

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO.



**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO.**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA.**

**RESULTADOS DEL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMATOSIS
PERITONEAL POR CANCER DE COLON, CON PERITONECTOMIA MAS
QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTERMICA VS
NORMOTERMICA. ESTUDIO COMPARATIVO REALIZADO EN EL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL IMSS. MÉXICO DF.**

TESIS DE POSTGRADO.

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN:

CIRUGÍA ONCOLÓGICA.

PRESENTA:

DR. ALBERTO MANUEL CÚ CAÑETAS.

ASESOR:

**DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA.
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO TUMORES DE COLON Y RECTO.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

MÉXICO DF

2007



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DR. MARCOS GUTIERREZ DE LA BARRERA.
JEFE DE DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. PEDRO LUNA PEREZ.
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN CIRUGÍA ONCOLÓGICA.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. ADRIAN CRAVIOTO VILLANUEVA.
CIRUJANO ONCOLOGO ADSCRITO AL SERVICIO DE COLON Y RECTO.
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DR. ALBERTO MANUEL CÚ CAÑETAS.
RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
CIRUGÍA ONCOLÓGICA.
DEL HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

DEDICATORIA.

A MI ESPOSA SANDRA:

El ser humano más grandioso que he encontrado y mi complemento perfecto. Sin tu apoyo, amor, comprensión y paciencia no lo hubiésemos logrado. Gracias por sostenernos y formar nuestro hogar.

PARA DAVID:

Contigo empecé y terminé este ciclo, gracias por acompañarnos a tu madre y a mí, solo quiero que seas feliz y nunca dejes de sonreír como lo haces. Eres lo mejor que hemos hecho. Siempre te amaremos no lo olvides nunca.

A MIS PADRES:

Mi gratitud a Dios por tenerlos junto a mí en todo momento, les agradezco que me hayan enseñado todo lo que saben y que se preocupen tanto por todos nosotros. Si algo extrañe fue abrazarlos cuando tuve problemas, pero creo que maduro para poder abrazarlos ahora y agradecerles que he aprendido a resolverlos. Esperen a David.

A MIS COMPLICES:

(Trini, Pepe, Adriana.) Aunque lejos, siempre unidos. Su hermanito ya creció y espera ayudarlos. Gracias por enseñarme cada uno un poco de su forma de ser.

A EL DR. ADRIAN CRAVIOTO:

Por toda la atención a este trabajo y al apoyo incondicional que siempre me ofreciste. No solo como maestro, sino como amigo también.

A TODO AQUEL QUE CONSIDERO MI AMIGO:

Si te sirve lo que aquí escribí, úsalo y mejóralo.

A mis compañeros de residencia que ya se fueron y a los que están por venir, esto pasa rápido y pronto seremos iguales.

INDICE.

Capítulo.

RESUMEN.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

OBJETIVOS.

JUSTIFICACION.

MATERIAL Y METODOS.

RESULTADOS.

CONCLUSIONES.

ANEXOS Y GRAFICAS.

BIBLIOGRAFIA.

RESUMEN

RESULTADOS DEL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL POR CANCER DE COLON, CON PERITONECTOMIA MAS QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTERMICA VS NORMOTERMICA. ESTUDIO COMPARATIVO REALIZADO EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL IMSS. MÉXICO DF.

Cú-Cañetas Alberto M, Cravioto-Villanueva Adrian, Luna-Pérez Pedro.
Hospital de Oncología, Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS, México.

ANTECEDENTES: El manejo de los pacientes con carcinomatosis por cáncer colorrectal a base de peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal hipertérmica ha modificado el pronostico de los pacientes condenados en el análisis histórico a morir. La controversia del manejo del paciente con hipertermia aun es latente y requiere de estudios aleatorizados para valorar el impacto en la SV y el PLE.

OBJETIVOS: Evaluar los resultados del manejo de los pacientes con carcinomatosis con procedimiento de peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal hipertérmica y compararlos con el registro histórico de casos en el Centro Médico Nacional Siglo XXI de pacientes con carcinomatosis por cáncer colorrectal sin quimioterapia intraperitoneal sin hipertermia.

MATERIAL Y METODOS: Se analizó un total de 31 casos, 10 para el brazo de la hipertermia (cuyos datos se determinaron de manera prospectiva) y 21 del grupo histórico de normotermia. Se comparo resultados entre ambos tratamientos, principalmente determinación de la correlación PLE / SV y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica. Estudio comparativo, retrospectivo, descriptivo y observacional.

RESULTADOS: La distribución de grupos para el análisis no es simétrico. Los grupos de edad fueron similar , se contó un total de 19 mujeres y 12 hombres . Cumplieron con determinación de criterios de reseabilidad de manera preoperatoria por estudios de imagen. El sitio primario mas común reportado fue el colon ascendente (12 casos), incluyendo el apéndice (17 casos). Se elimina 1 caso por Ca de Ovario. No se reporta como factor pronóstico significativa asociada a la SV y el PLE a ninguno de los parámetros medidos (albumina, sangrado, tiempo quirúrgico, grado histológico, EC, etc.) Persiste como piedra angular del tratamiento la cirugía y el residual tumoral posquirurgico. Preferentemente CC0. En el análisis estadístico no se reporta a la Quimioterapia intraperitoneal hipertérmica con peso estadístico para mejorar PLE y SVG. P=0.121.

DISCUSION Y CONCLUSIONES: Al final del análisis por grupos y de manera individual, los resultados permanecen con parámetros similares a los de la literatura mundial, la morbilidad y mortalidad del tratamiento con quimioterapia intraperitoneal hipertérmica fue escaso y no se puede deslindar de lo agresivo del tratamiento quirúrgico. Sin embargo estadísticamente al comparar con los resultados de lo casos sin esta técnica no se ofrecer mejores resultados. Por ahora las limitantes de nuestra serie de casos es su pequeño número de casos y el escaso periodo de seguimiento. Deberá continuarse el seguimiento de los casos y continuar con el protocolo aleatorizado de casos.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿La quimioterapia intraperitoneal hipertérmica es un factor determinante de impacto en la sobrevida de los pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal?

RESULTADOS DEL MANEJO DE PACIENTES CON CARCINOMATOSIS PERITONEAL POR CANCER DE COLON, CON PERITONECTOMIA MAS QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTERMICA VS NORMOTERMICA. ESTUDIO COMPARATIVO REALIZADO EN EL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI DEL IMSS. MÉXICO DF.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS.

