



Facultad de Medicina



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.**

**FACULTAD DE MEDICINA.**

**SE PRESENTA LA TESIS TITULADA:**

**Citorreducción quirúrgica con peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del servicio de Oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE.**

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:**

***CIRUGIA ONCOLOGICA ADULTOS.***

**PRESENTA:**

***DR. YOSEF PÉREZ GONZÁLEZ.***

**ASESOR:**

***DR. JUAN ALBERTO TENORIO TORRES***

**CIUDAD DE MEXICO A 13 FEBRERO DEL 2017.**



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.

---

DRA. AURA ERAZO VALLE SOLIS  
Subdirectora de Enseñanza e Investigación  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

---

DR. JORGE RAMÍREZ HEREDIA  
Profesor Titular del Curso Universitario de Cirugía Oncológica  
Jefe de Servicio de Cirugía Oncológica Adultos en el Centro Médico Nacional  
“20 de Noviembre”, ISSSTE

---

DR. JUAN ALBERTO TENORIO TORRES  
Director de Tesis  
Médico Adscrito Cirugía Oncológica Adultos  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

---

DR. YOSEF PEREZ GONZALEZ  
Presentador de tesis  
Médico Residente Cirugía Oncológica Adultos  
Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”, ISSSTE

## DEDICATORIA.

Quiero agradecer a mis padres y hermanos, por todo su apoyo, esfuerzo y sacrificio durante toda mi carrera, sobre todo por su confianza, consejos y por siempre creer en mí.

A mi hija hermosa Andrea, por ser un motivo día a día para superarme, entender el poco tiempo que puedo pasar con ella y apoyarme en esos momentos difíciles.

A mis maestros quienes representan mi inspiración para ejercer esta noble y humanitaria profesión y un ejemplo a seguir.

<b>SECCIÓN</b>	<b>PÁGINA</b>
• RESUMEN	4
• ANTECEDENTES	6
• PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	10
• JUSTIFICACIONES	11
• OBJETIVOS	13
• METODOLOGÍA	14
• IMPLICACIONES ÉTICAS	15
• RESULTADOS	15
• DISCUSION	19
• CONCLUSIONES	21
• BIBLIOGRAFIA	22

## RESUMEN

El paciente con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal (CP) se asocia con mal pronóstico, ya que es un signo de estadio avanzado, progresión o recurrencia de la enfermedad de múltiples neoplasias malignas ginecológicas o gastrointestinales, así como primarias de peritoneo, con una supervivencia media reportada es de 5.2 meses para cáncer colorrectal (CCR) avanzado, 3.1 meses para el cáncer gástrico, cáncer de ovario 10.7 meses, pseudomixoma peritoneal 14% a 5a. El manejo establecido es quimioterapia sistémica paliativa, sin embargo el tratamiento no ha tenido éxito en el pasado y el cirujano cuando se enfrenta a carcinomatosis peritoneal por cáncer epitelial se reserva solo con fines de paliación en casos de obstrucción y/o sangrado y se elige el procedimiento más simple o solo se limita a una toma de biopsia y cierra la herida quirúrgica y no con fines de citorreducción de la enfermedad para mejor control y/o tratamiento con fines curativos, condenando al paciente a la espera de su fallecimiento.

La citoreducción quirúrgica (CRQ) con peritonectomía más quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) fue descrita en 1985 por Sugarbaker et al, como una opción innovadora para pacientes seleccionados con CP de origen colorrectal. La cirugía citorreductora combinada con quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) surge como una opción de tratamiento para pacientes con CP.

Aún no hay una metodología estandarizada para el procedimiento y varía de institución a institución; sin embargo, se ha logrado obtener puntos de acuerdo tales como citorreducción completa antes de la quimioterapia intraperitoneal, temperatura, duración de la perfusión, técnica abierta o cerrada. No obstante, la técnica no se ha popularizado en todo el mundo debido a que es un procedimiento complejo con resecciones extensas, multiorgánicas, frecuentemente con más de dos anastomosis, quimioterapia en altas concentraciones y toxicidad, tiempos quirúrgicos prolongados, hasta 10-14 hr, y que la hipertermia intraperitoneal presenta desequilibrios hidroelectrolíticos, lo que condiciona elevadas tasas de morbilidad y mortalidad.

Se ha demostrado que los procedimientos con enfermedad residual tratada solo con cirugía son la causa de recurrencia en la mayoría de los pacientes, la eficacia en la supervivencia en pacientes con carcinomatosis peritoneal del procedimiento llamado CRS con peritonectomía e HIPEC se ha probado en diferentes estudios clínicos, y se han establecido centros de tratamiento en diferentes países del mundo, Italia, Países Bajos, Estados Unidos y Japón.

Este trabajo presenta la experiencia de este tratamiento innovador en pacientes con carcinomatosis peritoneal por diferentes neoplasias malignas tratadas en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre.

Carcinomatosis peritoneal (CP) se define como la diseminación tumoral en el interior de la cavidad peritoneal derivada de trastornos primarios peritoneales malignos (tales como el mesotelioma peritoneal), del tracto digestivo y cánceres ginecológicas avanzados [tales como tumor apendicular, cáncer de ovario (CO), cáncer colorrectal (CCR), o cáncer gástrico (1)]. La CP ha sido históricamente considerada una condición terminal tratada con medios paliativos que incluían medidas de apoyo, cirugía paliativa y quimioterapia sistémica sin lograr buenas tasas de supervivencia (2). El manejo establecido es quimioterapia sistémica paliativa, el tratamiento con quimioterapia sistémica no ha tenido éxito en el pasado y el cirujano cuando se enfrenta a la carcinomatosis peritoneal por cáncer de colon, apéndice o por recurrencias de cánceres ginecológicos se reserva la intervención quirúrgica solo con fines de paliación en casos de obstrucción y/o sangrado; se elige el procedimiento más simple o solo se limita a una toma de biopsia y cierra la herida quirúrgica y no con fines de citorreducción de la enfermedad para mejor control y/o tratamiento con fines curativos (17) condenando al paciente a la espera de su fallecimiento; remover limitadas cantidades de carcinomatosis resulta inútil y frecuentemente conduce a una progresión rápida. Afortunadamente, en la década de 1980, el interés en las enfermedades malignas con extensión peritoneal y la introducción del concepto de una "enfermedad locorregional dio como resultado el nacimiento de un nuevo enfoque renovado con la citorreducción quirúrgica (CRQ) y quimioterapia intraperitoneal (QIP) que surgieron como tratamientos posiblemente más eficaces con un potencial de supervivencia a largo plazo. Aunque los datos preliminares fueron vistos con gran escepticismo, hasta la fecha, esta estrategia es el único tratamiento que se ha asociado con aumento en la con mediana de supervivencia global (SG) hasta 46 meses (3).

La CP se desarrolla por desprendimiento de las células malignas del tumor primario después de rebasar el revestimiento peritoneal del órgano de origen. Se ha postulado que las metástasis peritoneales pueden representar enfermedad regional, y que las células de cáncer no se ha propagado a órganos lejanos (4). Este concepto se conoce como "metástasis a peritoneo regionales, término que ha sido adoptado gradualmente por múltiples grupos en las dos últimas décadas; y como resultado, la administración de tratamiento agresivo a la superficie peritoneal con CRQ y QIP que son ampliamente practicados. Sin embargo, los datos de los ensayos controlados aleatorios (ECA) que evalúan la eficacia de esta terapia agresiva en diferentes patologías tumorales son escasos (5). La citorreducción quirúrgica, en combinación con QIP, fue descrita por primera vez por Sugarbaker en la década de 1990 como una forma de terapia agresiva locorregional (6,7). El objetivo de CRQ es la erradicación en la cavidad peritoneal de lesiones macroscópicas. Esto puede ser seguido por la infusión de un agente quimioterapéutico, ya sea durante la operación o en el período postoperatorio temprano. Este proceso permite una mayor concentración de fármaco dentro del peritoneo. Sobre la base de esta estrategia, CRQ en conjunto con QIP es para dar tratamiento a la enfermedad macroscópica y microscópica y por lo tanto puede mejorar la supervivencia (8).

