



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

**Discurso de Investidura como Doctor
“Honoris Causa” por la Universitat de
València**

**“METÁSTASIS PERITONEAL DE
CÁNCER GASTROINTESTINAL:
BREVE HISTORIA”**

Paul H. Sugarbaker

Valencia, 27 de junio de 2014

**Discurso de Investidura
como Doctor “Honoris Causa”
por la Universitat de València**

**“METÁSTASIS PERITONEAL DE CÁNCER
GASTROINTESTINAL: BREVE
HISTORIA”**

Paul H. Sugarbaker
Valencia, 27 junio de 2014

2014

VNIVERSITAT
D VALÈNCIA

INTRODUCCIÓN

Hasta la década de los ochenta, la carcinomatosis derivada de la malignidad gastrointestinal era una condición letal. Los tratamientos dirigidos a la difusión peritoneal eran la mejor forma de asistencia, recurriéndose a la quimioterapia sistémica paliativa y a la cirugía paliativa en caso necesario. Ninguno de estos tratamientos resultó en modo alguno satisfactorio. No existían estrategias de tratamiento que permitieran la prolongación de la supervivencia o una posibilidad de curación. A lo largo de las tres últimas décadas se han sucedido los progresos en dos tratamientos innovadores. La supervivencia a largo plazo como resultado de la combinación de cirugía citorreductora (CRS) y quimioterapia perioperatoria hipertérmica (HIPEC) ha sido demostrada por instituciones de todo el mundo. El término “carcinomatosis” ha quedado en desuso, ya que implica aquella condición terminal que no puede ser beneficiada sustancialmente por tratamientos. Con mayor propiedad, dicha propagación del cáncer en el espacio peritoneal es hoy conocida como “metástasis peritoneal”. Hoy día esta es una condición tratable en pacientes con cáncer gastrointestinal debidamente seleccionados y el enfoque curativo es un objetivo en pacientes seleccionados. Exploramos en este trabajo las innovaciones que han conducido a este profundo cambio en las opciones de tratamiento de la metástasis peritoneal derivada del cáncer gastrointestinal. Señalaremos también las promete-

doras direcciones futuras que requieren de una inmediata exploración a fin de continuar la optimización de CRS e HIPEC para la metástasis peritoneal por cáncer gastrointestinal.

La cirugía citorreductora y la quimioterapia perioperatoria hipertérmica como tratamiento estándar actual

Una cuestión de profunda importancia a medida que se han realizado progresos en el desarrollo de tratamientos para la metástasis peritoneal es su nivel de aceptación corriente como medida estándar de atención por parte de la comunidad oncológica. Algunas revisiones recientes provenientes de importantes centros de excelencia oncológica darían como respuesta a esta pregunta un sí rotundo. Elias y sus colaboradores defienden que la combinación de CRS e HIPEC puede resultar en la curación de pacientes seleccionados. En la actualidad, ellos mismos están utilizando CRS e HIPEC para el tratamiento del pseudomixoma peritoneal, del mesotelioma peritoneal y de la metástasis peritoneal colorrectal con cierto alcance de la enfermedad en superficies peritoneales. Además, en un entorno limitado, este tratamiento combinado les ha resultado valioso para el cáncer gástrico y neuroendocrino, cuando se trata de prevenir o tratar la enfermedad limitada a las superficies peritoneales. También han informado de que ciertos tumores raros con propensión a la propagación peritoneal, aunque con una pequeña probabilidad de metástasis sistémica, deberían ser considerados para su tratamiento con CRS e HIPEC. Por último, también consideran valioso el CRS e HIPEC profilácticos en pacientes con enfermedad primaria y un alto riesgo de metástasis peritoneal. Los resultados con cirugía de revisión en pacientes seleccionados también pueden considerarse como una importante opción de tratamiento. Concluyen que un CRS con HIPEC completo es una “herramienta indispensable del arsenal del oncólogo” (1).

Un segundo prestigioso centro de tratamiento del cáncer donde se ha descrito recientemente la práctica actual es el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Kelly y Nash, analizando la literatura médica, han realizado un resumen de los resultados esperables para neoplasias mucinosas de apéndice, cáncer colorrectal, cáncer gástrico y mesotelioma peritoneal maligno difuso. Concluyen que se consigue la supervivencia a largo plazo en pacientes con neoplasia mucinosa de apéndice, justificando la morbilidad perioperatoria y posible mortalidad de este tratamiento tan agresivo. La citorreducción con quimioterapia perioperatoria es “actualmente la norma de atención estándar de esta enfermedad”. En el caso del cáncer colorrectal, concluyen que hay probabilidad de metástasis sistémica, por lo que CRS e HIPEC deberían combinarse rutinariamente con quimioterapia sistémica. Asimismo, se deberá ser cautos en el tratamiento de pacientes afectados de enfermedad peritoneal extensa. No obstante, con CRS e HIPEC se puede conseguir la supervivencia a largo plazo en casos de metástasis peritoneal de cáncer colorrectal. En cuanto al cáncer gástrico, Kelly y Nash citan los ocho ensayos aleatorios de evaluación de CRS e HIPEC o quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata (EPIC) para la prevención de la progresión de la metástasis peritoneal. Son también prometedores los resultados en el tratamiento de la metástasis peritoneal limitada en pacientes en los que está indicada la gastrectomía. Por último, al informar sobre ensayos prospectivos no aleatorios de CRS e HIPEC para el mesotelioma peritoneal maligno, los estudios observacionales muestran una tasa de supervivencia superior a la media, al compararla con controles históricos con morbilidad aceptable. En la actualidad, la terapia local agresiva está indicada para esta enfermedad. El tratamiento debe limitarse a pacientes con histología epitelioide, grado nuclear de 1 a 3 y ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos (2).

