Rxn) and intraperitoneal (IP) chemotherapy (CHRx) on health related quality of life (HRQL) in patients (Pts) with peritoneal surface malignancies (PSM). *Ann Surg Oncol*. 2004;11:S109.
16. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, et al. Long-term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:155-62.
17. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:1105-13.
18. McQuellon RP, Russell GB, Shen P, et al. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:125-33.
19. McQuellon RP, Danhauer SC, Campbell C, et al. Assessing depressive symptoms with the Center of Epidemiologic Studies Depression-Scale prior cytoreductive surgery + intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Psycho-Oncology*. 2009;18:542.
20. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, 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;15:2426-32.
21. Yonemura Y, Bandou E, Kawamura T, et al. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:602-6.
22. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, et al. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005;92:153-8.
23. Consultado el 26 de enero de 2011. Disponible en www.nice.org.uk
24. Yan TD, Welch L, Black D. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol*. 2007;18:827-34.
25. Esquivel J, Farinetti A, Sugarbaker PH. Elective surgery in recurrent colon cancer with peritoneal seeding: when to and when not to proceed. *Cancer Therapeutics*. 1998;1:321-5.
26. Sugarbaker PH. Technical, procedures. En: *Technical handbook for the integration of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical management of gastrointestinal and gynecologic malignancy*. 4th ed. Washington, D.C.: Washington Cancer Institute; 2006. p. 1-22.
27. Arias F, Otero J, Guerrero C, et al. Pseudomyxoma peritonei: first cases treated by radical cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Rev Col Cirug*. 2009;24:10-5.
28. Lanuke K, Mack LA, Temple WJ. A prospective evaluation of venous thromboembolism in patients undergoing cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Can J Surg*. 2009;52:18-22.
29. Sugarbaker PH, Alderman R, Edwards G, 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;13:635-44.
30. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei-a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:186-90.
31. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of venous thromboembolism: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest*. 2004;126:338s-400s.
32. Alcalay A, Wun T, Khatri V, et al. Venous thromboembolism in patients with colorectal cancer: incidence and effect on survival. *J Clin Oncol*. 2006;24:1112-8.
33. Mandalá M, Falanga A, Cremonesi M, et al. The extension of disease is associated to an increased risk of venous thromboembolism (VTE) in patients with gastrointestinal (GI) carcinoma. *Thromb Haemost*. 2006;95:752-4.
34. Sardi A, Francis J, Marshall M, et al. Prophylactic IVC filters in patients undergoing Cytoreductive and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). En: *7th International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy*. 2010. Poster 52.
35. Chua TC, Saxena A, Schellekens JF, et al. Morbidity and mortality outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy at a single tertiary institution: towards a new perspective of this treatment. *Ann Surg*. 2010;251:101-6.
36. Saxena A, Yan TD, Morris DL. A critical evaluation of risk factors for complications after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for colorectal peritoneal carcinomatosis. *World J Surg*. 2010;34:70-8.
37. Saxena A, Chua TC, Yan TD, et al. Postoperative pancreatic fistula after cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: incidence, risk factors, management, and clinical sequelae. *Ann Surg Oncol*. 2010;17:1302-10.
38. Kusamura S, Baratti D, Younan R, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2550-8.
39. Galani E, Marx GM, Steer CB, et al. Pseudomyxoma peritonei: the 'controversial' disease. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:413-8.
40. Moran BJ. Establishment of a peritoneal malignancy treatment centre in the United Kingdom. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:614-8.
41. Mohamed F, Moran BJ. Morbidity and mortality with cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy: the importance of a learning curve. *Cancer J*. 2009;15:196-9.
42. Yan TD, Black D, Savady R, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:484-92.
43. Gilly FN, Cotte E, Brigand C, et al. Quantitative prognostic indices in peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2006;32:597-601.
44. Ferreira FO, Aguiar JS, Rossi BM, et al. Cytoreductive Surgery and Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy in the Treatment of Peritoneal Dissemination of Neoplasias: Preliminary Results with Closed Perfusio Technique. *Appl Cancer Res*. 2005;25:82-9.
45. Gori J, Castaño R, Staringer JC, et al. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia en el cáncer de ovario/Intraperitoneal Hyperthermic Chemotherapy in ovarian cancer treatment. *Obstet Gynecol Latinoam*. 2003;61:3-11.
46. Chua T, Liauw W, Saxena A, et al. Evolution of locoregional treatment for peritoneal carcinomatosis: single-center experience of 308 procedures of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Am J Surg*. 2011;201:149-56.
47. Sugarbaker PH. Evolution of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis: are there treatment alternatives). *Am J Surg*. 2011;201:157-9.