El estado de la literatura actual como base ensayos de las dos últimas décadas, tiene una creciente evidencia en apoyo de CRQ y QIP como una modalidad de tratamiento para CP. En consecuencia, los centros de todo el mundo han adoptado esta modalidad de procedimiento lo

que ha ayudado a identificar los tipos de cánceres para los que CQR y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC) puede estar asociada con un beneficio de supervivencia. Los mejores resultados con CRQ y QIP se han visto con cáncer apendicular, colorrectal, de ovario, y cáncer peritoneal primario. Sin embargo, la metástasis peritoneal se puede ver con los subtipos histológicos que usualmente no hacen metástasis en la cavidad abdominal, como el cáncer de mama, melanoma, tumores neuroendocrinos (TNE), y el sarcoma. Por lo tanto, ha habido intentos de utilizar esta modalidad para el tratamiento de la metástasis abdominal asociado con esos tipos de cáncer. No hay directrices claras que estén disponibles en relación con el papel de CRQ con o sin QIP en CP de páncreas, hepático primario, el cáncer de mama y el melanoma, ni tampoco la literatura proporciona información fiable sobre el pronóstico de estos pacientes, ya que la mayoría de los trabajos consisten en informes de casos y pequeño estudio serie (9-12). Por el contrario, hay algunos datos en la literatura sobre la eficacia de CRQ e QIP en tumores neuroendocrinos. Elias et al., Han informado recientemente su experiencia en el uso CRQ y HIPEC en el tratamiento de 41 pacientes con metástasis peritoneales de TNE. Llegaron a la conclusión de que la citorreducción quirúrgica de metástasis peritoneales es factible y puede estar asociada con una mejor supervivencia. Sin embargo, no pudieron determinar si la adición de HIPEC tuvo impacto (13). Del mismo modo, el QIP no se ha demostrado mejorar la supervivencia en pacientes con metástasis peritoneales de los sarcomas, incluso el tumor del estroma gastrointestinal (GIST) (14,15) o tumores de células redondas pequeñas desmoplásico (16). Por lo tanto, basado en la literatura actual, QIP se recomienda actualmente para cáncer apendicular, colorrectal, ovario, y cáncer peritoneal primario, y, en menor medida, el cáncer gástrico. La calidad de la evidencia que apoya el uso de CRQ e QIP en cada uno de estos tipos de cáncer varía de una histología a otra del tumor primario y por falta de evidencia de los ensayos aleatorizados.

Aún no hay una metodología estandarizada para el procedimiento y varía de institución a institución; sin embargo, se ha logrado obtener puntos de acuerdo (17) tales como citorreducción completa antes de la quimioterapia intraperitoneal, temperatura, duración de la perfusión, técnica abierta o cerrada que se describirán enseguida. No obstante, la técnica no se ha popularizado en todo el mundo debido a que es un procedimiento complejo con resecciones extensas, multiorgánicas, frecuentemente con más de dos anastomosis, quimioterapia en altas concentraciones y toxicidad, tiempos quirúrgicos prolongados, hasta 10-14 hr, y que la hipertermia intraperitoneal presenta desequilibrios hidroelectrolíticos, lo que condiciona elevadas tasas de morbilidad y mortalidad (6,7,19).

### **Carcinoma apendicular mucinoso**

Las neoplasias de apéndice con invasión peritoneal son tumores raros derivados principalmente de una neoplasia epitelial mucinosa, que son un grupo heterogéneo de tumores que normalmente se clasifican en subtipos de grado histológico bajo y alto. La patología de las lesiones peritoneales asociados con cánceres del apéndice se puede dividir en tres grupos: carcinoma adenomucinoso con extensión peritoneal, carcinomatosis peritoneal de carcinoma mucinoso, y carcinomatosis peritoneal mucinoso con características intermedias (bien diferenciadas) (18). El tratamiento de los pacientes con tumores mucinosos del apéndice ha evolucionado a lo largo de las últimas décadas. En 1987, Sugarbaker et al. Informó el primer uso de QIP después de citorreducción quirúrgica en 14 pacientes con pseudomixoma peritoneal (19). En las siguientes tres décadas, se

han realizado numerosos estudios que muestran resultados prometedores en el uso de QIP después CRQ de este tipo de tumor. Un artículo de consenso de 2008, sobre el tratamiento locorregional del tumor mucinoso apendicular con diseminación peritoneal apoyó su papel fundamental en el manejo de esta enfermedad, la que con el tratamiento actual estándar tiene alta mortalidad a corto plazo. El aumento de centros especializados en este método podría ayudar a producir estudios multicéntricos con poblaciones menos heterogéneas, evidencia de alta calidad y mejores resultados post-quirúrgicos (20). Sin embargo, no ha habido ningún ensayo clínico aleatorizado realizado hasta la fecha que evalúan el impacto de la citorreducción quirúrgica con QIP para el tratamiento del cáncer del apéndice. Hay, sin embargo, varias series comunican los resultados retrospectivos sobre el panorama actual en el tratamiento del cáncer apendicular. Un estudio observacional 2012 por Chua et al. Notifica resultados de supervivencia superior asociado con CRQ y HIPEC (HR, 0,65; p = 0,03) para neoplasia apendicular mucinosa con carcinomatosis peritoneal, pero no hubo diferencias OS en sus análisis multivariado (21). El estudio incluyó a 2.298 pacientes que se sometieron a HIPEC (60%), quimioterapia intraperitoneal postoperatoria (2%) o una combinación de los dos (29%), con algunos pacientes sometidos a ninguno de los tratamientos (9%). Complicaciones postoperatorias fueron de 24% y la mortalidad post-quirúrgica fue del 2%. La mediana de SG fue de 16,3 años, y la mediana de SLP fue de 8,2 años. Los resultados estaban fuertemente relacionados con la integridad de citorreducción quirúrgica. Los pacientes que lograron una CRQ R0 (sin enfermedad tumoral residual macroscópica) o CRQ R1 (enfermedad tumoral residual <2,5 mm) la resección tenía SG significativamente mejor (P <0,001) en comparación con aquellos que se sometieron a CRQ R2 (enfermedad tumoral residual de 2,5 mm a 2,5 cm) o CRQ R3 (residual tumor enfermedad > 2,5 cm) de la resección, con el grupo anterior que tiene tasas de SG a 10 años en el rango de 69-75% en comparación con una tasa de SG 10-años deprimente de 7% para el segundo. Los autores concluyeron que la citorreducción completa, en lugar de HIPEC, fue la variable más importante asociado con una mejor supervivencia. Por el contrario, un estudio retrospectivo Holandés por Smeenk et al. en 2007 encontró subtipo patológico que es el factor pronóstico más importante para la supervivencia global y la supervivencia libre de enfermedad (SLE)(22); sin embargo, el estado de CQR se convirtió en un factor significativo una vez que la enfermedad nodular residual fue mayor que 2,5 mm. Otra serie de 64 pacientes con metástasis peritoneales con cáncer de colon o apendicular tratados con CRQ seguido por el QIP en el Memorial Sloan Kettering Cancer Center (MSK) 1987-1999 también hizo hincapié en la importancia de la resección completa. Los autores demostraron que la resección completa del tumor fue el único factor significativo en el análisis multivariado y se asoció con una supervivencia a 5 años del 54% en comparación con una supervivencia a 5 años del 16% para la resección incompleta (23). Un informe más reciente de MSK incluyó a 50 pacientes que se sometieron a CRQ seguido por quimioterapia intraperitoneal postoperatoria en neoplasia apendicular mucinosa. El estudio demostró una supervivencia libre de recurrencia a los 5 años (SLE) del 43%. Diecisiete pacientes experimentaron complicaciones post-quirúrgicas y no hubo mortalidad perioperatoria. En SLE a 5 años fue del 43% y la mediana de SG fue de 9,8 años (24). Otro estudio retrospectivo en Noruega de 93 pacientes comparó quimioterapia intraperitoneal postoperatoria y HIPEC tras citorreducción completa y no mostró diferencia en la SG a 10 años y SLE (25). Metástasis en ganglios linfáticos se ha reportado en hasta el 40% de los pacientes y se asocia con una menor supervivencia. Además, la linfadenectomía de rutina no es propuesta en la CRQ ya que está claro que se proporciona ningún beneficio. Sin embargo,