La carcinomatosis peritoneal siempre se ha considerado como una condición terminal y se encuentra presente entre el 10 al 30 % de los pacientes con cáncer de origen gastrointestinal. La historia natural de estos pacientes en estudios previos establece una sobrevida media de 6 meses.

En el caso de los pacientes con cáncer colorrectal, la superficie peritoneal se encuentra involucrada de un 10 a un 15 % de los casos al momento del diagnostico y de el 10 al 35 % de estos casos se presenta como sitio único de metástasis. (1,2,3)

En este tipo de pacientes contamos con el reporte hasta el momento de 5 instituciones, con seguimiento en conjunto a 33 meses (intervalos de 6 a 99 meses) y con una sobrevida media (SM) de todos los pacientes a 3 años del 28% (rangos del 18 al 47 %) . Aquellos pacientes en los que se completo la citorreducción se reportó una SM de 31 meses contra aquellos fue incompleta de solo 11 meses.(7)

La carcinomatosis peritoneal dentro de la patología oncológica presenta una alta incidencia y la morbilidad y mortalidad que genera ha estimulado a que se continúe con el esfuerzo clínico para solucionar este problema.

Se ha demostrado en animales y modelos in vitro, cierto grado de ventajas farmacocinéticas

de algunas drogas (ejemplo Mitomicina C) que en optimas circunstancias destruyen células tumorales . La asociación a este tratamiento de la hipertermia (generalmente reportada en 39 °C) incrementa la citotoxicidad. Técnicamente este procedimiento es reproducible durante un procedimiento quirúrgico. (17)

No se deberá asumir que la administración de quimioterapia intraperitoneal elimina su toxicidad sistémica. Aunque el medicamento es secuestrado dentro del espacio peritoneal, eventualmente es eliminado hacia la circulación sistémica. Por esta razón, las dosis seguras de la mayoría de los fármacos aplicados en forma intraperitoneal son similares a las dosis intravenosas. Las excepciones son medicamentos con metabolismo hepático, tal como el 5-fluorouracilo y Gemcitabine. Un incremento en la dosis hasta de un 50% es posible con 5-fluorouracilo. La dosis para un curso de 5 días de 5-fluorouracilo es de aproximadamente 500 mg/m²; la dosis peritoneal de 5-fluorouracilo puede ser de hasta 750 mg/m² por día. Este considerable incremento en la dosis es de ventaja considerable para el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. (9-10)

La quimioterapia administrada en el periodo perioperatorio no solo destruye células tumorales directamente sino que también puede destruir plaquetas, leucocitos y monocitos de la cavidad peritoneal lo cual disminuye la proliferación tumoral asociado al proceso de cicatrización. Consecuentemente, los resultados del uso de la quimioterapia intraperitoneal puede reducir la recurrencia local en pacientes con carcinomatosis abdominal. Por otro lado, la destrucción de leucocitos y monocitos también puede disminuir la capacidad del abdomen para resistir a la infección. Por esta razón, se necesario una estricta técnica aséptica durante la administración de quimioterapia intraperitoneal, así como en el manejo de tubos y drenajes.(9-10)

La selección del tratamiento que evalúa riesgo-beneficio puede ser una de las decisiones más difíciles a las que se enfrenta el cirujano. Por ejemplo, un 10% a 30% de los pacientes con progresión de cáncer gastrointestinal desarrollará oclusión intestinal secundaria a adherencias, más que oclusión por cáncer, si el cirujano decide no operar, pueden perderse años o incluso meses de una buena calidad de vida. En el otro extremo, también existen

pacientes con múltiples sitios de obstrucción intestinal por cáncer, en quienes una exploración quirúrgica conlleva múltiples complicaciones que resultan en una larga y cara estancia hospitalaria

En la sala de operaciones, el calentamiento de la quimioterapia es parte de la optimización del proceso que se emplea para aumentar la intensidad de la dosis en la cavidad abdominal y pélvica al máximo. La hipotermia tiene varias ventajas, entre ellas es la mayor toxicidad por sí sola para el tejido neoplásico más que para los tejidos normales. Segundo, la hipotermia incrementa la penetración de la quimioterapia dentro de los tejidos. Como una respuesta de los tejidos al calor, la presión intersticial elevada de la lesión tumoral puede ser disminuida lo que permite una mayor penetración del medicamento en dicho tejido. La tercera ventaja, y la más importante, es que la hipotermia incrementa la citotoxicidad de los agentes de quimioterapia. Se ha llegado a concluir que la temperatura del líquido infundido en la cavidad peritoneal se debe mantener entre 42 y 43 grados centígrados, tema de discusión aun y de controversia que ha generado nuestra investigación actual. (11-12-14)

El objetivo de la citorreducción de máximo esfuerzo y la combinación de esto con quimioterapia intraperitoneal e hipotermia ya se ha estudiado y reportado alrededor del mundo con mejores resultados en comparación a la terapia sistémica.

Averbach y cols. reportó una sobrevida a 5 años del 60% de los pacientes en quienes se logró realizar la citorreducción completa, no hubo sobrevivientes a 5 años en el grupo de pacientes con resección incompleta.

Los resultados más destacados de este enfoque terapéutico han sido, una sobrevida media prolongada y más importante que esto, es la tasa de sobrevida a largo plazo de un 20 - 30 % a 5 años. De alguna manera estos resultados justifican este tratamiento ya que son mejores a los obtenidos con la terapia sistémica.

En la actualidad, la mayoría de los centros especializados en el tratamiento de la carcinomatosis utilizan QTIPH. Desafortunadamente, el procedimiento no está

estandarizado y tiene muchas variaciones en las técnicas de exposición, drogas, dosis, duración temperatura y flujo de infusión. Con la gran variabilidad del procedimiento, es difícil tener una impresión clara de los resultados de los tratamientos de las diferentes instituciones. Si aceptamos esta diversidad, los resultados de los estudios fase II que incluyen por lo menos 20 pacientes.

Sin embargo Sugarbaker principal autor y promotor de este enfoque terapéutico insiste en la necesidad de estudios controlados, particularmente en el análisis de la quimioterapia con hipertermia de manera urgente, esto por que se asocia a una morbilidad significativa y a una mortalidad asociada al tratamiento.

En estudios clínicos, dos aleatorizados han demostrado que la quimioterapia postoperatoria temprana con 5-FU no se incrementa la tasa de dehiscencia de anastomosis en pacientes sometidos a cirugía por cáncer de colon. (7)

Analizamos los resultados en nuestro hospital, del uso de quimioterapia intraperitoneal con hipertermia comparándolos con aquellos casos que no recibieron este tratamiento. Nuestro estudio es una cohorte histórica con fines descriptivos. Determinaremos el uso de la hipertermia como factor de impacto en la sobrevida de los pacientes y el PLE.