En la actualidad existen algunas instituciones que no reconocen los grandes beneficios que la aplicación experimentada y hábil de CRS e HIPEC tiene en el tratamiento de la metástasis peritoneal. En general, se trata de instituciones que no tienen experiencia en estas modalidades de tratamiento, que no han visto los beneficios que se pueden conseguir en este, por otra parte, grupo de pacientes de mal pronóstico y que no han estado dispuestas a invertir en los requisitos necesarios para embarcarse en esta estrategia de tratamiento. La Tabla 1 muestra las directrices nacionales de las múltiples naciones de todo el mundo que han incluido CRS e HIPEC como estándar de atención de neoplasias mucinosas de apéndice con diseminación peritoneal, mesotelioma epitelioide peritoneal y cáncer colorrectal con metástasis limitada de la superficie peritoneal. Como se muestra en la Tabla 1, estas directrices nacionales aparecieron primero en Francia (3), después en Holanda (4), Alemania (5), España (6) y Reino Unido (7).

En Estados Unidos, las directrices del National Comprehensive Cancer Network por el momento no han variado hacia una inclusión de CRS e HIPEC en el tratamiento de estas tres enfermedades. Sin embargo, casi todas las compañías aseguradoras de Estados Unidos, incluidas Medicare y Medicaid, autorizan estos tratamientos para sus pacientes asegurados. No hay duda de que CRS e HIPEC debe considerarse una opción de tratamiento en aquellas naciones donde se encuentren disponibles los tratamientos de cáncer más modernos.

Cambios conceptuales que han contribuido al progreso de la cirugía citoreductora y la quimioterapia perioperatoria

A lo largo de las tres últimas décadas ha habido avances oncológicos, fisiológicos y farmacológicos que han contribuido al progreso de los tratamientos combinados de CRS e HIPEC. No cabe duda de que el éxito inicial del tratamiento del pseudomixoma peritoneal fue una prueba de principio de que la combinación de cirugía citoreductora completa junto con la quimioterapia perioperatoria mediante lavado de las superficies peritoneales podría, en un grupo seleccionado de pacientes, resultar en la supervivencia a largo plazo e, incluso, la curación del cáncer. Dos observaciones en pacientes con neoplasias mucinosas de apéndice resultaron cruciales. En primer lugar, estos pacientes raramente desarrollan metástasis en ganglios linfáticos o en hígado (8). En segundo lugar, pese a la presencia de un gran volumen de mucinoma maligno infiltrándose en las superficies inferiores del diafragma, los omentos y el peritoneo pélvico, el intestino delgado no se encontraba afectado o no lo estaba hasta el punto de que la cirugía citoreductora con quimioterapia perioperatoria mediante lavado podía mantenerlo en un estado libre de enfermedad (9).

Un segundo cambio conceptual en el enfoque quirúrgico fue el desarrollo de cinco procedimientos de peritonectomía diferentes (10). La débil tracción del peritoneo parietal permite una exposición completa del peritoneo desde la pared abdominal anterior, los espacios subfrénicos izquierdo y derecho, la pelvis y la bolsa omental. Debido a que el peritoneo visceral se encuentra más estrechamente sujeto a las estructuras subyacentes como el estómago, el intestino delgado y el grueso, estos procedimientos peritoneales tenían que combinarse necesariamente con extirpaciones viscerales para conseguir una cirugía citorre-

ductora completa. Con el paso del tiempo, se vieron avances en el refinamiento de la metodología para la eliminación de los nódulos cancerosos, publicados por Bijelic y Sugarbaker (11).

Un tercer cambio conceptual implica el uso de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. Se describió farmacológicamente un nuevo concepto de espacio peritoneal a barrera plasmática, proporcionando la base para la administración de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. En el National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, EE.UU.) se desarrollaron los principios originales farmacológicos referentes al movimiento de grandes moléculas situadas en el interior mismo del espacio peritoneal, en un gran volumen de fluido fisiológico. Las primeras publicaciones de Flessner, Dedrick y Schultz, en laboratorio experimental, y de Meyers y Collins y Speyer et al., en clínica, sugerían la utilidad clínica de esta nueva ruta de administración de quimioterapia para el cáncer (12-14). Sugarbaker et al. (15, 16) describieron la importancia de la selección de medicamentos y la correcta dosimetría de quimioterapia intraperitoneal para medicamentos vesicantes, como la doxorubicina, o metabolizadores del hígado, como el 5-fluorouracilo. El papel del tamaño molecular en el mantenimiento de este espacio peritoneal hasta la barrera de plasma fue previamente descrito por Meyers y colaboradores (13).