algunos autores han demostrado que la supervivencia a largo plazo sigue siendo posible en este subgrupo de pacientes después de realizar una óptima CRQ / QIP. Halabi y col., en un análisis retrospectivo 2012 de los pacientes con carcinomatosis peritoneal de cáncer apendicular, demostró un aumento de las tasas de SG a 5 años de 21% en aquellos con metástasis en los ganglios linfáticos después de CRQ óptimas y HIPEC (26). Esta mejora en la supervivencia, sin embargo, no se ha reproducido en los estudios publicados más recientemente. Randle et al. Informaron los resultados de 31 pacientes con CP debido a la patología tumoral de las células caliciformes apendicular. Una tasa de citorreducción completa 36% se logró y no hubo una diferencia significativa en la mediana de SG en todos los pacientes, aunque los pacientes con ganglios linfáticos negativos tuvieron resultados significativamente mejores (mediana de SG, 29,2 frente a 10,2 meses,  $p = 0,002$ ) que aquellos con ganglios linfáticos metástasis (27).

Otro estudio realizado por Milovanov et al. dividieron 105 pacientes con CP de origen apendicular en función de si se habían sometido antes a cirugía limitada o cirugía extensa. Todos los pacientes fueron sometidos a CRQ / HIPEC después de cirugía limitada o cirugía extensa. Encontraron significativamente peor SG entre los pacientes que se habían sometido a cirugía extensa en comparación con aquellos que fueron sometidos a cirugía limitada (54% frente al 26%;  $p = 0,029$ ), y esta diferencia a 5 años fue más significativa en los pacientes que tenían ganglios linfáticos negativos (17% frente a 75 %,  $P = 0,026$ ). No hubo diferencia significativa en el resultado entre aquellos con ganglios linfáticos positivos antes de cirugía extensa frente a cirugía limitada, y una SG a 5 años 14% y 17% respectivamente ( $p = 0,61$ ) (28). Este estudio también subrayó la importancia de la derivación temprana a un centro con experiencia antes de la consideración de CRQ y HIPEC. Se han logrado con frecuencia resultados en SLP y SG mayor de 10 años para carcinomatosis de origen apendicular, que es una mejora significativa de los controles históricos tratados con reducción de volumen y la terapia sistémica (29). Esto podría explicarse en parte por la tendencia de este tipo de tumor a permanecer dentro de la cavidad peritoneal. La disminución de la supervivencia observada en los pacientes que recibieron terapia sistémica está probablemente relacionado con el sesgo de selección como aquellos pacientes probablemente tenían una enfermedad más avanzada o agresiva. Además, la metástasis sistémica es común y ocurre en 10% de los casos (30,31). Está aceptado generalmente ahora que la morbilidad perioperatoria de CRQ / QIP puede estar justificado por el potencial de supervivencia a largo plazo alcanzado para pacientes seleccionados con enfermedad peritoneal de origen apendicular. Como resultado, muchos autores han defendido con frecuencia que la CRQ con QIP deba ser el estándar de tratamiento para esta enfermedad (19).

## **Cáncer colorrectal**

La carcinomatosis peritoneal de CRC se ha considerado una condición terminal con pronóstico sombrío. Con sólo 10% de SG a 2 años con quimioterapia sistémica cirugía paliativa (32). Se completaron múltiples estudios de fase II en la década de 1990 para evaluar el papel de CRQ y QIP para la CCR con CP (33-35). Los resultados prometedores de estos estudios alentaron a otros autores para evaluar el papel de CRQ / QIP en ensayos clínicos aleatorizados. En 2003, se notificaron los resultados de un ECA que comparan CRQ y QIP seguida de quimioterapia sistémica a la quimioterapia sistémica sola. El estudio, que incluyó a 105 pacientes, demostró una supervivencia global media de 22,3 meses frente a 12,6 meses en el grupo de sólo quimioterapia

sistémica. La mortalidad perioperatoria fue significativa (8%) después de una mediana de seguimiento de 21,6 meses. La SG se asoció significativamente con el estado de CRQ ( $P < 0,0001$ ) y la puntuación inicial índice de carcinomatosis peritoneal (36). Recientemente, los autores publicaron resultados de seguimiento a largo plazo (mediana de 8 años) y demostraron que el SLE a 5 años fue del 45% para los pacientes con citorreducción óptima e QIP en comparación con menos del 10% para aquellos con citorreducción incompleta o grupo de terapia sistémica sola. A los 6 años después del tratamiento, sólo el cinco y el diez por ciento de los pacientes en los grupos estándar y experimentales, respectivamente, estaban vivos. Aunque este estudio mostró resultados prometedores, los resultados fueron moderados por la baja tasa de actividad, elevada mortalidad y un régimen de quimioterapia que ha quedado desfasado (5-FU / leucovorina) (37). Otros dos ECA colorrectales se abrieron con el fin de comparar CRQ seguido por quimioterapia intraperitoneal postoperatoria (Europa) o HIPEC (EE.UU.) frente a citorreducción con la terapia sistémica. Desafortunadamente, sin embargo, ambos ensayos fueron cerrados debido a un fallo en acumular pacientes (32,38).

Los estudios retrospectivos han mostrado resultados superiores después de CCR, QIP, y la quimioterapia sistémica en comparación con la quimioterapia estándar con cirugía paliativa. Elias et al. realizaron un estudio con 48 pacientes en ambos brazos, y Franko et al. con 67 pacientes CCR y HIPEC y 38 pacientes con la terapia estándar (39,40). Ambos estudios demostraron una media de SG en Elias et al. de 62,7 vs. 23,9 meses ( $p < 0,05$ ) y Franko et al. de 34,7 vs. 16,8 meses ( $p < 0,001$ ) en los grupos de tratamiento. Los pacientes en ambos estudios fueron altamente seleccionados con enfermedad peritoneal asintomática y sin metástasis extraperitoneal. Se utilizó quimioterapia sistémica moderna en ambos estudios y mostró una mejora en las tasas de supervivencia en comparación con las cifras históricas obtenidas a partir de los regímenes de quimioterapia anteriores.

