



# VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

Discurs d'Investidura com a Doctor "Honoris  
Causa" per la Universitat de València

"METÀSTASI PERITONEAL DE CÀNCER  
GASTROINTESTINAL: BREU HISTÒRIA"

Paul H. Sugarbaker

València, 27 de juny de 2014

**Discurs d'Investidura**  
**com a Doctor "Honoris Causa"**  
**per la Universitat de València**

**"METÀSTASI PERITONEAL DE CÀNCER  
GASTROINTESTINAL: BREU  
HISTÒRIA"**

**Paul H. Sugarbaker**  
València, 27 juny de 2014

2014

VNIVERSITAT  
D VALÈNCIA

## INTRODUCCIÓ

Fins a la dècada dels vuitanta, la carcinomatosi derivada de la malignitat gastrointestinal era una condició letal. Els tractaments dirigits a la difusió peritoneal eren la millor assistència i es recorria a la quimioteràpia sistèmica pal·liativa i a la cirurgia pal·liativa si calia. Cap d'aquests tractaments va resultar satisfactori. No hi havia estratègies de tractament que permeteren la prolongació de la supervivència o una possibilitat de curació. Durant les tres últimes dècades s'han succeït els progressos en dos tractaments innovadors. La supervivència a llarg termini com a resultat de la combinació de cirurgia citoreductora (CRS) i quimioteràpia perioperatòria hipertèrmica (HIPEC) ha estat demostrada per institucions de tot el món. El terme "carcinomatosi" ha quedat en desús, ja que implica una condició terminal que no pot ser beneficiada substancialment per tractaments. Amb més propietat, aquesta propagació del càncer a l'espai peritoneal és avui coneguda com a "metàstasi peritoneal". Avui aquesta és una condició tractable en pacients amb càncer gastrointestinal degudament seleccionats i l'enfocament curatiu és un objectiu en pacients seleccionats. En aquest treball explorem les innovacions que han portat a aquest profund canvi en les opcions de tractament de la metàstasi peritoneal derivada del càncer gastrointestinal. Assenyalarem també les prometedores direccions futures que requereixen una exploració immediata per a continuar l'optimització de CRS i HIPEC per a la metàstasi peritoneal per càncer gastrointestinal.

## **La cirurgia citoreductora i la quimioteràpia perioperatòria hipertèrmica com a tractament estàndard actual**

Una qüestió que ha adquirit gran importància a mesura que s'han fet progressos en el desenvolupament de tractaments per a la metàstasi peritoneal és el seu nivell d'acceptació corrent com a mesura estàndard d'atenció per part de la comunitat oncològica. Algunes revisions recents, provinents d'importants centres d'excel·lència oncològica, donarien com a resposta a aquesta pregunta un sí rotund. Elias i els seus col·laboradors defensen que la combinació de CRS i HIPEC pot portar a la curació de pacients seleccionats. En l'actualitat, ells mateixos utilitzen CRS i HIPEC per al tractament del pseudomixoma peritoneal, del mesotelioma peritoneal i de la metàstasi peritoneal colorectal amb cert abast de la malaltia en superfícies peritoneals. A més, en un entorn limitat, aquest tractament combinat els ha resultat valuós per al càncer gàstric i neuroendocrí, quan es tracta de prevenir o tractar la malaltia limitada a les superfícies peritoneals. També han informat que certs tumors rars amb propensió a la propagació peritoneal, si bé amb una petita probabilitat de metàstasi sistèmica, haurien de ser considerats per a ser tractats amb CRS i HIPEC. Finalment, també consideren valuós el CRS i HIPEC profilàctics en pacients amb malaltia primària i un alt risc de metàstasi peritoneal. Els resultats amb cirurgia de revisió en pacients seleccionats també es poden considerar una important opció de tractament. Conclouen que un CRS amb HIPEC complet és una “eina indispensable de l'arsenal de l'oncòleg” (1).