Aunque ha habido pocos cambios en cuanto a los principios farmacológicos establecidos por estos primeros investigadores, en el curso de las últimas tres décadas se han hecho algunas precisiones sobre el uso de quimioterapia en el espacio peritoneal (17). En primer lugar, se aclaró que el alcance de la peritonectomía tenía poco que ver con la continua presencia del espacio peritoneal hasta la barrera de plasma. Vazquez et al. establecieron que el porcentaje de

peritoneo parietal eliminado tenía poco o ningún impacto en la farmacología de la quimioterapia intraperitoneal con 5-fluorouracilo (18). En segundo lugar, se demostró que el volumen de fluido intraperitoneal utilizado para diluir la solución de quimioterapia y que rellena el espacio peritoneal afectaba a la farmacología de instilación del medicamento intraperitoneal. Tanto Elias y Sideris como Sugarbaker et al. demostraron que el volumen de fluido intraperitoneal tenía impacto en la depuración de la quimioterapia en el cuerpo (19, 20). Si se controlaban tanto el volumen como la dosis de quimioterapia, era posible predecir la exposición sistémica, y los efectos intraperitoneales y sistémicos permanecían constantes de un paciente a otro.

Quizá el descubrimiento clínico más claramente demostrado para un tratamiento exitoso de la metástasis peritoneal es el absoluto requerimiento de que el espacio peritoneal quede completa y visiblemente libre de enfermedad para que la quimioterapia intraperitoneal pueda conducir a la supervivencia a largo plazo (21).

Los procedimientos de peritonectomía fueron inicialmente descritos por Sugarbaker en 1995 (10). Yonemura publicó junto a otros colegas procedimientos similares especialmente adaptados al tratamiento de la metástasis peritoneal de cáncer gástrico (22). Las extirpaciones viscerales extensivas, incluida la gastrectomía total, han permitido una extensión de la tecnología quirúrgica y una óptima citorreducción en un mayor número de pacientes de cáncer (23).

Los avances técnicos quirúrgicos asociados a la citorreducción completa con peritonectomía incluyen el uso de retractores autorretenibles y electrodos de electrocirugía de alto voltaje. Un avance reciente, del que aún no se ha lle-

gado a sus resultados completos es el revestimiento de superficies extensivas de tejido con agentes antiescleróticos. Se necesita también, en los centros de tratamiento, formación en la tecnología quirúrgica avanzada requerida para una completa cirugía citorreductora.

Quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (EPIC)

Los primeros informes acerca de grandes números de pacientes con malignidad colorrectal y de apéndice que mostraron beneficios a largo plazo atribuibles a la cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal perioperatoria fueron acerca de los regímenes en los que se utilizó EPIC (21). Los cambios más significativos en la historia natural de una malignidad en la superficie peritoneal como resultado de un tratamiento combinado parecen darse en las malignidades de la superficie peritoneal de menor agresividad, como el cáncer de apéndice (24). También Elías y Pocard señalan los beneficios de CRS con EPIC en pacientes con cáncer colorrectal (25).

EPIC sigue siendo en la actualidad el plan de tratamiento preferido para varios agentes quimioterapéuticos cuando la ruta intraperitoneal de administración es favorable. Son apropiados los medicamentos con un alto índice de extracción hepática del agente quimioterapéutico, de tal modo que una gran proporción del medicamento se neutraliza con un solo paso por el hígado. Entre estos agentes se incluyen el 5-fluorouracilo y la doxorrubicina (15, 26). Además, los taxanos, especialmente el paclitaxel, son apropiados para EPIC. Este fármaco no aumenta significativamente con el calor, funciona como fármaco de ciclo celular específico que debe ser utilizado a largo plazo, tolerándose mucho mejor desde la perspectiva de las náuseas y vómitos tras la adminis-

tración, siempre que se administre en dosis divididas en los cinco días posteriores a la operación. Este fármaco tiene un área inferior a la curva ratio 1000 y es retenido durante más tiempo en el espacio peritoneal (27). Hay investigadores clínicos recientes que están analizando la combinación de HIPEC y EPIC, ya que un plan de tratamiento perioperatorio de farmacología múltiple podría determinar la combinación óptima de estas estrategias de tratamiento (28).

Quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria hipertérmica (HIPEC)

Los esfuerzos innovadores iniciales con HIPEC fueron realizados por Spratt et al. en 1980 (29). Poco tiempo después, en 1988, Kojima y otros colegas de la Universidad de Tottori (Japón) aplicaron los tratamientos a pacientes con cáncer gástrico y siembra peritoneal (30). También deberían ser mencionados los informes de Fujimoto, de la Universidad de Chiba (Japón), y los de Yone-mura, de la Universidad de Kanazawa, (Japón) (31-34). Los estudios japoneses atendían a pacientes con cáncer gástrico con siembra peritoneal demostrada o cáncer gástrico con quimioterapia intraperitoneal adyuvante.