La comparación de los dos protocolos más representativos para la realización QIP, Glehen et al. y Elias et al. publicaron sus experiencias tanto con HIPEC y EPIC entre los pacientes con CP de origen CRC. El estudio Glehen analizó los resultados de 506 pacientes procedentes de 28 instituciones de todo el mundo que se sometieron a HIPEC (54%), EPIC (24%) o con ambos tratamientos (22%) con una mediana de seguimiento de 53 meses. Para pacientes con CRQ a 1 año, 3 años y 5 años las tasas de supervivencia fueron 87%, 47% y 31%, además de una mediana de supervivencia de 32,4 meses. La tendencia en la SLE fue del 40% en un año, el 16% a tres años, y 10% a 5 años. La mediana de SG fue de 19,2 meses. Hubo 20 muertes después de la operación (4%) y 116 pacientes sufrieron complicaciones mayores (22,9%) con una fístula siendo la complicación más frecuente (41). Seis años más tarde, Elias et al. analizaron 523 pacientes procedentes de 23 centros en Francia, con una mediana de seguimiento de 45 meses. De los pacientes estudiados, la mayoría se trató con HIPEC, el 16% se sometieron a EPIC y una fracción se sometió a los dos (1,7%), pero no hay diferencias en la supervivencia puede ser detectado entre HIPEC frente EPIC. La mediana de SG fue de 30 meses a 5 años y hubo 17 (3,3%) muertes relacionadas con el tratamiento por shock séptico, dificultades respiratorias, toxicidad hematológica, embolia pulmonar o insuficiencia renal aguda (42). En general las tasas de supervivencia a 1, 3 y 5 años fueron del 81%, 41% y 27% y las tasas de SLE eran bastante similares al estudio de Glehen. se presentaron complicaciones Grado 3 y 4 en el 31% con

reoperación, fístulas, hemorragia, absceso pulmonar y la infección como la más común. En los 416 pacientes que se sometieron a CCR completa, el análisis multivariado identificó que la extensión de la carcinomatosis, presencia de metástasis hepáticas, la experiencia del centro, los ganglios linfáticos y la quimioterapia adyuvante son factores asociados al resultado clínico. Estos estudios mostraron que la mortalidad fue baja (3-4%) y las tasas de morbilidad fueron aceptables (20-30%), que apoya esta técnica quirúrgica como una opción de tratamiento viable sobre todo cuando se pueden realizar CRQ completa.

Por último, Prodiges 7, un ensayo multicéntrico francés muy esperado, ha completado la inclusión de 280 pacientes como estaba previsto. Este estudio busca cuantificar el impacto de HIPEC, ya que se compara pacientes asignados al azar a HIPEC o no después de CRQ. Los pacientes en este ensayo tenían un índice de CP por debajo de 25. No hay resultados definitivos de este ensayo, aunque los primeros reportes del mismo grupo de autores indican que la mediana de supervivencia es más alta de lo esperado en ambos grupos (43).

Los avances en la quimioterapia sistémica en las últimas dos décadas han dado lugar a la mejora de las tasas de supervivencia en CCR metastásico. Sin embargo, los pacientes con CP todavía tienen un peor resultado en comparación con aquellos con otros sitios de metástasis. La CRQ seguida de QIP para las metástasis aisladas peritoneales se combina habitualmente con la terapia sistémica. Además, algunos estudios han demostrado que los pacientes con una amplia carga de enfermedad peritoneal les va mal con citorreducción y el QIP, por lo tanto, deben ser tratados de manera selectiva con este enfoque agresivo (42,44). La laparoscopia o una resonancia magnética antes de la laparotomía pueden ser valiosos en pacientes con evidencia equívoca de enfermedad extensa peritoneal. La CCR e QIP se asocia con mejora en la supervivencia esperada en pacientes seleccionados con metástasis peritoneal por cáncer colorrectal. Sin embargo, el protocolo óptimo para la administración QIP y el papel de CCR y CIP en pacientes con metástasis hepáticas resecables no se conoce todavía.

De los ensayos en curso en todo el mundo para cáncer de colon y recto así como de apéndice cecal, hay un ensayo clínico aleatorizado, no ciego, de fase II en curso en MSK. Este ensayo tiene el objetivo de evaluar la quimioterapia intraperitoneal después de la cirugía citorreductora. En él se compara quimioterapia intraperitoneal en post-operatorio (EPIC) y quimioterapia hipertérmica intraperitoneal (HIPEC) Después de la citorreducción quirúrgica óptima (CRQO) para neoplasias del apéndice, colon y del recto con metástasis peritoneal aisladas. Este es el primer ensayo aleatorio que compara EPIC o HIPEC como terapia temprana para cáncer apendicular y el CRC. El propósito de este estudio es medir la eficacia y toxicidad de EPIC y HIPEC después CRQO entre los pacientes con cáncer apendicular, rectal o de colon. El objetivo primario es supervivencia libre de enfermedad a 3 años. A partir de mayo de 2015, han sido asignados al azar 63 pacientes y el ensayo está en camino de ser completado para el 2019. Los pacientes serán estratificados por la quimioterapia sistémica previa y por el órgano de origen. Los pacientes se asignaron al azar a HIPEC (grupo A) o EPIC (grupo B) después de que el cirujano determina que el paciente puede someterse a una citorreducción óptima.

La CP de origen gástrico ha sido tradicionalmente considerada incurable, con un pronóstico grave. Un estudio reciente prospectivo de 1.108 pacientes con adenocarcinoma gástrico que posteriormente desarrollaron CP metacrónica reveló una supervivencia media de 3 meses a pesar de una resección R0 inicial D2 en los pacientes con recidiva peritoneal metacrónica (45). Estudios previos han demostrado la mediana de supervivencia similar de hasta 3 a 6 meses (46). Convencionalmente, el tratamiento estándar para el cáncer gástrico con CP ha sido la quimioterapia sistémica, lo que ha mejorado la supervivencia media de 7-10 meses (47). Sin embargo, en pacientes con metástasis peritoneales de cáncer gástrico, incluso la quimioterapia sistémica tiene bajas tasas de respuesta (48). En 1988, Fujimoto et al., informó la primera serie de QIP en 15 pacientes con CP de cáncer gástrico con una tasa de supervivencia media de  $7,2 \pm 4,6$  meses (49). Además, la adición de solución salina de lavado intraoperatorio (extenso lavado peritoneal intraoperatorio) seguido de QIP con cisplatino por un grupo japonés mostró una mejora significativa en la supervivencia de cinco años en 88 pacientes con cáncer gástrico (50).

Un estudio posterior de 159 pacientes que recibieron CRQ seguido por QIP (HIPEC en el 150 y en el resto EPIC) demostró una supervivencia media de 9,2 meses y las tasas de supervivencia a 5 años de hasta el 13% (51). Informes anteriores de los estudios japoneses informaron mejoría en la supervivencia con QIP en 21 pacientes; De hecho, los autores reportaron un aumento en las fallas respiratorias y renales (52), que habían conducido a la información contradictoria y la duda respecto al uso del QIP en el cáncer gástrico con carcinomatosis peritoneal (53). En 2011, Yang et al muestra los resultados observados en un ensayo clínico aleatorizado que comparó CRQ y QIP contra solo CRQ en 68 pacientes con metástasis aisladas peritoneal por cáncer gástrico. La mediana de SG fue de 11 meses en el grupo CRQ / QIP y 6,5 meses en el grupo CRQ sola ( $p < 0,05$ ) (54).

Hay estudios que apoyan la gastrectomía con CRQ con metastasectomía, más de quimioterapia sistémica y otros la quimioterapia sistémica sola. El estudio GYMSSA fue un intento de reconciliar estos estudios contradictorios. Este estudio comparó gastrectomía con CRQ y HIPEC, además de la terapia sistémica con la terapia sistémica sola. El estudio fue diseñado para comparar los dos enfoques terapéuticos, por desgracia, era demasiado pequeño para resultados definitivos; siete pacientes recibieron CRQ, HIPEC y la quimioterapia sistémica con FOLFOXIRI y nueve pacientes que recibieron sólo FOLFOXIRI. De los pacientes que recibieron quimioterapia sola, ninguno sobrevivió más de 11 meses; Por el contrario, un paciente en el grupo CRQ con HIPEC y FOLFOXIRI sobrevivió hasta dos años. La mediana de SG fue de 4,3 meses (quimioterapia sola) frente a 11,3 meses (CRQ, HIPEC y la quimioterapia sistémica) (55). Estos resultados prestaron mayor optimismo para el uso de HIPEC, y condujeron a ensayos adicionales para solidificar la eficacia de HIPEC como tratamiento adyuvante para el cáncer gástrico.