OBJETIVOS.

PRINCIPAL.

Evaluar el resultado del manejo con peritonectomía más quimioterapia intraperitoneal hipertérmica comparada con la peritonectomía con quimioterapia normotérmica en pacientes con carcinomatosis por cáncer de colon.

ESPECIFICOS.

Establecer la sobrevida y el periodo libre de enfermedad en pacientes tratadas con peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal hipertermica y compararlas con aquellos pacientes con quimioterapia normotérmica,

Identificar las características clínicas y demográficas de la población de estudio.

JUSTIFICACIÓN.

El cáncer colorrectal en México ocupa el segundo lugar en frecuencia de los cánceres del tubo digestivo. En Estados Unidos de Norteamérica es la segunda causa de muerte por cáncer. La unidad médica de alta especialidad del hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, es una unidad de tercer nivel especializada en el tratamiento multidisciplinario del cáncer, única en su tipo dentro del sistema de salud y también dentro del Instituto Mexicano del Seguro Social.

Dada la importancia para esta patología y su repunte, por los cambios socio-económicos de un país que esta en vías de desarrollo, con características en algunas áreas de un país industrializado ha repuntado su incidencia en México. Recordemos que por estadísticas mundiales de entre un 10 a 30 % de estos pacientes inician con enfermedad peritoneal. Hasta el momento en el país no contamos con información reciente sobre manejo de pacientes con carcinomatosis peritoneal enfocado a morbilidad, mortalidad, sobrevida y resultados oncológicos posterior a tratamiento con peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal hipertermica (QTIP) y así evaluaremos nuestros resultados comparándolos con otras unidades a nivel mundial .

Finalmente esperamos poder determinar que papel tiene la hipertermia en estos pacientes, es un factor que disminuye la recurrencia ó será la cirugía y la quimioterapia las determinantes del impacto en la sobrevida hasta el momento alcanzada.

MATERIAL Y METODOS.

Se recabó la información de los expedientes clínicos y se capturó en un formato tomando en cuenta todas las variables a estudiar, dicha información se capturó en forma codificada para facilitar su manejo y análisis estadístico. La información de los pacientes tratados con hipertermia fue captada de forma prospectiva. Se tomaron en cuenta solo aquellos pacientes que cumplan con los criterios de inclusión y hayan sido tratados con el procedimiento de peritonectomía más quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia. El estudio es llevado a cabo en el servicio de Tumores de Colon y recto de la UMAE, Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, tomando en cuenta desde el primer procedimiento en 1991 hasta Diciembre del 2006.

A todos los pacientes de este estudio se les realiza bajo anestesia general el procedimiento quirúrgico (laparotomía) extendiéndose desde el xifoides hasta el pubis, se identifica y anota la presencia de tumor de acuerdo al índice de carcinomatosis peritoneal de Sugarbaker. El objetivo primordial del procedimiento es no dejar tumor macroscópico. Se realiza de acuerdo a lo descrito previamente por Sugarbaker y colaboradores la resección del peritoneo parietal y de las vísceras infiltradas por tumor en bloque.

Después de la citorreducción se instala a nivel de la piel un retractor sobre la incisión abdominal denominado “coliseo” para instalación de la perfusión peritoneal. Se colocaron además catéteres para entrada y salida del flujo de la cavidad peritoneal. Durante la perfusión de la cavidad se agita el contenido abdominal para mejorar de la distribución en toda la superficie peritoneal.

SISTEMA DE PERFUSION EN CENTRO MEDICO.

En nuestra unidad iniciamos el tratamiento de estos pacientes con un sistema de perfusión diferente al descrito por Sugarbaker.

Consiste en dos bombas cardiovasculares, un reservorio para quimioterapia, un filtro, un tubo serpentina, un contenedor de agua y un calentador eléctrico portátil.

La quimioterapia consistió en 2 gr de 5 Fluoracilo ($650 \text{ mg/m}^2 \text{ SC}$) diluidos en 2 litros de solución salina isotónica y asilados en un contenedor. Un litro de solución salina es enviado como prueba al circuito de perfusión. La perfusión pasa por el tubo serpentina el cual se encuentra sumergido en agua caliente (a 50° Celsius) con ayuda de una bomba cardiovascular. Posteriormente el líquido perfundido pasa por el catéter de entrada a la cavidad abdominal. El índice de flujo usado fue de 2 Lt/min . El sistema de salida de flujo se ayudo de las bombas cardiovasculares. La temperatura de la cavidad abdominal se determina con un termómetro dentro de la cavidad abdominal el cual se conecta a la maquina de anestesia. Una vez que se alcanza la temperatura deseada se agrega la quimioterapia al sistema de flujo. La temperatura central del paciente se monitoriza por medio de un catéter esofágico. El paciente es monitorizado de manera cuidados cada 15 minutos tomando en cuenta signos vitales y diuresis para determinación de inestabilidad hemodinámica.

Después la cirugía, se evacua la perfusión y se procede a colocar un catéter de Tenckhoff a través de la pared abdominal en el área de alto riesgo de recurrencia. Se colocan los drenajes de succión en la pelvis y por debajo de cada uno de los diafragmas. Finalmente el abdomen se cierra y se drena el catéter de Tenckhoff para evitar acumulo de coágulos o tejido debridado.

En el posoperatorio de manera temprana se inicia quimioterapia intraperitoneal (QTIPT) con Fluoracilo (650 mg/m^2) en 1 litro de solución salina por espacio de 5 días en el posoperatorio a todos los pacientes. Se mantiene QT en cavidad por 23 hrs y se drena en la hora restante.

Se obtuvo la información concerniente al procedimiento quirúrgico y del perioperatorio, así como la morbilidad asociada, mortalidad y los resultados oncológicos en el transcurso del tiempo principalmente con fines de determinación de sobrevida y periodo libre de enfermedad.

El seguimiento de los pacientes durante los primeros 2 años fue cada 3 meses y posteriormente cada 6 meses. La vigilancia consiste en la exploración física, determinación de ACE y tomografía como mínimo cada 6 meses.

Finalmente compararemos nuestros resultados con los obtenidos de la literatura mundial. Las actividades serán programadas de acuerdo a un cronograma.

SISTEMA DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN.

La fuente de información fue el expediente clínico para posteriormente registrarse y capturarse en un formato de cómputo, elaborado con este fin y entregado con los resultados del estudio.

ANÁLISIS DE INFORMACIÓN.