Un segon prestigiós centre de tractament del càncer on s'ha descrit recentment la pràctica actual és el Memorial Sloan-Kettering Cancer Center. Kelly i Nash, analitzant la literatura mèdica, han realitzat un sumari dels resultats

esperables per neoplàsies mucinoses d'apèndix, càncer colorectal, càncer gàstric i mesotelioma peritoneal maligne difús. Conclouen que s'aconsegueix la supervivència a llarg termini en pacients amb neoplàsia mucinosa d'apèndix, i justifiquen la morbiditat perioperatòria i la possible mortalitat d'aquest tractament tan agressiu. La citoreducció amb quimioteràpia perioperatòria és "actualment la norma d'atenció estàndard d'aquesta malaltia". En el cas del càncer colorectal, conclouen que hi ha probabilitat de metàstasi sistèmica, per tant CRS i HIPEC s'haurien de combinar rutinàriament amb quimioteràpia sistèmica. Així mateix, caldrà ser cauts en el tractament de pacients afectats de malaltia peritoneal extensa. Malgrat això, amb CRS i HIPEC es pot aconseguir la supervivència a llarg termini en casos de metàstasi peritoneal de càncer colorectal. Quant al càncer gàstric, Kelly i Nash citen els vuit assajos aleatoris d'avaluació de CRS i HIPEC o quimioteràpia intraperitoneal postoperatòria immediata (EPIC) per a la prevenció de la progressió de la metàstasi peritoneal. També són prometedors els resultats en el tractament de la metàstasi peritoneal limitada en pacients en els quals està indicada la gastrectomia. Finalment, en informar sobre assajos prospectius no aleatoris de CRS i HIPEC per al mesotelioma peritoneal maligne, els estudis observacionals mostren una taxa de supervivència superior a la mitjana, si es compara amb controls històrics amb morbimortalitat acceptable. En l'actualitat, la teràpia local agressiva està indicada per a aquesta malaltia. El tractament s'ha de limitar a pacients amb histologia epitelioides, grau nuclear d'1 a 3 i absència de metàstasi en els ganglis limfàtics (2).

En l'actualitat hi ha algunes institucions que no reconeixen els grans beneficis que l'aplicació experimentada i hàbil de CRS i HIPEC té en el tractament de la metàstasi peritoneal. En general, es tracta d'institucions que no tenen experiència en aquestes modalitats de tractament, que no han vist els

beneficis que es poden aconseguir en aquest grup de pacients de mal pronòstic i que no han estat disposades a invertir en els requisits necessaris per a embarcar-se en aquesta estratègia de tractament. La taula 1 mostra les directrius de diversos països del món que han inclòs CRS i HIPEC com a estàndard d'atenció de neoplàsies mucinoses d'apèndix amb disseminació peritoneal, mesotelioma epitelioides peritoneal i càncer colorectal amb metàstasi limitada de la superfície peritoneal. Com es mostra en la taula 1, aquestes directrius nacionals es van implantar de primer a França (3), després a Holanda (4), Alemanya (5), Espanya (6) i el Regne Unit (7).

Als Estats Units, les directrius del National Comprehensive Cancer Network de moment no han inclòs CRS i HIPEC en el tractament d'aquestes tres malalties. Tanmateix, quasi totes les companyies asseguradores dels Estats Units, entre d'altres Medicare i Medicaid, autoritzen aquests tractaments per als seus pacients assegurats. No hi ha dubte que CRS i HIPEC s'ha de considerar una opció de tractament en aquells països on hi ha disponibles els tractaments de càncer més moderns.

### **Canvis conceptuals que han contribuït al progrés de la cirurgia citoreductora i la quimioteràpia perioperatòria**

Al llarg de les tres últimes dècades hi ha hagut avanços oncològics, fisiològics i farmacològics que han contribuït al progrés dels tractaments combinats de CRS i HIPEC. No hi ha dubte que l'èxit inicial del tractament del pseudomixoma peritoneal va ser una prova de principi que la combinació de cirurgia citoreductora completa, junt amb la quimioteràpia perioperatòria mitjançant rentada de les superfícies peritoneals, podria conduir, en un grup se-

leccionat de pacients, a la supervivència a llarg termini i, fins i tot, la curació del càncer. Dues observacions en pacients amb neoplàsies mucinoses d'apèndix hi van ser crucials. En primer lloc, aquests pacients rarament desenvolupen metàstasi en ganglis limfàtics o al fetge (8). En segon lloc, malgrat la presència d'un gran volum de mucinoma maligne infiltrant-se en les superfícies inferiors del diafragma, els oments i el peritoneu pelvià, l'intestí prim no se'n veia afectat o no ho estava fins al punt que la cirurgia citoreductora amb quimioteràpia perioperatòria mitjançant rentada podia mantenir-lo en un estat lliure de malaltia (9).