En un ensayo de la fase III se demostró que la combinación de cirugía citorreductora con HIPEC mejoraba la supervivencia de pacientes de cáncer de colon con siembra peritoneal (35). Asimismo, en un importante estudio multiinstitucional se documentó que aproximadamente un 25% de pacientes con cáncer de colon seguirían vivos con esta terapia combinada y libres de la enfermedad en cinco años (36). Todos los estudios de historia natural sugieren que la supervivencia media de estos pacientes estaría limitada a seis meses o menos (37-39).

Evolución de la aplicación útil de los indicadores de pronóstico en la selección de pacientes

Durante los primeros esfuerzos para el tratamiento de la carcinomatosis, se clasificaba a los pacientes en carcinomatosis presente frente a carcinomatosis ausente. En un grupo de pacientes con cáncer gastrointestinal y siembra peritoneal no se esperaba una supervivencia de más de tres años (37-39). Era evidente que no todos los pacientes con metástasis peritoneal eran iguales. Se describieron cuatro sistemas diferentes para cuantificar las metástasis peritoneales. Quizá el original fuese el “factor P”, empleado en la clasificación japonesa del cáncer gástrico. P1 (siembras de cáncer limitadas al estómago), P2 (siembras de cáncer limitadas al colon transversal) y P3 (siembras de cáncer localizadas a lo largo del espacio peritoneal) se conservan aún como cuantificación útil de la carcinomatosis gástrica (40). Para una cuantificación más precisa de la distribución y extensión de la metástasis peritoneal se utiliza el Índice de Cáncer Peritoneal. Este sistema de clasificación combina la distribución de la metástasis peritoneal con el tamaño de la lesión de los nódulos presentes en el abdomen y destaca especialmente la afección cancerosa del intestino delgado y su mesenterio. El Índice de Cáncer Peritoneal puede determinarse preoperatoriamente mediante un TAC, en el momento de la exploración del abdomen y la pelvis, y después de haber realizado la mayor parte de la citorreducción (41). Otras metodologías para la cuantificación de la propagación del cáncer peritoneal son el Gilly Staging System, de Lyon (Francia), y el índice de cáncer peritoneal simplificado utilizado en el Netherlands Cancer Institute (42, 35).

A medida que aparecían más publicaciones sobre la metástasis peritoneal, se hacía necesaria una forma de evaluar hasta qué punto era completa

la citorreducción. Se sugería que el nivel de compleción de la citorreducción varía en la medida en que también lo hacen el carácter de la malignidad y su respuesta a la quimioterapia neoadyuvante. Se presentó así un sistema de cuantificación del grado de compleción de la citorreducción (41).

Es obvio que para aquellos que llevan mucho tiempo trabajando en este campo las intervenciones tempranas en pacientes que no se han sometido con anterioridad a una intervención quirúrgica extensiva proporcionan los mejores resultados en términos de supervivencia y el índice más bajo de morbilidad y mortalidad. Hacía falta algún mecanismo para analizar el nivel alcanzado por las cirugías previas. La cuantificación de la cirugía previa fue presentada por Jacquet y colaboradores, demostrando un fuerte impacto a la hora de determinar la supervivencia de pacientes con malignidad de apéndice y de pacientes con cáncer de ovario (24, 41, 43).

Una ayuda fundamental para la evaluación del pronóstico en estos pacientes es el interés renovado por la histomorfología de la malignidad de la superficie peritoneal. El trabajo de Ronnett y colaboradores muestra claramente que el carácter invasivo de un proceso maligno, como se estima por la histología, tiene un profundo efecto sobre el éxito del tratamiento combinado (44). Ceruto et al. y Deraco et al. muestran un énfasis similar en los resultados del tratamiento combinado en pacientes con mesotelioma peritoneal (45, 46).

Hipertermia

En las dos últimas décadas, los tratamientos de quimioterapia perioperatoria han utilizado la hipertermia junto con la quimioterapia intraperitoneal

con beneficios supuestos. Se ha demostrado en modelos animales que la hipertermia aumenta la citotoxicidad de los medicamentos (47), la profundidad de penetración de la quimioterapia (48) y quizás, si se utiliza durante el tiempo suficiente y a temperaturas suficientemente altas, puede causar apoptosis por el propio calor. Un solo informe de Yonemura y colegas apunta a que la quimioterapia intraperitoneal con calor es más efectiva que la quimioterapia intraperitoneal a temperatura corporal (49). No han salido a la luz otros estudios que confirmen los beneficios de la hipertermia. Por otra parte, algunos estudios muestran que el EPIC es equivalente a HIPEC en cuanto a mantener una respuesta quirúrgica completa y mejorar la supervivencia a largo plazo (50). Sin duda, un paciente que haya sido sometido a largas horas de cirugía exponiendo ampliamente el abdomen y la pelvis tiende con frecuencia a sufrir una hipotermia de moderada a profunda. Los 90 minutos de lavado hipertérmico del espacio peritoneal devuelven a estos pacientes a una condición fisiológica óptima. En este aspecto, la hipertermia es una parte fundamental del tratamiento perioperatorio del cáncer.