El análisis estadístico es retrospectivo, descriptivo, determinando porcentajes y medidas de tendencia central en variables cualitativas o cuantitativas. De la misma manera se realizaron pruebas de hipótesis para comparación de medias o porcentajes con T de Student o Chi cuadrada para las muestras independientes.

El objetivo principal fue determinar el impacto de la hipertermia como tratamiento en la sobrevida de los pacientes, definiendo esta como tiempo entre el procedimiento y el fallecimiento del paciente por cualquier causa.

El periodo libre de enfermedad y la sobrevida se estimaron a través del método de Kaplan Meier con intervalo de confianza del 95 %, la prueba de la hipótesis para comparación de grupos con o sin quimioterapia hipertermia o normotermica se determino con el estudio de Long Rank.

De igual manera que en estudios previos se buscó identificar factores de riesgo (numero de anastomosis, sangrado, ICP, áreas de distribución anatómica de la enfermedad etc.) e identificar grupos con mejores resultados en estudios a futuro , por lo que se incluye modelos de regresión de Cox.

La información se analiza con el paquete estadístico de SPSS (Statistical Package of Social Sciences) y con los datos recolectados en el sistema de captura.

AMBITO GEOGRAFICO.

El estudio se efectuó en el Servicio de Tumores de Colon y Recto de la Unidad de Alta Especialidad del Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. En México Distrito Federal.

ASPECTOS ETICO

Este estudio se ajusto a las normas éticas institucionales y a la Ley General de Salud en materia de experimentación en seres humanos, y así como a la declaración de Helsinki, con modificación en congreso de Tokio, Japón en 1983.

RESULTADOS.

Se realizó revisión de casos a partir de 1991 y hasta el 2007, contando con un total de 31 casos – 21 con una terapia estándar y solo 10 (desde principios del 2006) con los parámetros técnicos que permitieron aplicar la quimioterapia a altas temperaturas.

La distribución de los pacientes por edad y sexo quedó de la siguiente manera aquellos que recibieron como tratamiento base la peritonectomía mas quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (n= 10), 4 de ellos son del sexo masculino (40%) y 6 del sexo femenino (60%). Con una media por edad de 51.5 años (rango 29-68 años, DE 12.6). Del brazo de los pacientes sin hipertermia se reportaron un total de 21 distribuidos por sexo siendo el 61.9% del sexo femenino con 13 casos y los 8 casos restantes hombres (38.1%). Las edades de este último grupo se reportan con una rango de los 17 a los 81 años con media de 56.19 (DE 18.12). TABLA 1. Sin gran diferencia en ambos grupos.

La sintomatología predominante de estos pacientes fue el dolor abdominal en el 60 % de los casos para el grupo de la hipertermia y en el grupo de normotermia reportada en el 42.9%, seguidos de datos francos de perforación intestinal, obstrucción o sangrado de tubo digestivos entre otros.

A todos los pacientes se les identificó por estudios radiológicos con datos de operabilidad por carcinomatosis. De los cuales 7 presentaron tumor localizado en el colon derecho (70%), 2 de colon sigmoides 20% y uno de recto 10%.

Se determinó la estirpe histológica previo a tratamiento en nuestra unidad, reportándose en cada grupo de pacientes de la siguiente manera:

- Adenocarcinoma en el 70 % (7 casos) del grupo de la hipertermia Vs 12 casos (57.1%) en el grupo de pacientes con normotermia.

- Pseudomixoma peritoneal en el 30 % (3 casos) para el brazo de la hipertermia y 8 casos (38.1%) en el grupo de normotermia.

No se toma en cuenta un caso al que se opera con procedimiento quirúrgico formal de peritonectomía por histología de cáncer epitelial de ovario.

Por etapa clínica se clasifica a los pacientes y se distribuyen como se encuentra en la tabla 6, tanto en el grupo de hipertermia como normotermia.

La distribución de casos por sitio anatómico se reporta como sitio primario en ambos grupos de predominio en colon como se demuestra en la tabla 2 y 3. En el grupo de los pacientes sin hipertermia se reporta primarios de apéndice en el 66.7 % de los casos (14 pac). A diferencia de el grupo de la hipertermia solo con 3 casos (30%). Ver tabla 2.

Todos estos pacientes se sometieron a procedimiento de peritonectomía formal bajo los criterios definidos de manera inicial por el Dr. Sugarbaker con objetivo final de citorreducción con residual negativo o menor a 2.5 mm. Del grupo de pacientes tratados con quimioterapia con hipertermia dos de ellos no recibieron tratamiento citotóxico sistémico previo a cirugía (20 %), de los restantes, 5 recibieron esquemas de tratamiento con FOLFOX y 3 con 5FU / LV. En el grupo control el 66.7 % de ellos no recibieron terapia sistémica (14 casos), los restantes 7 casos se manejaron con esquema de 5FU/LV (9.5%, 2 casos), FOLFOX en 3 casos (14.3%), XELOX y otra terapia no especificada en un caso cada uno (4.8% para cada uno).

Durante la cirugía se determinó el Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP) con un rango mínimo de 9 puntos (3 casos, 30%) y un máximo de 39 en 2 casos (20%). En el grupo de pacientes con normotermia se reportó 5 casos (23.8%) con ICP de 12 siendo la moda y solamente un caso (4.8%) con ICP de 19 puntos como máximo puntaje.

El número de cuadrantes afectados también se analiza, para los pacientes bajo tratamiento con hipertermia se reporta un rango con un mínimo de 5 y máximo de 13 (3 casos 30%),

con una media de 9.2 y una mediana de 9 (DE 3.1). Mientras que en el grupo de pacientes cuyo tratamiento consiste en la normotermia se reporta un mínimo de 3 cuadrantes afectados hasta máximo 12, con una media de 7.81 (DE 3.09). TABLA 3

Como agente citotóxico para la quimioterapia intraperitoneal hipertermica en el 100 % de lo casos se aplica 5 FU al final del procedimiento resectivo, siempre previo a realizar algún procedimiento de anastomosis.

El procedimiento quirúrgico considerado **CC0** se alcanza de manera exitosa en 5 pacientes (50%) correlacionando esto con la sobrevida son dos de estos pacientes los que hasta el momento se encuentran vivos sin actividad tumoral con 30 y 35 meses respectivamente , CC 1 y CC 2 con un paciente cada uno y los restantes 3 pacientes se consideraron CC3 (30%) y en el seguimiento de los casos estos fallecen en los 3 meses siguientes al procedimiento quirúrgico. 70% de lo casos se realiza resección del primario mas peritonectomia y no hubo reportado casos de metástasis hepáticas al momento de la cirugía. La adyuvancia con quimioterapia se administra en el 80 % de los casos todos con 5 FU .