Un segon canvi conceptual en l'enfocament quirúrgic va ser el desenvolupament de cinc procediments de peritonectomia diferents (10). La dèbil tracció del peritoneu parietal permet una exposició completa del peritoneu des de la paret abdominal anterior, els espais subfrènics esquerre i dret, la pelvis i la bossa omental. Atès que el peritoneu visceral està més estretament subjecte a les estructures subjacents com l'estómac, l'intestí prim i el gros, aquests procediments peritoneals s'havien de combinar necessàriament amb extirpacions visceralment per aconseguir una cirurgia citoreductora completa. Amb el pas del temps, es van fer avanços en el refinament de la metodologia per a l'eliminació dels nòduls cancerosos, publicats per Bijelic i Sugarbaker (11).

Un tercer canvi conceptual implica l'ús de quimioteràpia intraperitoneal perioperatòria. Es va descriure farmacològicament un nou concepte d'espai peritoneal a barrera plasmàtica, que proporciona la base per a l'administració de quimioteràpia intraperitoneal perioperatòria. Al National Institutes of Health (Bethesda, Maryland, EUA) es van desenvolupar els principis originals farmacològics referents al moviment de grans molècules situades a l'interior mateix

de l'espai peritoneal, en un gran volum de fluid fisiològic. Les primeres publicacions de Flessner, Dedrick i Schultz, en laboratori experimental, i de Meyers i Collins i Speyer *et al.*, en clínica, suggerien la utilitat clínica d'aquesta nova ruta d'administració de quimioteràpia per al càncer (12-14). Sugarbaker *et al.* (15, 16) van descriure la importància de la selecció de medicaments i la correcta dosimetria de quimioteràpia intraperitoneal per a medicaments vesicans, com la doxorubicina, o metabolitzadors del fetge, com el 5-fluorouracil. El paper de la mida molecular en el manteniment d'aquest espai peritoneal fins a la barrera de plasma va ser prèviament descrit per Meyers i col·laboradors (13).

Tot i que hi ha hagut pocs canvis quant als principis farmacològics establerts per aquests primers investigadors, durant les últimes tres dècades s'han fet algunes precisions sobre l'ús de quimioteràpia en l'espai peritoneal (17). En primer lloc, es va aclarir que l'abast de la peritonectomia tenia poc a veure amb la contínua presència de l'espai peritoneal fins a la barrera de plasma. Vázquez *et al.* van establir que el percentatge de peritoneu parietal eliminat tenia poc o gens d'impacte en la farmacologia de la quimioteràpia intraperitoneal amb 5-fluorouracil (18). En segon lloc, es va demostrar que el volum de fluid intraperitoneal utilitzat per a diluir la solució de quimioteràpia i que ompli l'espai peritoneal afectava la farmacologia d'instil·lació del medicament intraperitoneal. Tant Elias i Sideris com Sugarbaker *et al.* van demostrar que el volum de fluid intraperitoneal tenia impacte en la depuració de la quimioteràpia en el cos (19, 20). Si es controlaven el volum i la dosi de quimioteràpia era possible predir l'exposició sistèmica, i els efectes intraperitoneals i sistèmics es mantenien constants d'un pacient a l'altre.



Potser el descobriment clínic més clarament demostrat per a un tractament amb èxit de la metastasi peritoneal és l'absolut requeriment que l'espai peritoneal quede completament i visiblement lliure de malaltia perquè la quimioteràpia intraperitoneal pugui portar a la supervivència a llarg termini (21).

Els procediments de peritonectomia van ser inicialment descrits per Sugraker l'any 1995 (10). Yonemura va publicar amb altres col·legues procediments semblants especialment adaptats al tractament de la metastasi peritoneal de càncer gàstric (22). Les extirpacions viscerals extensives, incloent-hi la gastrectomia total, han permès una extensió de la tecnologia quirúrgica i una òptima citoreducció en un nombre més gran de pacients de càncer (23).