Centros de tratamiento de la malignidad de la superficie peritoneal

Es mérito de Heald y Moran dejar patente la importancia de disponer en el Reino Unido de un centro de tratamiento para pacientes con pseudomixioma peritoneal. En 1988 se convirtió en realidad. Moran y sus colaboradores han hecho grandes aportaciones a la calidad asistencial de pacientes de malignidad de apéndice en el Reino Unido. En 2002 se creó un segundo centro bajo la dirección de Sarah O' Dwyer y otros colaboradores en Manchester, Reino Unido. En otros puntos de Europa han ido surgiendo centros dedicados al tratamiento.

En la Tabla 2 se muestra un resumen de la evolución de los tratamientos de la metástasis peritoneal. Se están haciendo actualmente más esfuerzos para progresar en estos desarrollos y mejorar los resultados de pacientes afectados por malignidad en la superficie peritoneal. Ha quedado demostrado que el tratamiento temprano de un residuo mínimo de la enfermedad es óptimo para estos pacientes. No hay duda de que la política de mirar y esperar, por lo que respecta a pacientes con síntomas de malignidad de la superficie peritoneal, y su desvío a un centro oncológico ya no es aceptable. Por otra parte, los tratamientos perioperatorios son ya muchos y variados. El tratamiento bidireccional se está convirtiendo en un estándar asistencial. Como ya indicaran van Speeten y sus colaboradores, algunos agentes de quimioterapia son más apropiados para su uso intravenoso con sistema de calor en la cavidad peritoneal (52). A otros lo que les confiere mayor valor es su gran tamaño molecular y el aumento de calor utilizado como parte del régimen HIPEC.

Ahora se están explorando los taxanos intraperitoneales a largo plazo para el cáncer gástrico, especialmente en Japón. El alto índice de respuesta a la quimioterapia sistémica combinada con la intravenosa, según informa Yonemura, supone una fascinante nueva dirección a seguir con un grupo de pacientes con pronóstico muy malo (53). Kitayama también siguió empleando quimioterapias adyuvantes en pacientes con siembra peritoneal utilizando una combinación de quimioterapia por puerto intraperitoneal y agentes sistémicos que ha de ser explorada en detalle (54).

Finalmente, para permitir que los tratamientos se extiendan más allá del quirófano, ha surgido un nuevo interés en el uso de agentes antiscleróticos para disminuir las adherencias postoperatoriamente. Ahora se encuentran dis-

ponibles numerosos agentes, entre los que se incluyen la metilcelulosa, polilactidas, aerosoles de polietilenglicol e irrigaciones postoperatorias de 5-fluorouracilo. Se necesitan estudios continuados para el mantenimiento de la integridad de la cavidad peritoneal.

Referencias

1. Elias D, Goere D, Dumont F, Honore C, Dartigues P, Stoclin A, Malka D, Boige V, Ducreux M. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. **Eur J Cancer** 2014;50:332-340.
2. Kelly KJ, Nash GM. Peritoneal debulking/intraperitoneal chemotherapy – non-sarcoma. **J Surg Oncol** 2014;109:14-22.
3. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch P, Francois Y, Peyrat P, Panteix G, Vignal J, Gilly FN. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. **J Clin Oncol** 2003;21:799-806.
4. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Sloothen GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FA. 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;21:3737-3743.
5. Hypertherme intraperitoneale Chemotherapie (HIPEC) in Kombination mit Peritonektomie und ggf. mit Multiviszeralresektion, ZE2007-4, Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus gGmbH, 2013.

6. Losa F, Barrios P, Salazar R, Torres-Melero J, Benavides M, Massuti T, Ramos I, Aranda E. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. **Clin Transl Oncol** 2014;16:128-140.
7. NHS Commissioning Board. Clinical Commissioning Policy for Cytoreductive Surgery with Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy for Peritoneal Carcinomatosis. NHSCB/A08/P/a April 2013. <http://www.england.nhs.uk/wp-content/uploads/2013/09/a08-p-a.pdf>.
8. Gonzalez-Moreno S, Brun E, Sugarbaker PH. Lymph node metastases in epithelial malignancies of the appendix with peritoneal dissemination does not reduce survival in patients treated by cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg Oncol** 2005;12:72-80.
9. Carmignani P, Sugarbaker TA, Bromley CM, Sugarbaker PH. Intraperitoneal cancer dissemination: Mechanisms of the patterns of spread. **Cancer Metastasis Rev** 2003;22(4):465-472.
10. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. **Ann Surg** 1995;221:29-42.
11. Bijelic L, Sugarbaker PH. Cytoreduction of the small bowel surfaces. **J Surg Oncol** 2008;97(2):176-179.
12. Flessner MF, Dedrick RL, Schultz JS. Exchange of macromolecules between peritoneal cavity and plasma. **Am J Physiol** 1985;248(1 Pt 2):H15-25.