Una de las preguntas interesantes planteadas recientemente por Wu et al, es con respecto a la sincronización de CRQ y QIP. Encontraron que CRQ y QIP resultó en mejor SG y menos morbilidad que los pacientes que tenían solo CRQ (56). Dado que el ensayo Yang demostró CRQ con QIP se asoció con un aumento de SG, y el juicio GYMSSA trató de aclarar esta diferencia, incluso en el brazo de la quimioterapia sistémica, los ensayos aleatorios adicionales están ahora en curso y sus resultados en espera. Hay tres ensayos actualmente activos de cáncer gástrico en Francia, España, y Texas.

## Mesotelioma peritoneal maligno

El mesotelioma peritoneal es una neoplasia poco frecuente; en los EE.UU su incidencia anual se aproxima a 100-400 casos (57,58). El origen de este tumor se cree que es el mesotelio de la cavidad abdominal, que progresa a un nódulo y luego a la formación de una placa con invasión locorregional agresiva y efecto de masa. Hay variantes de mesotelioma maligno, pero mesotelioma peritoneal maligno difuso comprende sólo el 10% de mesotelioma en general (59). Mesotelioma peritoneal maligno difuso en sí puede ser descrito histológicamente como epitelioide, sarcomatoide, o bifásico; el tipo epitelioide está asociado con un mejor pronóstico (60). El mesotelioma peritoneal es comúnmente tratado con quimioterapia sistémica (pemetrexed, cisplatino y gemcitabina), y de vez en cuando la cirugía paliativa y la radiación abdominal total (61). Es de destacar que la quimioterapia sistémica con cisplatino y pemetrexed es el único régimen sistémico aprobado por la FDA para esta entidad (62). La mediana de supervivencia con pemetrexed y cisplatino o gemcitabina va de rangos de 12 a 26,8 meses (63,64).

Algunos ensayos sobre el desarrollo de mesotelioma peritoneal están en proceso. CRQ se piensa que es eficaz en esta enfermedad mediante la reducción de la recurrencia en el mesotelioma peritoneal; 86% de las recidivas se producen en la cavidad peritoneal, con citorreducción incompleta siendo un predictor independiente de recurrencia intraperitoneal (65,66). Bandolero et al. reportó quince pacientes con mesotelioma peritoneal que había recibido CRQ y HIPEC entre 1989 y 2004; la mediana de supervivencia fue de 35,6 meses en general y los autores concluyeron que los únicos factores significativos que afectan la mediana de supervivencia eran CRQ y la extensión de la carcinomatosis (67). Además, Baratti et al. Demostraron que, retrospectivamente, los pacientes que recibieron una peritonectomía parietal completa habían aumentado la supervivencia de 5 años en comparación con sus cohortes que sólo habían recibido una peritonectomía parietal selectivo sin ninguna diferencia en la morbilidad (68).

Un estudio prospectivo de doce pacientes tratados con HIPEC combinado con CRQ informó la supervivencia media de 34,2 meses y la resolución completa de la ascitis maligna en el 86% de los pacientes (69). Un informe similar de cuarenta y nueve pacientes informó una mediana de SG de 92 meses, mientras que otra serie de veintiséis pacientes con un régimen de HIPEC diferente en una institución diferente informó la supervivencia media de 100 meses con una tasa de supervivencia a 5 años del 63%, pero a costa de 54% de morbilidad perioperatoria (70,71). Una de las series más grande hasta la fecha ha estudiado 401 pacientes (seguimiento completo) que recibieron CRQ y HIPEC; reporta media de supervivencia de 53 meses (72); una serie más pequeña de diecisiete pacientes informó de una supervivencia media de 3,7 años (73). El subtipo epitelial, ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos, citorreducción completa (CC-0 ó CC-1) y HIPEC se asociaron con una mejor supervivencia en la serie de 401 pacientes ( $P < 0,05$ ). Aunque una variedad de regímenes de quimioterapia se han utilizado entre los estudios mencionados anteriormente, Blackham et al. Reporta treinta y cuatro pacientes con mesotelioma peritoneal que recibieron mitomicina o cisplatino y llegaron a la conclusión de que la mediana de SG y la SLP eran mayores en el grupo de cisplatino; Por lo tanto, los autores concluyeron recomendar el uso de cisplatino para HIPEC (74).

Por otra parte, el momento de la quimioterapia sistémica en el contexto de CRQ y QIP no es clara. Un estudio retrospectivo no mostró diferencias asociadas en la supervivencia media o morbilidad entre los grupos que recibieron quimioterapia sistémica (antes o después de la operación) y los que no lo hicieron (75). La elección del enfoque QIP varía; Shetty et al. reporta mejores resultados y menos complicaciones en los pacientes que se sometieron a CRQ y HIPEC con carboplatino en comparación con los que recibieron HIPEC con mitomicina (76). Recientemente, se publicó un meta-análisis de 20 estudios retrospectivos que informan sobre 1.047 pacientes con mesotelioma peritoneal maligno. Las estimaciones agrupadas de supervivencia produjeron una supervivencia de 1, 3 y 5 años del 84%, 59% y 42%, respectivamente. Los pacientes recibieron EPIC y los que recibieron QIP basada en cisplatino tuvieron asociada una mejora en la supervivencia a 5 años. La mediana de la QIP fue de 19 meses. Citorreducción completa (CRQ R0 y R1) en el 67% (rango: 46-93%) de los pacientes (77). Los estudios más recientes que se encuentran actualmente en curso están estudiando la seguridad y eficacia de la QIP en los pacientes en ensayos clínicos fase II para el mesotelioma peritoneal, ya que la recurrencia se produce con frecuencia en este tipo de cáncer, y es la causa habitual de mortalidad, la investigación más reciente sugiere que CRQ iterativas e QIP puede mejorar los resultados en relación con la morbilidad y la sintomatología, aunque han demostrado mejores resultados en los puntos de mediano tiempo. (78). Es evidente que el estado de tratamiento moderno en mesotelioma peritoneal maligno difuso está en evolución y más estudios con respecto a múltiples CRQ e QIP son necesarios para confirmar esta asociación.

### **Cáncer de ovario**

El CO es el sexto cáncer más común en las mujeres en todo el mundo y la enfermedad ginecológica maligna más letal (79,80). Alrededor del 70% de los pacientes con CO son diagnosticadas con enfermedad avanzada, ya sea en la etapa 3 o 4 (81). Clásicamente, CO ha sido tratada con cirugía de reducción de volumen y la quimioterapia adyuvante. La mediana de supervivencia a 5 años es inferior al 50% y hasta el 70% de todos los pacientes con recaída CO finalmente mueren de esta enfermedad (82,83). El CO también tiene la tendencia a propagarse por toda la cavidad peritoneal. Alberts et al. Informó el primer estudio de referencia que compara la quimioterapia sistémica e QIP, en el entorno post-operatorio retardado, después de la resección de todas las masas peritoneales mayores de 2 cm (84). Los pacientes que recibieron QIP postoperatoria tuvieron una supervivencia media de 49 meses frente a 41 meses para el grupo de quimioterapia sistémica.