El análisis del grupo de pacientes en el histórico con normotermia el residual se considero **CC0** en 9 casos (42.9%) , CC1 en un solo caso (4.8%), CC2 en 7 casos (33.3%) y solo 4 casos se consideraron con **CC3**. Estos pacientes recibieron tratamiento adyuvante con QT básicamente con 5 FU (17/ 81%), solo 1 caso (4.8%) recibe otro esquema y 3 casos no se les dio otro tratamiento adyuvante. TABLA 4.

En los pacientes del grupo manejados con hipertermia la dimensión quirúrgica resectiva se considero multivisceral en el 60 % de los casos, se cuantifica la cantidad de sangrado transoperatorio de 1055 ml (DE 1097) como mínimo y rangos de 150 - 4000 ml. Siete pacientes requieren de transfusión de hemoderivados sin complicación ninguna de ellos.

En el grupo control 71.4 % se consideraron multivisceral con un total de 15 pacientes, en el procedimiento quirúrgico prácticamente sin cambios en cuanto al sangrado el cual se cuantifica con rangos de 100 ml a 4000 ml con una media de 1206 ml . En promedio estos pacientes requirieron de hemotransfusión de 1.29 PG .

Se cuantifica el tiempo quirúrgico para valorar impacto en los resultados, en un solo caso el tiempo quirúrgico fue de mas de 11 hrs , siendo su contraparte un solo procedimiento con duración de 1 hr y 40 min, (DE 105-690 min), recordamos que técnicamente se requieren la permanencia en cavidad abdominal del agente durante un mínimo de 90 minutos. Los pacientes del grupo control reportaron tiempos en el rango de los 165 – 600 minutos, con una media de 347.3 minutos.

En los pacientes que se trataron con hipertermia tres de los procedimientos quirúrgicos no requirieron de anastomosis de ningún tipo, sin embargo en el 50 % de los casos (5 pacientes) el procedimiento anastomótico mas común fue la ileotransverso anastomosis, los restantes 2 casos con un caso cada uno se realizan como colo-colo anastomosis y colorrecto-anastomosis respectivamente. Técnicamente 60% de los casos se realizan con engrapadora mecánica y solo 1 caso de manera manual. En el comparativo 2 pacientes no requirieron de anastomosis (9.5%), 12 de ellas se realizan de manera manual (57.1%) y 7 con engrapadora (33.3%), coincidiendo también con ileotransversoanastomosis como el procedimiento mas común con 12 casos (57.1%) .

En relación a las complicaciones se reportan 70 % de los casos con evolución transoperatorio y posoperatoria inmediata sin problemas, en 3 casos (30%) se reportan abscesos y dehiscencia de anastomosis como complicaciones mayores, relacionada a estas complicaciones se reporta el fallecimiento de una paciente y por consiguiente estancia hospitalaria prolongada.

El brazo comparativo sin hipertermia reportó 15 casos sin complicaciones (71.4%) que es prácticamente similar resultado al tratamiento con hipertermia. Las complicaciones mas importantes reportadas fueron el choque hipovolemico en 4 casos y 2 con complicaciones menores que no requieren de intervención. (6 / 28.5%)

El sitio principal de recurrencia para ambos grupos fue en el peritoneo , por lo que requieren de un seguimiento de rutina como previamente se describe en material y métodos.

SOBREVIDA

Finalmente se dio seguimiento en el postoperatorio a estos pacientes en el servicio de la consulta externa se dieron citas en un promedio cada 3 meses durante el primer año después del postoperatorio (media de 19.5, rango 2-68 meses) , con una sobrevida a 35 meses del 31 % (GRAFICA 3) en los pacientes principalmente en aquellos con cirugía con resultados óptimos esta deducción debido a que todos nuestros pacientes recibieron QT intraperitoneal como parte del tratamiento y en el análisis de los posibles factores en relación a mejores resultados comparados con la terapia estándar , la quimioterapia con hipertermia no representa mejores resultados a los obtenidos comparado con la quimioterapia sin hipertermia.

Se compara con el grupo de pacientes que en el histórico no se realiza tratamiento con hipertermia y los resultados corregidos al seguimiento actual son de sobrevida a 74 meses del 27 %. El cual aun no es concluyente por la falta de tiempo para seguimiento correlacionable. A los 31 meses se reportó una SV del 65 % casi el doble que el grupo con hipertermia tomando en cuenta que el numero de pacientes también es casi el doble del grupo analizado.

En el grupo tratado con hipertermia a 8 meses se reporta un periodo libre de enfermedad (PLE) del 60 % (GRAFICA 2) en el total de los pacientes, para la enfermedad localizada (rango 0- 31 meses). Y con una sobrevida media calculada es del 16% , con IC 95% (7.9 – 24.03) . Tomando en cuenta los 3 eventos de complicación que se reporta y solo 1 caso de muerte asociado a complicaciones de este tratamiento (10%).

Finalmente al correlacionar los resultados en cuanto a la sobrevida de los pacientes tratados tanto con normotermia Vs hipertermia no se encuentra una p significativa la cual se definió para la hipertermia en $p=0.121$

CONCLUSIONES.

Desde la aparición de los primeros reportes en los albores de la década de los 80's la evolución del tratamiento de la enfermedad peritoneal secundario a cáncer colorrectal se ha modificado. El objetivo de nuestro estudio fue determinar el impacto en la sobrevida y el periodo libre de enfermedad, realizando el procedimiento formal de peritonectomía y asociándola a la aplicación de quimioterapia intraperitoneal hipertermica. Este proceso como tal bien descrito en estudios previos no se ha aceptado como un método estándar de tratamiento por las múltiples variaciones en cuanto a técnica, dosis, duración del tratamiento, temperatura y flujo del medicamento en la cavidad peritoneal.

Nuestra principal interrogante era responder si la elevación de la temperatura de manera artificial sería el factor determinante en los resultados con los que contamos en este momento en la literatura (mortalidad del 3-8% y morbilidad del 30-70%).

Además de recordar que técnicamente implica recursos de infraestructura más difíciles de alcanzar si no se cuenta con centros de alta especialidad.

El resultado hasta el momento a pesar de no contar con un seguimiento a largo plazo mínimo de 5 años no dista de el consenso general (PLE 35 meses y SV actuarial del 31 %) Nuestro grupo de pacientes es pequeño en comparación al reporte de series previas y deberá de concluir de manera aleatorizada para mejorar sus resultados estadísticamente. El comparativo en ambos grupos es difícil por ser grupos dispares esperamos continuar con el reclutamiento de pacientes para homologar resultados.