Els avanços tècnics quirúrgics associats a la citoreducció completa amb peritonectomia inclouen l'ús de retractors autoretenibles i elèctrodes d'electrocirurgia d'alt voltatge. Un avanç recent, en què no s'ha arribat encara a resultats complets, és el revestiment de superfícies extensives de teixit amb agents antiescleròtics. Es necessita també, als centres de tractament, formació en la tecnologia quirúrgica avançada requerida per a una cirurgia citoreductora completa.

### **Quimioteràpia intraperitoneal postoperatòria primerenca (EPIC)**

Els primers informes sobre grans nombres de pacients amb malignitat colorectal i d'apèndix que van mostrar beneficis a llarg termini atribuïbles a la cirurgia citoreductora combinada amb quimioteràpia intraperitoneal perioperativa van ser sobre els règims en què es va utilitzar EPIC (21). Els canvis més significatius en la història natural d'una malignitat en la superfície peritoneal

com a resultat d'un tractament combinat sembla que es donen en les malignitats de la superfície peritoneal menys agressives, com el càncer d'apèndix (24). També Elias i Pocard assenyalen els beneficis de CRS amb EPIC en pacients amb càncer colorectal (25).

EPIC és encara avui el pla de tractament preferit per a diversos agents quimioteràpics quan la ruta intraperitoneal d'administració és favorable. Hi són apropiats els medicaments amb un alt índex d'extracció hepàtica de l'agent quimioteràpic, de manera que una gran proporció del medicament es neutralitza amb un sol pas pel fetge. Entre aquests agents hi ha el 5-fluorouracil i la doxorubicina (15, 26). A més, els taxans, especialment el paclitaxel, són apropiats per a EPIC. Aquest fàrmac no augmenta de forma significativa amb la calor, funciona com a fàrmac de cicle cel·lular específic que ha de ser utilitzat a llarg termini i es tolera molt millor des de la perspectiva de les nàusees i vòmits després de l'administració, sempre que s'administre en dosis dividides en els cinc dies posteriors a l'operació. Aquest fàrmac té una àrea inferior a la corba ràtio 1000 i és retingut durant més temps en l'espai peritoneal (27). Hi ha investigadores clínics recents que estan analitzant la combinació d'HIPEC i EPIC, ja que un pla de tractament perioperatori de farmacologia múltiple podria determinar la combinació òptima d'aquestes estratègies de tractament (28).

### **Quimioteràpia intraperitoneal intraoperatòria hipertèrmica (HIPEC)**

Els esforços innovadors inicials amb HIPEC van ser realitzats per Spratt *et al.* l'any 1980 (29). Poc temps després, en 1988, Kojima i altres col·legues de la Universitat de Tottori (Japó) van aplicar els tractaments a pacients amb càncer gàstric i sembra peritoneal (30). També caldria esmentar els informes de Fuji-

moto, de la Universitat de Chiba (Japó), i els de Yonemura, de la Universitat de Kanazawa, (Japó) (31-34). Els estudis japonesos atenien pacients amb càncer gàstric amb sembra peritoneal demostrada o càncer gàstric amb quimioteràpia intraperitoneal adjuvant.

En un assaig de la fase III es va demostrar que la combinació de cirurgia citoreductora amb HIPEC millorava la supervivència de pacients de càncer de còlon amb sembra peritoneal (35). Així mateix, en un important estudi multi-institucional es va documentar que aproximadament un 25% de pacients amb càncer de còlon continuarien vius amb aquesta teràpia combinada i lliures de la malaltia en cinc anys (36). Tots els estudis d'història natural suggereixen que la supervivència mitjana d'aquests pacients es veuria limitada a sis mesos o menys (37-39).