En relación con los tumores malignos discutidos previamente, los resultados están fuertemente relacionados con el CRQ y la citorreducción óptima, que se define como enfermedad residual diámetro de menos de 1 cm con la que se ha relacionado una media de SG que van desde 49 a 66 meses (85,86). El Grupo de Oncología Ginecológica comparó cisplatino y paclitaxel sistémico con carboplatino y paclitaxel sistémico combinado con cisplatino IP post-operatorio después de una citorreducción óptima en ambos grupos. Los pacientes que recibieron QIP tuvieron una mejora asociada de la SLE (28 frente a 22 meses) y SG (63 frente a 52 meses) (85). Del mismo modo, Armstrong et al. Informaron una mejora asociada de la SLE (23,8 frente a 18,3 meses) y SG (65,6 frente a 49,7 meses) en el grupo sistémico e QIP en comparación con el grupo de quimioterapia sistémica después de la citorreducción completa en ambos grupos (86). Un trabajo

reciente de Chi et al. en MSK apoya la noción de que el CO avanzado con enfermedad estadio IIIC-IV voluminosa deben ser tratados con cirugía citorreductora primaria en la mayoría de los casos y el uso de la quimioterapia neoadyuvante debe reservarse para pacientes en los que la citorreducción completa no se puede hacer o en pacientes que no toleran la CRQ (87). Un estudio multi-institucional de la fase II se ha completado recientemente la evaluación de la SLP y la SG en 26 mujeres con las etapas 3 y 4 de CO tratados con CRQ y HIPEC. Todos los pacientes fueron sometidos a CRQ, seguida de HIPEC con cisplatino y doxorubicina, posteriormente, los pacientes recibieron carboplatino sistémico adyuvante y paclitaxel. La citorreducción óptima se logró en el 57% de los pacientes y el 43% tenían enfermedad residual mínima (menos de 2,5 mm). La SG fue de 60,7% y la SLP fue de 15,2% a los 5 años (mediana, 30 meses) (88). Uno de los estudios más grandes y más recientes es un estudio de cohorte retrospectivo Frances, multicéntrico (13 centros) que analizó los datos de 566 pacientes con CO avanzado o recurrente [446]. Ellos lograron una tasa de CRQ R0 de 74,9% y la morbilidad y la mortalidad perioperatoria fue de 31.3% y 0.8%, respectivamente. La mediana de SG fue de 35,4 y 45,7 meses para los CO avanzado y recurrente. Este análisis determina QIP, no la CRQ, como asociado con la mejor predicción de la supervivencia (89). Un ensayo fase III aleatorizado prospectivo Griego también se ha publicado recientemente. Los autores asignaron al azar 120 pacientes con estadio IIIC o IV de CO que había recurrido después de citorreducción y quimioterapia sistémica a CRQ con HIPEC vs. CRQ sin HIPEC. Ambos brazos recibieron quimioterapia sistémica y encontraron un aumento significativo de la supervivencia media en el grupo HIPEC (26,7 frente a 13,4 meses,  $p < 0,006$ ) con 3 años de supervivencia en un 75% frente al 18% ( $p < 0,01$ ).

Incluso más interesante, las diferencias en la supervivencia entre los pacientes con o sin resistencia a platino no fue significativa en el grupo HIPEC (26,6 frente a 26,8 meses,  $p < 0,3$ ) como lo fue para el grupo de quimioterapia sistémica (15,2 frente a 10,2 meses,  $p < 0,002$ ), el grupo HIPEC tenía una mayor proporción de aproximadamente el 10% de los pacientes en estadio IIIC (68%) en comparación con el grupo sin HIPEC (58%) (90). No obstante, se destaca además la necesidad de más estudios.

Los estudios sobre QIP en CO son difíciles de interpretar debido a la falta de una definición universal de citorreducción óptima (menos de 2 cm, menos de 1 cm o menos de 2,5 mm), la variedad de los agentes utilizados para QIP y el momento óptimo de QIP en el proceso de la enfermedad (primera línea, por recurrencia o para la consolidación). De acuerdo con las directrices National Comprehensive Cancer Network (NCCN), la QIP postoperatoria sigue siendo el estándar de cuidado para los pacientes con CP debido a CO; HIPEC sigue siendo una terapia prometedora, pero todavía no demostrada en este entorno. Se encuentran en curso ensayos en todo el mundo para cáncer ovárico, de trompa de Falopio y el cáncer peritoneal.

En un ensayo aleatorizado de fase II en pacientes con cáncer de ovario, cáncer de trompa de Falopio o peritoneal está dirigido por el Dr. Dennis Chi en el Memorial Sloan Kettering, en colaboración con el Hospital de la Santa Cruz, en Maryland, Hartford Salud y la Clínica Mayo. Se conoce como un estudio fase II sobre citorreducción secundaria con y sin HIPEC más quimioterapia postoperatoria para mujeres con recurrencia de cáncer de ovario, trompa de Falopio, o peritoneal. El propósito de este estudio es examinar si CRQ y HIPEC, seguida de quimioterapia postoperatoria estándar, es más eficaz que la quimioterapia adyuvante estándar sin HIPEC para

las mujeres con cáncer de ovario recurrente, trompa de Falopio o cáncer primario peritoneal que se someten a una segunda cirugía para reseca enfermedad peritoneal. Los pacientes serán asignados al azar durante la cirugía de CRQ con HIPEC (grupo A) o CRQ solamente (grupo B) en una proporción 1: 1. Los pacientes de ambos brazos recibirán una quimioterapia sistémica estándar basada en platino después de la cirugía (5 ciclos en el grupo A y 6 ciclos en el brazo B). En algunos pacientes asignados al azar a HIPEC, se tomaran muestras de sangre y líquido peritoneales antes, durante y después del procedimiento de HIPEC. La medida de resultado primario es determinar la proporción de pacientes que no tienen evidencia de progresión de enfermedad a 24 meses. Una proporción de los pacientes de  $\geq 40\%$ , sin evidencia de progresión de la enfermedad a 24 meses, se considera aceptable, mientras que una proporción de  $\leq 25\%$  se considera inaceptable en esta población de pacientes. La fecha estimada de finalización primaria es junio de 2018. Los ensayos en curso en todo el mundo que evalúan CRQ e QIP en cáncer de ovario, cáncer peritoneal primario y de trompa de Falopio.

### **Ensayos para tipos mixtos de cáncer peritoneal**

Una serie de ensayos en todo el mundo están abiertos a una amplia gama de tipos de cáncer peritoneal para aumentar los números y para responder rápidamente los cuestionamientos de la eficacia y seguridad del QIP y citorreducción. Dada la dificultad prevista de una potencia adecuada de los estudio por baja incidencia de los tipos de enfermedades raras, estos ensayos tratan de reducir el tiempo que se tarda en completar un ensayo mediante la incorporación de grupos de pacientes que representan varios tipos de tumores. La limitación de este diseño del ensayo en particular podría ser cualquier efecto de dilución sobre un tipo de tumor individual y la incapacidad resultante para apoyar el uso de la CIP.

## **JUSTIFICACION.**

El paciente que se diagnostica con carcinomatosis peritoneal se asocia con mal pronóstico, ya que es un signo de estadio avanzado, progresión de la enfermedad o recurrencia de múltiples neoplasias malignas ginecológicas o gastrointestinales, así como primarias de peritoneo. La supervivencia media es baja y el tratamiento estándar es quimioterapia sistémica paliativa, sin embargo no ha tenido el resultado esperado, y el cirujano cuando se enfrenta a la carcinomatosis peritoneal por cáncer se reserva la intervención quirúrgica solo con fines de paliación en casos de obstrucción y/o sangrado. La CRS con peritonectomía más quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) es un procedimiento innovador que se ha utilizado como tratamiento recientemente en México en pacientes con carcinomatosis peritoneal, aun sin considerarse como procedimiento estándar, con diferentes variables durante el perioperatorio, con pocos casos tratados a nivel nacional y solo en pocas instituciones, por lo que es necesario describir la experiencia del Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE en CRS con peritonectomía mas quimioterapia hipertérmica.

**HIPOTESIS.**

Los resultados oncológicos de los pacientes con carcinomatosis peritoneal tratados con Citorreducción más quimiohipertermia intraperitoneal son similares a los reportados en la literatura mundial.