Finalmente no nos fue posible determinar factores de riesgo que puedan de manera pre - operatoria identificar los pacientes con mejor pronostico , en nuestro grupo de estudio la mayoría de ellos (50 %) se clasificaron como EC IV , pero dentro de este mismo grupo de pacientes, la correlación ICP / EC fue tan amplia como un caso con IC de 9 Vs 39 . Obviamente los resultados estuvieron asociados al grado de resección. Las complicaciones

reportadas, se encontraron en pacientes en EC IV, además de que nuestro único caso de defunción pertenece también a este grupo.

Desde el punto de vista clínico a mayor número de cuadrantes afectados disminuyen posibilidades de resección e incrementa las posibilidades de complicaciones durante la cirugía y posterior a ella.

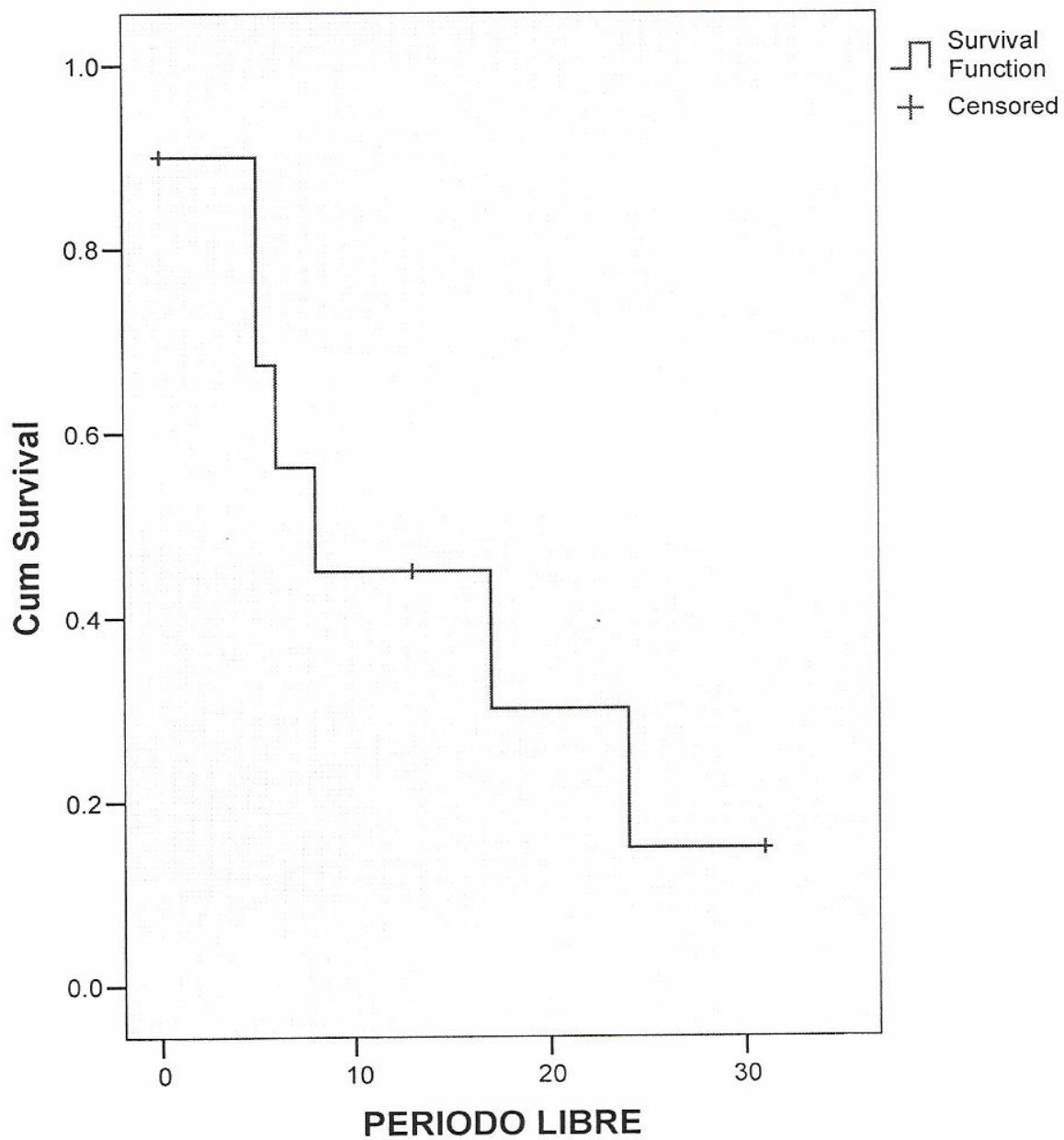
El uso de hipertermia no demostró mejores resultados y si la cirugía se mantiene como pilar dominante de los resultados obtenidos. Las complicaciones tampoco salieron fuera de la expectativa actual. Sin embargo como deslindar de responsabilidades al procedimiento quirúrgico per se y responsabilizar a la elevación de la temperatura como factor generador de estas concluyente. Aun estamos en proceso de alcanzar un seguimiento a largo plazo y por lo tanto puede disminuir los resultados hasta el momento alcanzados.

No se tuvieron importancia estadística significativa en el análisis ni el sangrado, tiempo quirúrgico, parámetros bioquímicos como albumina, así como tampoco el realizar el procedimiento quirúrgico de peritonectomía con la resección del tumor primario .