13. Myers CE, Collins JM. Pharmacology of intraperitoneal chemotherapy. **Cancer Invest** 1983;1(5):395-407.
14. Speyer JL, Sugarbaker PH, Collins JM, Dedrick RL, Klecker RW Jr, Meyers CE. Portal levels and hepatic clearance of 5-fluorouracil after intraperitoneal administration in humans. **Cancer Res** 1981;41:1916-1922.
15. Sugarbaker PH, Graves T, DeBruijn EA, Cunliffe WJ, Mullins RE, Hull WE, Oliff L, Schlag P. Rationale for early postoperative intraperitoneal chemotherapy (EPIC) in patients with advanced gastrointestinal cancer. **Cancer Res** 1990;50:5790-5794.
16. Sugarbaker PH. Early postoperative intraperitoneal adriamycin as an adjuvant treatment for advanced gastric cancer with lymph node or serosal invasion. (In) Sugarbaker PH (ed); **Management of Gastric Cancer**. Kluwer: Boston pp 277-284, 1991.
17. Sugarbaker PH, Mora JT, Carmignani P, Stuart OA, Yoo D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. **Oncologist** 2005;10(2):112-122.
18. De Lima Vazquez V, Stuart OA, Sugarbaker PH. Extent of a parietal peritonectomy does not change intraperitoneal chemotherapy pharmacokinetics. **Cancer Chemother Pharmacol** 2003;52(2):108-112.
19. Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. **Surg Oncol Clin N Am** 2003;12(3):755-769.

20. Sugarbaker PH, Stuart OA, Carmignani CP. Pharmacokinetic changes induced by the volume of chemotherapy solution in patients treated with hyperthermic intraperitoneal mitomycin C. **Cancer Chemother Pharmacol** 2006;57(5):703-708.
21. Sugarbaker PH, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. **Ann Surg**, 1995;221(2):124-132.
22. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Fujita H, Bando E, Taniguchi K, Nishimura G, Miwa K, Ohyama S, Sugiyama K, Sasaki T, Endo Y. Peritonectomy as a treatment modality for patients with peritoneal dissemination from gastric cancer. (In) Nakajima T, Yamaguchi T (Eds). **Multimodality Therapy for Gastric Cancer**. Springer-Verlag, Tokyo, 1999.
23. Sugarbaker PH. Cytoreduction including total gastrectomy for pseudomyxoma peritonei. **Br J Surg**, 2002;89(2):208-212.
24. Sugarbaker PH. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. **Ann Surg Oncol**, 1999;6(8):727-731.
25. Elias DM, Pocard M. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. **Surg Oncol Clin N Am** 2003;12(3):543-59
26. Sugarbaker PH. Intraperitoneal doxorubicin: Rationale, pharmacokinetic studies and clinical results. (In) Pache M (ed); **Doxorubicin: Biosynthe-**

sis, Clinical Uses and Clinical Results. Nova Science Publishers: New York, 2014, pp 1-20.

27. Mohamed F, Sugarbaker PH. Intraperitoneal taxanes. **Surg Oncol Clin N Am** 2003;12:825-833.
28. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. **Eur J Surg Oncol** 2006;32(6):661-5.
29. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. **Cancer Res** 1980;40(2):256-260.
30. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. **Cancer** 1988;61(2):232-237.
31. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, Kiuchi S, Okui K, Miyoshi T, Arimizu N, Takamizawa H. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. **Ann Surg** 1988;208(1):36-41.
32. Fujimoto S, Takahashi M, Mutou T, Kobayashi K, Toyosawa T. Successful intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion for the prevention of post-operative peritoneal recurrence in patients with advanced gastric carcinoma. **Cancer** 1999;85(3):529-534.

33. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, Kosaka T, Yamaguchi A, Miwa K, Miyazaki I. Hyperthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. **World J Surg** 1991;15(4):530-535.
34. Fujimura T, Yonemura Y, Muraoka K, Takamura H, Hirono Y, Sahara H, Ninomiya I, Matsumoto H, Tsugawa K, Nishimura G, Sugiyama K, Miwa K, Miyazaki I. Continuous hyperthermic peritoneal perfusion for the prevention of peritoneal recurrence of gastric cancer: randomized controlled study. **World J Surg** 1994;18(1):150-155.
35. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, van Slooten GW, van Tinteren H, Boot H, Zoetmulder FAN. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. **J Clin Oncol** 2003;21(20):3737-3743.
36. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, Yonemura Y, Cavaliere F, Quenet F, Gutman M, Tentes AA, Lorimier G, Bernard JL, Bereder JM, Porcheron J, Gomez-Portilla A, Shen P, Deraco M, Rat P. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: A multi-institutional study. **J Clin Oncol**, 2004;22(16):3284-3292.
37. Chu DZ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecologic malignancy. A prospective study of prognostic factors. **Cancer** 1989;63(2):364-367.

38. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivoire M, Baulieux J, Fontaumard E, Brachet A, Caillot JL, Faure JL, Porcheron J, Peix JL, Francois Y, Vignal J, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. **Cancer** 2000;88(2):358-363.
39. Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. **Br J Surg** 2002;89(12):1545-1550.
40. Japanese Research Society for Gastric Cancer. **Japanese Classification of Gastric Carcinoma**. First Edition. Tokyo: Kanehara & Co., Ltd., 1995.
41. Jacquet P, Sugarbaker PH. Current methodologies for clinical assessment of patients with peritoneal carcinomatosis. **J Exp Clin Cancer Res**, 1996;15(1):49-58.
42. Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis, and peritoneal mesothelioma. **Surg Oncol Clin N Am** 2003;12(3):649-671.
43. Look M, Chang D, Sugarbaker PH. Long-term results of cytoreductive surgery for advanced and recurrent epithelial ovarian cancers and papillary serous carcinoma of the peritoneum. **Int J Gynecol Cancer**, 14(1):35-41, 2004.
44. Ronnett BM, Shmookler BM, Sugarbaker PH, Kurman RJ. Pseudomyxoma peritonei: New concepts in diagnosis, origin, nomenclature, relationship to

mucinous borderline (low malignant potential) tumors of the ovary. In: Fechner RE, Rosen PP, eds. **Anatomic Pathology**, ASCP Press: Chicago pp 197-226, 1997

45. Cerruto CA, Brun EA, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic significance of histomorphologic parameters in diffuse malignant peritoneal mesothelioma. **Arch Pathol Lab Med** 2006;130:1654-1661.
46. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R, Salvatore A, Cabras AD, Kusamura S. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. **Ann Surg Oncol** 2006;13(2):229-237. Epub 2006 Jan 18.
47. Urano M, Kuroda M, Nishimura Y. For the clinical application of thermochemotherapy given at mild temperatures. **Int J Hyperthermia** 1999;15(2):79-107.
48. Jacquet P, Averbach A, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Hyperthermic intraperitoneal doxorubicin: pharmacokinetics, metabolism, and tissue distribution in a rat model. **Cancer Chemother Pharmacol** 1998;41:147-154.
49. Yonemura Y, de Aretxabala X, Fujimura T, Fushida S, Katayama K, Bandou E, Sugiyama K, Kawamura T, Kinoshita K, Endou Y, Sasaki T. Intraoperative chemohyperthermic peritoneal perfusion as an adjuvant to gastric cancer: final results of a randomized controlled study. **Hepatogastroenterology** 2001;48:1776-1782.

50. Sørensen O, Flatmark K, Reed W, Wiig JN, Dueland S, Giercksky KE, Larsen SG. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intra-peritoneal chemotherapy techniques in Pseudomyxoma peritonei. **Eur J Surg Oncol** 2012;38:969-976.
51. Sugarbaker PH. Management of peritoneal surface malignancy: A short history. **Recent Results Cancer Res** 2007;169:1-9.
52. Van der Speeten K, Stuart OA, Sugarbaker PH. Pharmacology of peri-operative cancer chemotherapy. (In) Sugarbaker PH (Ed). **Cytoreductive Surgery & Perioperative Chemotherapy for Peritoneal Surface Malignancy. Textbook and Video Atlas**. Cine-Med Publishing: Woodbury, CT, 2012, pp 159-182.
53. Yonemura Y, Bandou E, Sawa T, Yoshimitsu Y, Endou Y, Sasaki T, Sugarbaker PH. Neoadjuvant treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. **Eur J Surg Oncol** 2006;32(6):661-665.
54. Kitayama J, Ishigami H, Yamaguchi H, Yamashita H, Emoto S, Kaisaki S, Watanabe T. Salvage gastrectomy after intravenous and intraperitoneal paclitaxel (PTX) administration with oral S-1 for peritoneal dissemination of advanced gastric cancer with malignant ascites. **Ann Surg Oncol** 2014;21(2):539-546.
55. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. **Cancer Res** 1984;44(5):1840-1842.

56. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, Wesley R, Barofsky I, Meyers CE. Prospective randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. **Surgery**, 1985;98:414-421.
57. Yonemura Y, Fujimura T, Nishimura G, Falla R, Sawa T, Katayama K, Tsugawa K, Fushida S, Miyazaki I, Tanaka M, Endou Y, Sasaki T. Effects of intraoperative chemohyperthermia in patients with gastric cancer with peritoneal dissemination. **Surgery** 1996;119(4):437-44.
58. Yu W, Whang I, Chung HY, Averbach A, Sugarbaker PH. Indications for early postoperative intraperitoneal chemotherapy of advanced gastric cancer: Results of a prospective randomized trial. **World J Surg**, 2001;25(8):985-990.
59. Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. **Surg Oncol Clin N Am** 2003 Jul;12(3):585-603.
60. Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis: A comparison of concomitant versus delayed management. **Dis Colon Rectum** 2000;43:1341-1348.
61. Elias D, Goéré D, Di Pietrantonio D, Boige V, Malka D, Kohneh-Shahri N, Dromain C, Ducreux M. Results of systematic second-look surgery in patients at high risk of developing colorectal peritoneal carcinomatosis. **Ann Surg** 2008;247(3):445-450.

62. Elias D, Gilly F, Glehen O. Carcinomes péritoneaux d'origine digestive et primitive. **Monographies de l'Association Française de Chirurgie**. France: Walters Kluwer, 2008.