## **OBJETIVOS.**

### **Objetivo general.**

Describir los resultados oncológicos en pacientes con carcinomatosis peritoneal que se sometieron a tratamiento de cirugía de citorreducción con peritonectomía más quimioterapia hipertérmica en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE

### **Objetivos específicos.**

- Conocer las características demográficas de la muestra
- Determinar el tipo histológico de la carcinomatosis y tumor primario
- Conocer la técnica utilizada (abierta o cerrada), tiempo y temperatura de infusión de quimioterapia.
- Determinar índice de carcinomatosis
- Determinar el tiempo de estancia en terapia intensiva e intrahospitalaria.
- Determinar el número de anastomosis o tipos de derivación
- Conocer la seguridad de realizar este procedimiento.
- Conocer la toxicidad asociada a la quimioterapia.
- Conocer si la neoadyuvancia con bevacizumab tiene impacto en los resultados.
- Determinar la supervivencia libre de enfermedad y la sobrevida global
- Comparar los resultados del estudio con lo informado en la literatura médica internacional

Se realiza un estudio transversal, observacional descriptivo, retrolectivo. La recolección de datos se obtiene del registro de pacientes del servicio de Oncología Quirúrgica, donde se identificaron los pacientes sometidos al procedimiento de citorreducción mas peritonectomía con quimioterapia hipertérmica y del expediente clínico (electrónico y físico), se recabaron los datos de las siguientes variables: Genero, edad, índice de carcinomatosis peritoneal, citorreducción completa, enfermedad residual, estirpe histológica, complicaciones, tiempo de perfusión, tiempo de hospitalización, toxicidad sistémica de tratamiento, supervivencia libre de enfermedad, supervivencia libre de progresión, supervivencia global, tratamiento adyuvante.

Se utilizaron datos de los pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal sometidos a Citorreducción con peritonectomía más quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) por el servicio de oncología quirúrgica en el Centro Médico Nacional 20 de noviembre, ISSSTE, que cumplieran con los siguientes criterios de inclusión:

- Pacientes con diagnóstico de carcinomatosis peritoneal tratados con citorreducción mas peritonectomía con quimioterapia hipertérmica en éste Hospital.
- Que cuenten con hoja quirúrgica con datos de tipo de técnica, tiempo y temperatura de infusión, dosis de quimioterapia.
- Que se cuente con la información clínica completa de los resultados del tratamiento.
- Que se cuente con el reporte histológico definitivo del producto de la resección.
- Muestreo por conveniencia de acuerdo al diagnóstico carcinomatosis peritoneal tratados con citorreducción mas peritonectomía con quimioterapia hipertérmica

El tamaño de la muestra fueron todos los pacientes con diagnóstico carcinomatosis peritoneal tratados con citorreducción más peritonectomía con quimioterapia hipertérmica en éste Hospital, los datos recolectados se anotaron en la hoja de recolección de datos y posteriormente se pasara a una hoja de cálculo en programa Excel y se analizarón los datos estadísticos en el programa SPSS v21.0 para Windows. Para la descripción de los datos se utilizó estadística descriptiva con medidas de tendencia central como media, mediana, rangos de acuerdo a la distribución de la muestra, además medidas de dispersión como rangos.

# IMPLICACIONES ÉTICAS

Debido a que es un estudio retrospectivo no es necesaria la presentación ante el comité de ética del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre”.

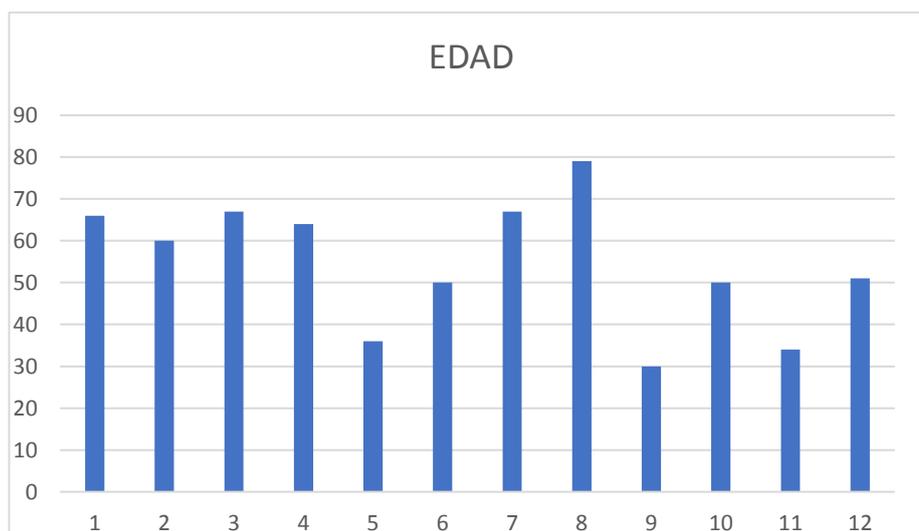
## RESULTADOS.

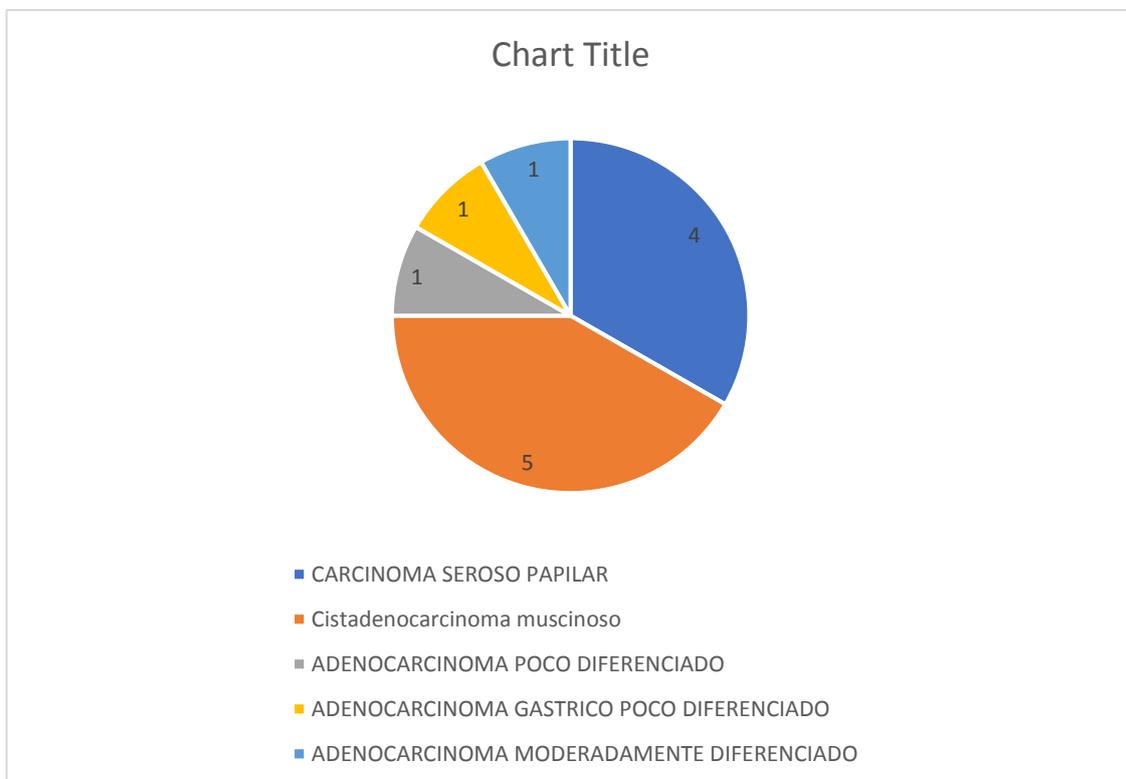
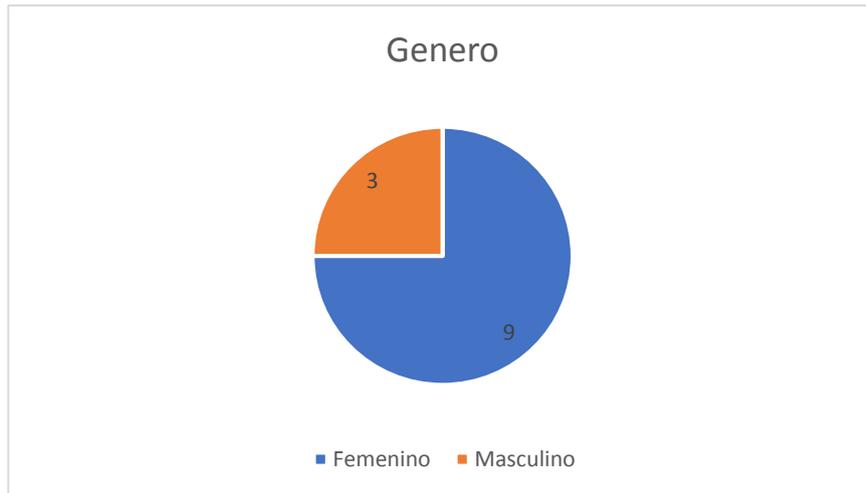
En este estudio se revisó la base de datos del servicio de oncología quirúrgica del Centro Médico Nacional “20 de Noviembre” del 1 de enero del 2013 al 30 de septiembre del 2016, ya que el primer procedimiento de HIPEC se realizó en el 2013. Se encontraron 16 pacientes con planeación quirúrgica de Citorreducción quirúrgica con peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) por carcinomatosis peritoneal, de los cuales solo se realiza en 12 pacientes el procedimiento quirúrgico completo, con 3 pacientes no candidatos a este tratamiento por hallazgos transoperatorios y una paciente con gran actividad tumoral con defunción transoperatoria.