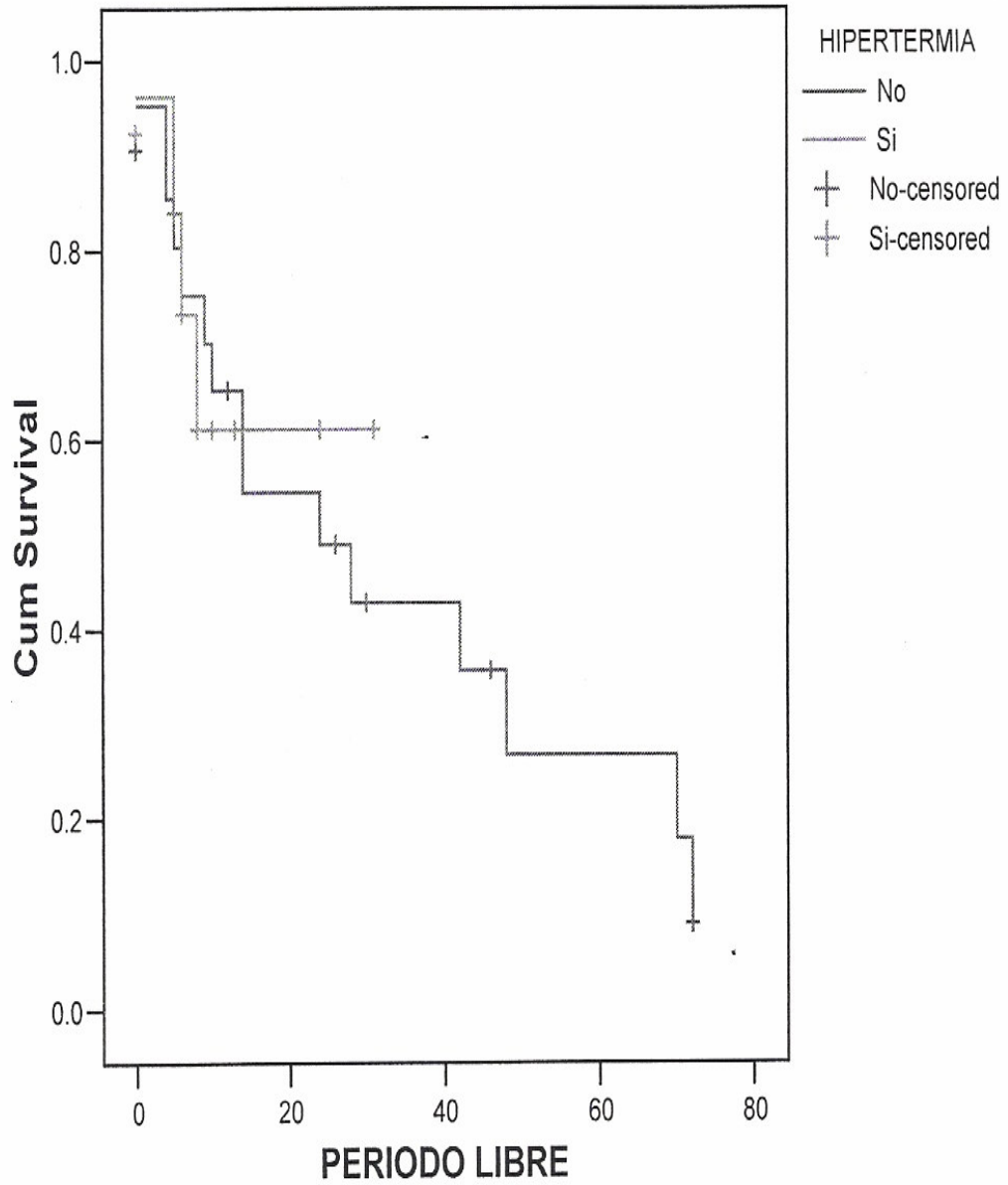
Existe la gran posibilidad de realizar más estudios prospectivos con diferentes agentes tóxicos que permitan encontrar una técnica que optimice el tratamiento. Esto basado en el razonamiento de que la limitante del enfoque quirúrgico son los implantes microscópicos que no se logran eliminar y que requerirán de el uso de la quimioterapia para controlar la enfermedad peritoneal y de alguna manera mejorar los niveles de sobrevida actualmente alcanzados.

GRAFICAS .