### **Evolució de l'aplicació útil dels indicadors de pronòstic en la selecció de pacients**

Durant els primers esforços per al tractament de la carcinomatosi, es classificava els pacients en carcinomatosi present enfront de carcinomatosi absent. En un grup de pacients amb càncer gastrointestinal i sembra peritoneal no s'esperava una supervivència de més de tres anys (37-39). Era evident que no tots els pacients amb metàstasi peritoneal eren iguals. Es van descriure quatre sistemes diferents per a quantificar les metàstasis peritoneals. Potser l'original era el "factor P", usat en la classificació japonesa del càncer gàstric. P1 (sembres de càncer limitades a l'estómac), P2 (sembres de càncer limitades al còlon transversal) i P3 (sembres de càncer localitzades al llarg de l'espai peritoneal) es conserven encara com a quantificació útil de la carcinomatosi gàstrica (40). Per

a una quantificació més precisa de la distribució i l'extensió de la metàstasi peritoneal es fa servir l'índex de càncer peritoneal. Aquest sistema de classificació combina la distribució de la metàstasi peritoneal amb la grandària de la lesió dels nòduls presents a l'abdomen, i destaca especialment l'afecció cancerosa de l'intestí prim i el seu mesenteri. L'índex de càncer peritoneal es pot determinar de forma preoperatòria mitjançant una TC, en el moment de l'exploració de l'abdomen i la pelvis, i després d'haver realitzat la major part de la citoreducció (41). Altres metodologies per a quantificar la propagació del càncer peritoneal són el Gilly Staging System, de Lió (França), i l'índex de càncer peritoneal simplificat utilitzat al Netherlands Cancer Institute (42, 35).

A mesura que eixien més publicacions sobre la metàstasi peritoneal, es feia necessària un mètode d'avaluar fins a quin punt era completa la citoreducció. Se suggeria que el nivell de compleció de la citoreducció varia en la mesura en què també ho fan el caràcter de la malignitat i la seua resposta a la quimioteràpia neoadjuvant. Es va presentar així un sistema de quantificació del grau de compleció de la citoreducció (41).

És obvi que per a qui porta molt de temps treballant en aquest camp, les intervencions primerenques en pacients que no s'han sotmès abans a una intervenció quirúrgica extensiva proporcionen els resultats més bons en termes de supervivència i l'índex més baix de morbiditat i mortalitat. Calia algun mecanisme per a analitzar el nivell aconseguit per les cirurgies prèvies. La quantificació de la cirurgia prèvia va ser presentada per Jacquet i col·laboradors, que van demostrar un fort impacte a l'hora de determinar la supervivència de pacients amb malignitat d'apèndix i de pacients amb càncer d'ovari (24, 41, 43).

Una ajuda fonamental per a avaluar el pronòstic en aquests pacients és l'interès renovat per la histomorfologia de la malignitat de la superfície peritoneal. El treball de Ronnett i col·laboradors mostra clarament que el caràcter invasiu d'un procés maligne, com estima la histologia, té un profund efecte sobre l'èxit del tractament combinat (44). Cerruto *et al.* i Deraco *et al.* mostren un èmfasi similar en els resultats del tractament combinat en pacients amb mesotelioma peritoneal (45, 46).

### **Hipertèrmia**

Durant les dues últimes dècades, els tractaments de quimioteràpia perioperatòria han utilitzat la hipertèrmia junt amb la quimioteràpia intraperitoneal amb beneficis suposats. S'ha demostrat en models animals que la hipertèrmia augmenta la citotoxicitat dels medicaments (47), la profunditat de penetració de la quimioteràpia (48) i potser, si s'utilitza durant el temps suficient i a temperatures prou altes, pot causar apoptosi per la mateixa calor. Un sol informe de Yonemura i col·legues apunta al fet que la quimioteràpia intraperitoneal amb calor és més efectiva que la quimioteràpia intraperitoneal a temperatura corporal (49). No han eixit a la llum altres estudis que confirmen els beneficis de la hipertèrmia. D'altra banda, alguns estudis mostren que l'EPIC és equivalent a HIPEC quant a mantenir una resposta quirúrgica completa i millorar la supervivència a llarg termini (50). Sens dubte, un pacient que haja estat sotmès a llargues hores de cirurgia exposant àmpliament l'abdomen i la pelvis, tendeix sovint a sofrir una hipotèrmia de moderada a profunda. Els 90 minuts de rentada hipertèrmica de l'espai peritoneal retornen aquests pacients a una condició fisiològica òptima. En aquest aspecte, la hipertèrmia és una part fonamental del tractament perioperatori del càncer.