Tabla 1. Países cuyas directrices de tratamiento aprueban la cirugía citorreducora y la quimioterapia perioperatoria hipertérmica como estándar de asistencia para pacientes seleccionados en instituciones experimentadas. La aprobación afecta a casos de neoplasia de apéndice, mesotelioma epitelial peritoneal y cáncer colorrectal con metástasis peritoneal limitada.

País	Año de aprobación	Referencia
Francia	2003	3
Holanda	2003	4
Alemania	2010	5
España	2012	6
Reino Unido	2013	7

Tabla 2. Evolución de los tratamientos de la carcinomatosis peritoneal de cáncer gastrointestinal.

Autores	Año	Hecho	Referencia
Spratt et al.	1980	Sugieren un sistema de perfusión peritoneal hipertérmica con la administración de quimioterapia intraperitoneal. Universidad de Louisville, Kentucky.	9
Speyer et al.	1981	Farmacología de intraperitoneal 5-fluorouracilo en humanos. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.	14

Koga et al.	1984	Estudio experimental con perfusión peritoneal hipertérmica profiláctica con mitomicina C. Se obtiene una prolongación de la supervivencia significativa al combinar la hipertermia a 41 con mitomicina C. Universidad de Tottori, Japón.	55
Flessner et al.	1984	Estudios farmacocinéticos establecen la barrera de plasma peritoneal. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.	12
Sugarbaker et al.	1985	Estudios aleatorios controlados de 5- fluoracilo intravenoso frente a intraperitoneal documentan una disminución de la incidencia de carcinomatosis peritoneal en pacientes con cáncer de colon. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.	56
Koga et al.	1988	Primer estudio de perfusión peritoneal hipertérmica intraoperatoria adyuvante con mitomicina C en cáncer gástrico. Universidad de Tottori, Japón.	30

Fujimoto et al.	1988	Uso de perfusión peritoneal hipertérmica intraoperatoria con mitomicina C combinada con cirugía extendida en pacientes con cáncer gástrico y carcinomatosis peritoneal establecida. Después del tratamiento, el 12.8% sobrevivió 1 año, en comparación con el 0% después de someterse únicamente a cirugía. Universidad de Chiba, Japón.	31
Sugarbaker	1989	Prueba de mitomicina C y 5- fluorouracil intraperitoneal postoperatorio en el tratamiento de la carcinomatosis. Washington Hospital Center, Washington, DC.	21
Sugarbaker	1995	Procedimientos de peritonectomía. Washington Hospital Center, Washington, DC.	10
Yonemura et al.	1996	Sugieren la expansión de la cavidad peritoneal para la optimización de la administración de quimioterapia intraperitoneal hipertérmica intraoperatoria en pacientes con cáncer gástrico. Universidad de Kanazawa, Japón.	57
Sugarbaker y Jacquet	1996	Publicación de metodologías mediante las cuales cuantificar la metástasis peritoneal y su tratamiento.	41

Yu et al.	1998	Resultados positivos de estudio aleatorio sobre quimioterapia intraperitoneal postoperatoria adyuvante temprana para cáncer gástrico. Universidad Nacional de Kyungpook, Taegu, Corea.	58
Moran	1998	Se designa centro de tratamiento del pseudomixoma peritoneal en el Reino Unido. North Hampshire Hospital, Basingstoke, Inglaterra.	59
Urano et al.	1999	Definición en vivo de parámetros quimiohipertérmicos. Memorial Sloan- Kettering, New York.	47
Pestieau y Sugarbaker	2000	Beneficios de la cirugía citorrreductora y quimioterapia perioperatoria en el tratamiento de cáncer colorrectal primario con metástasis peritoneal sincrónica.	60
Verwaal et al.	2002	Ensayo prospectivo aleatorio que demuestra la superioridad de CRS completa e HIPEC para la carcinomatosis de cáncer de colon. Instituto del Cáncer de los Países Bajos, Amsterdam.	35
Glehen et al.	2004	Estudio multiinstitucional de 28 instituciones que describe los beneficios de CRS y la quimioterapia perioperatoria utilizando indicadores de pronóstico.	36

Verwaal y Zoetmulder	2004	Las directrices holandesas declaran CRS e HIPEC estándar de atención para la metástasis peritoneal de cáncer colorrectal.	4
Elias et al.	2008	Segunda revisión sistemática para pacientes con alto riesgo de recurrencia.	61
Elias, Gilly y Glehen	2008	La Asociación de Cirujanos Franceses publica una monografía describiendo los resultados de CRS y quimioterapia perioperatoria para el cáncer de apéndice, colorrectal, gástrico, del intestino delgado y de ovario, además del mesotelioma peritoneal.	62
Elias, Gilly y Glehen	2009	Las directrices francesas declaran CRS e HIPEC estándar de atención para la metástasis peritoneal de cáncer colorrectal.	3
Piso et al.	2013	Las directrices alemanas declaran CRS e HIPEC estándar de atención para la metástasis peritoneal de cáncer colorrectal.	5
Moran y O'Dwyer	2013	Las directrices del Reino Unido declaran CRS e HIPEC estándar de atención para la metástasis peritoneal de cáncer colorrectal.	7



VNIVERSITAT E VALÈNCIA