Survival Function

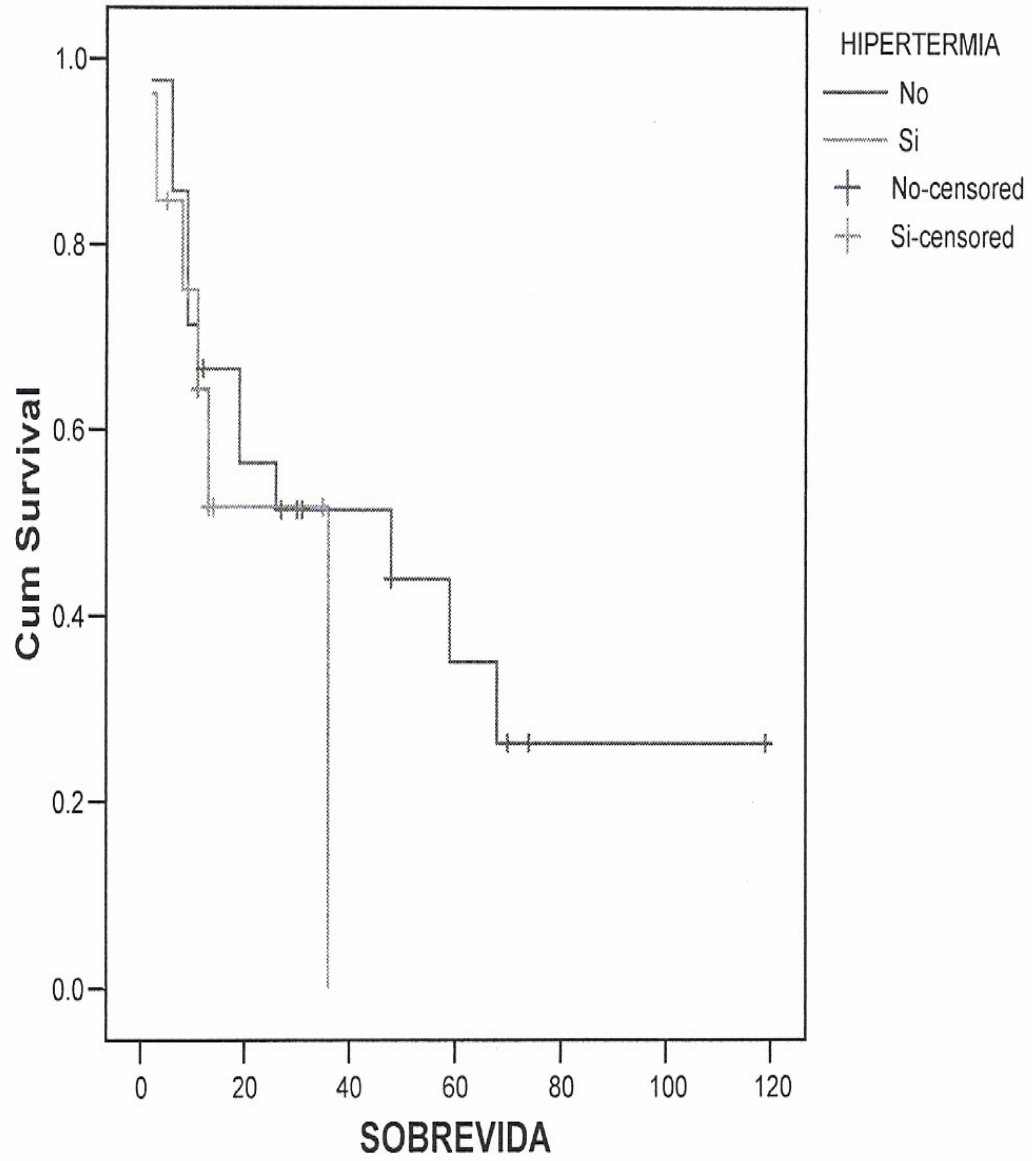


Survival Functions



Kaplan-Meier

Survival Functions



ANEXO 1

Hoja de recolección de datos

NOMBRE _____
CEDULA _____ EDAD: _____
SEXO: _____
Fecha de intervención _____
Diagnostico Histopatológico Preoperatorio _____
Enfermedades previas _____
ECOG _____ Tiempo quirùrgico _____
Presentación de la Carcinomatosis peritoneal: primaria _____ recurrente _____
Localización predominante de la carcinomatosis:
Apéndice _____ cólon _____ recto _____
Grado de malignidad:
Leve a moderadamente diferenciado _____ Indiferenciado _____
Histología:
Células en anillo de sello _____ Sin células en anillo de sello _____
Número de regiones afectadas:
0-5 _____ 6-9 _____
Índice de carcinomatosis abdominal:
<13 _____ >13 _____
Tipo de citorreducción:
R-1 _____ R-2 _____ R3 _____
Sangrado:
<6 lts _____ >6 lts _____
Número de anastomosis intestinales:
0-1 _____ 2-3 _____ >3 _____
Obstrucción intestinal previa: si _____ no _____

Complicaciones:

Dehiscencia de herida _____ si _____ no _____
Dehiscencia de anastomosis _____ si _____ no _____
Fistula gastrointestinal _____ si _____ no _____
Días de estancia hospitalaria _____

Mortalidad y sobrevida:

Tiempo de sobrevida posterior al evento quirùrgico _____
Periodo libre de enfermedad:
< 1 año _____ >1 año _____
Muerte intraoperatoria _____ si _____ no _____

Tabla 1

<i>Gpo. Con sin hipertermia</i>	<i>Gpo. Con hipertermia .</i>
N= 21	N= 10
Femenino .-13 . (38.1%)	Femenino .- 6 (60%)
Masculino .- 8. (21 %)	Masculino .- 4 (40%)

Tabla 2 .

Grupo sin hipertermia.			Grupo con hipertermia.		
<i>S. Primario</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>S. Primario</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
Colon	6	28.6	Colon	6	60
Apéndice	14	66.7	Recto	1	10
Ovario	1	4.8	Apéndice	3	30
Total	21	100%	Total.	10	100%

Tabla 3

ICP x cuadrantes	Minimo	Maximo	Media	DE
Normotermia.	3	12	7.8	3.09
Hipertermia.	5	13	9	3.15

Tabla 4. – Comparativo de residual post quirúrgico.

Normotermia	Frecuencia	Porcentaje	Hipertermia	Frecuencia	Porcentaje
CC0	9	42.9	CC0	5	50
CC1	1	4.8	CC1	1	10
CC2	7	33.3	CC2	1	10
CC3	4	19	CC3	3	30

Tabla 5.- Comparativo del tiempo quirúrgico.

	Normotermia	Hipertermia
Mínimo.	165 min	105 min
Máximo.	600 min	690 min
Media.	347 min	417 min

Tabla 6.- Comparativo por grupos en relación a sangrado .

Sangrado	Normotermia	Hipertermia
Mínimo	100 mls	150 mls
Maximo	4000 mls	4000 mls
Media	1206 mls	1055 mls

Tabla 7.- Distribución por etapa clínica comparativa.

<i>Etapa</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>	<i>Hipertermia</i>	<i>Frecuencia</i>	<i>Porcentaje</i>
IIA	5	23.8	IIA	2	20
IIB	1	4.8	IIB	1	10
IIIA	1	4.8	IIIB	1	10
IIIB	3	14.3	IIIC	1	10
IIIC	2	9.5	IV	5	50
IV	9	42.9			

BIBLIOGRAFÍA.

- 1.- Glehen O, Kwiatkowsky F, Sugarbaker PH y cols. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multi-institutional study. *J Clin Oncol* 16:3284-3292. 2004.
- 2.- Sugarbaker PH. Review of a personal experience in the management of carcinomatosis and sarcomatosis. *Jpn J Clin Oncol* 2001;31(12):573-578.
- 3.- Sugarbaker PH. A curative approach to peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Semin oncol.* 32 (9) S68-S73. 2005.
- 4.- Harmon RL , Sugarbaker PH. Prognostic indicators in peritoneal carcinomatosis from gastrointestinal cancer. *Int Sem Sur Oncol* . 2005, 2:3 .
- 5.- 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 Feb. 221(2): 124-132.
- 6.- Piso P, Bektas H, Werner U y cols . Improved prognosis following peritonectomy procedures and hypertermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol.* 2001; 27:286-290.
- 7.- Verwaal VJ, de Bree E, van Ruth S y cols. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus system chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 21:3737-3743, 2003.
- 8.- Miner TJ, Shia J, Jaques DP y cols . Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei. An análisis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005;241:300-308.

- 9.- Elias D , Blot F , El Otmany y cols. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer*. 2001;92:71-76.
- 10.- Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JC y cols . Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5- fluoracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery*. 1985;98:414-422.
- 11.- Glehen O, Mithieux F, Osinsky D y cols . 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.
- 12.- Glehen O, Osinsky D, Cotte E. y cols. Intraperitoneal chemohyperthermia using a closed abdominal procedure and cytoreductive surgery for the treatment of peritoneal carcinomatosis: morbidity and mortality analysis of 216 consecutive procedures. *Ann surg oncol*. 2003;10:863-869.
- 13.- Smith JW, Kemeny N, Caldwell Ch y cols. Pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. The memorial Sloan –Kettering cancer center experience. *Cancer*. 1992;70:396-401.
- 14.- Sugarbaker PH , Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy . *Ann Surg Oncol*. 1999;6(8):727-731.
- 15.- Sugarbaker PH, Kern K, Lack E. Malignant pseudomyxoma peritonei of colonic origin. Natural history and presentation of a curative approach to treatment. *Dis colon rectum* 1987;30:772-779.
- 16.- Bryant J , Clegg J, Sidhu MK y cols. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomixoma peritonei. *Br J Surg*. 2005;92:153-158.

19. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, et al: Extensive cytoreductive surgery followed by intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *Eur J Cancer* 37:979-984,