## **Centres de tractament de la malignitat de la superfície peritoneal**

És mèrit de Heald i Moran posar de manifesta la importància de disposar al Regne Unit d'un centre de tractament per a pacients amb pseudomixoma peritoneal. L'any 1988 es va convertir en realitat. Moran i els seus col·laboradors han fet grans aportacions a la qualitat assistencial de pacients de malignitat d'apèndix al Regne Unit. En 2002 es va crear un segon centre dirigit per Sarah O' Dwyer i altres col·laboradors a Manchester, Regne Unit. En altres indrets d'Europa han anat sorgint centres dedicats al tractament.

En la taula 2 es mostra un resum de l'evolució dels tractaments de la metàstasi peritoneal. Actualment es fan més esforços per progressar en aquests desenvolupaments i millorar els resultats de pacients afectats per malignitat en la superfície peritoneal. Ha quedat demostrat que el tractament primerenc d'un residu mínim de la malaltia és òptim per a aquests pacients. No hi ha dubte que la política de mirar i esperar, pel que fa a pacients amb símptomes de malignitat de la superfície peritoneal, i el seu desviament a un centre oncològic, ja no és acceptable. D'altra banda, els tractaments perioperatoris són ja molts i variats. El tractament bidireccional s'està convertint en un estàndard assistencial. Tal com van indicar van Speeten i els seus col·laboradors, alguns agents de quimioteràpia són més apropiats per a l'ús intravenós amb sistema de calor en la cavitat peritoneal (52). A altres els dóna més valor la seua gran mida molecular i l'augment de calor utilitzada com a part del règim HIPEC.

A hores d'ara s'exploren els taxans intraperitoneals a llarg termini per al càncer gàstric, especialment al Japó. L'alt índex de resposta a la quimioteràpia sistèmica combinada amb la intravenosa, segons informa Yonemura, és una

direcció nova i fascinant que cal seguir amb un grup de pacients amb pronòstic molt dolent (53). Kitayama també continuà utilitzant quimioteràpies adjuvants en pacients amb sembra peritoneal fent servir una combinació de quimioteràpia per port intraperitoneal i agents sistèmics que ha de ser explorada amb detall (54).

Finalment, per permetre que els tractaments s'estenguen més enllà del quiròfan, ha sorgit un nou interès en l'ús d'agents antiescleròtics per a disminuir les adherències postoperatoriament. Ara hi ha disponibles nombrosos agents, entre els quals s'inclouen la metilcel·lulosa, polilactides, aerosols de polietilenglicol i irrigacions postoperatòries de 5-fluorouracil. Es necessiten estudis continuats per al manteniment de la integritat de la cavitat peritoneal.

## Referències

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). **Multi-modality 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: Biosynthesis, 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 carcino-

- matosis 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 intraperitoneal 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 perioperative 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. Carcinoses péritoneales d'origine digestive et primitive. **Monographies de L'association Française de Chirurgie**. France: Walters Kluwer, 2008.

Taula 1. Països amb directrius de tractament que aproven la cirurgia citoreductora i la quimioteràpia perioperatòria hipertèrmica com a estàndard d'assistència per a pacients seleccionats en institucions experimentades. L'aprovació afecta casos de neoplàsia d'apèndix, mesotelioma epitelial peritoneal i càncer colorectal amb metàstasi peritoneal limitada.

País	Any d'aprovació	Referència
França	2003	3
Holanda	2003	4
Alemanya	2010	5
Espanya	2012	6
Regne Unit	2013	7

Taula 2. Evolució dels tractaments de la carcinomatosi peritoneal de càncer gastrointestinal.

Autors	Any	Fet	Referència
Spratt <i>et al.</i>	1980	Suggereixen un sistema de perfusió peritoneal hipertèrmica amb l'administració de quimioteràpia intraperitoneal. Universitat de Louisville, Kentucky.	9

Speyer <i>et al.</i>	1981	Farmacologia d'intraperitoneal 5-fluorouracil en humans. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.	14
Koga <i>et al.</i>	1984	Estudi experimental amb perfusió peritoneal hipertèrmica profilàctica amb mitomicina C. S'obté una prolongació de la supervivència significativa en combinar la hipertèrmia a 41 amb mitomicina C. Universitat de Tottori, Japó.	55
Flessner <i>et al.</i>	1984	Estudis farmacocinètics estableixen la barrera de plasma peritoneal. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.	12
Sugarbaker <i>et al.</i>	1985	Estudis aleatoris controlats de 5-fluorouracil intravenós enfront d'intraperitoneal documenten una disminució de la incidència de carcinomatosi peritoneal en pacients amb càncer de còlon. National Institutes of Health, Bethesda, Maryland.	56
Koga <i>et al.</i>	1988	Primer estudi de perfusió peritoneal hipertèrmica intraoperatòria adjuvant amb mitomicina C en càncer gàstric. Universitat de Tottori, Japó.	30

Fujimoto <i>et al.</i>	1988	Ús de perfusió peritoneal hipertèrmica intraoperatòria amb mitomicina C combinada amb cirurgia estesa en pacients amb càncer gàstric i carcinomatosi peritoneal establerta. Després del tractament, el 12,8% va sobreviure 1 any, en comparació amb el 0% després de sotmetre's només a cirurgia. Universitat de Chiba, Japó.	31
Sugarbaker	1989	Prova de mitomicina C i 5- fluorouracil intraperitoneal postoperatori en el tractament de la carcinomatosi. Washington Hospital Center, Washington, DC.	21
Sugarbaker	1995	Procediments de peritonectomia. Washington Hospital Center, Washington, DC.	10
Yonemura <i>et al.</i>	1996	Suggereixen l'expansió de la cavitat peritoneal per a optimitzar l'administració de quimioteràpia intraperitoneal hipertèrmica intraoperatòria en pacients amb càncer gàstric. Universitat de Kanazawa, Japó.	57
Sugarbaker i Jacquet	1996	Publicació de metodologies per a quantificar la metàstasi peritoneal i el seu tractament.	41

Yu <i>et al.</i>	1998	Resultats positius d'estudi aleatori sobre quimioteràpia intraperitoneal postoperatòria adjuvant primerenca per a càncer gàstric. Universitat Nacional de Kyungpook, Taegu, Corea.	58
Moran	1998	Es designa centre de tractament del pseudomixoma peritoneal al Regne Unit. North Hampshire Hospital, Basingstoke, Anglaterra.	59
Urano <i>et al.</i>	1999	Definició en viu de paràmetres quimiohipertèrmics. Memorial Sloan-Kettering, New York.	47
Pestieau i Sugarbaker	2000	Beneficis de la cirurgia citoreductora i quimioteràpia perioperatòria en el tractament de càncer colorectal primari amb metàstasi peritoneal sincrònica.	60
Verwaal <i>et al.</i>	2002	Assaig prospectiu aleatori que demostra la superioritat de CRS completa i HIPEC per a la carcinomatosi de càncer de còlon. Institut del Càncer dels Països Baixos, Amsterdam.	35
Glehen <i>et al.</i>	2004	Estudi multiinstitucional de 28 institucions que descriu els beneficis de CRS i la quimioteràpia perioperatòria utilitzant indicadors de pronòstic.	36

Verwaal i Zoetmulder	2004	Les directrius holandeses declaren CRS i HIPEC estàndard d'atenció per a la metastasi peritoneal de càncer colorectal.	4
Elias <i>et al.</i>	2008	Segona revisió sistemàtica per a pacients amb alt risc de recurrència.	61
Elias, Gilly i Glehen	2008	L'Associació de Cirurgians Francesos publica una monografia en què es descriuen els resultats de CRS i quimioteràpia perioperatòria per al càncer d'apèndix, colorectal, gàstric, de l'intestí prim i d'ovari, a més del mesotelioma peritoneal.	62
Elias, Gilly i Glehen	2009	Les directrius franceses declaren CRS i HIPEC estàndard d'atenció per a la metastasi peritoneal de càncer colorectal.	3
Piso <i>et al.</i>	2013	Les directrius alemanyes declaren CRS i HIPEC estàndard d'atenció per a la metastasi peritoneal de càncer colorectal.	5
Moran i O'Dwyer	2013	Les directrius del Regne Unit declaren CRS i HIPEC estàndard d'atenció per a la metastasi peritoneal de càncer colorectal.	7



VNIVERSITAT E VALÈNCIA