En los resultados generales de los pacientes en quienes se realiza el procedimiento, 3 pacientes correspondieron al género masculino (25%) y al género femenino 9 (75%), un paciente masculino se le realizó el mismo procedimiento en 2 ocasiones, la variantes histológicas y subtipos, la más frecuentes fue el adenocarcinoma mucinoso con 5 casos (41.6%) (Incluyendo pseudomixoma peritoneal), y adenocarcinoma papilar seroso de ovario 4 casos de (33.3%), 1 adenocarcinomas moderadamente diferenciado (8.3%), 2 adenocarcinoma poco diferenciados. (16.6%).

La citorreducción optima fue en 8 paciente (66.6%) y 4 pacientes suboptima (33.3%).

La edad se encontró en un rango de entre 30 y 79 años de edad, con un promedio de 55 años de edad.

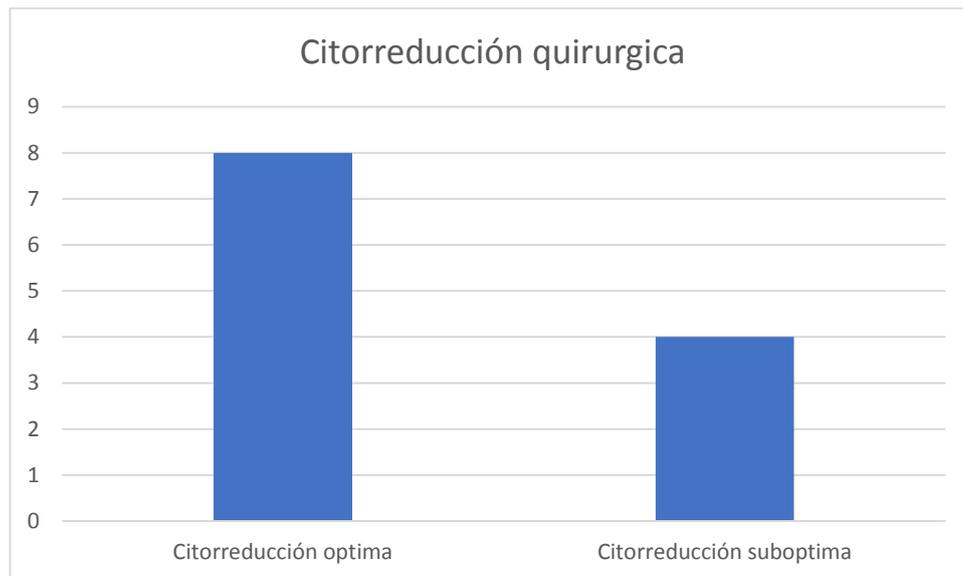




Dentro de las complicaciones presentadas derivadas del procedimiento, la falla renal aguda presentándose en 6 pacientes ( 50 %), anemia en 6 pacientes (50 %) siendo estas dos la morbilidad más frecuente, el desequilibrio hidroelectrolítico en 3 casos ( 25 %), derrame pleural en 3 pacientes ( 25 %), choque hipovolémico en 3 paciente (25 %), perforación de diafragma en 1 paciente (8.3%), choque séptico en 1 caso (8.3%), hipertensión venocapilar en 1 paciente (8.3%), se realiza reoperación en 4 pacientes (33.3%), uno se reopero por sangrado postoperatorio (8.3%), otro por perforación intestinal (8.3%) y 2 pacientes más por colección abdominal (16.6%), 2 pacientes presentan insuficiencia respiratoria aguda (16.6%), un paciente infección de herida quirúrgica (8.3%) y una defunción en transoperatorio (8.3%).

## COMPLICACIONES PERIOPERATORIAS

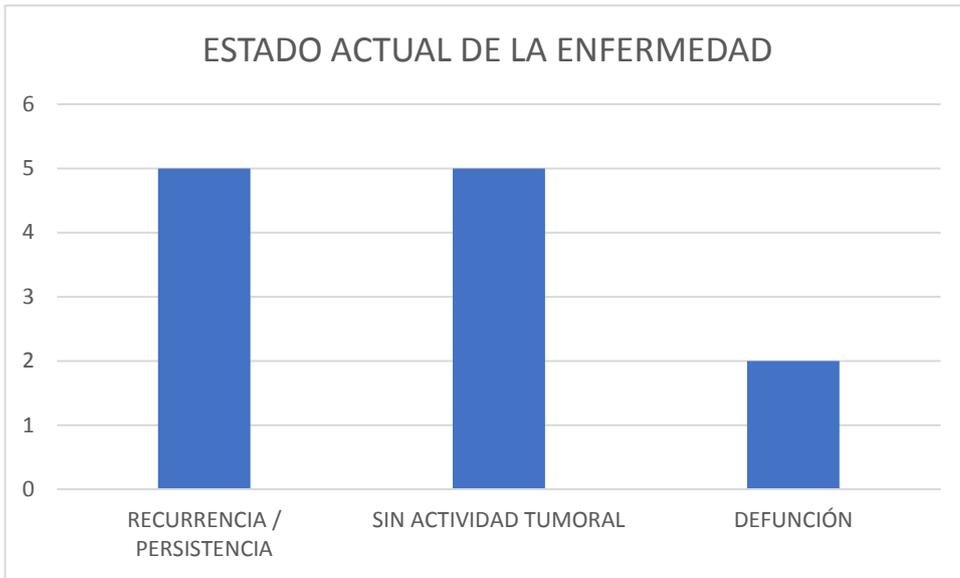
Paciente	DESEQUILIBRIO HIDROELECTROLITICO	FALLA RENAL AGUDA	Derrame Pleural	Choque séptico	choque hipovolémico	Hipertensión venocapilar	Re_ operación	Anemia	Insuficiencia respiratoria	Muerte
1	+	+	+		+					
2		+	+	+						
3								+		
4			+			+				
5		+					+	+		
6							+			
7	+							+	+	
8										+
9		+								
10		+			+			+	+	
11		+			+		+	+		
12	+						+	+		



El tiempo promedio quirúrgico fue de 7 horas 37 minutos, con rango de 5hrs 30 min a 9 horas 50 minutos. La estancia media en terapia intensiva o intermedia fue de 5.5 días, con un rango de 0 a 11 días, y la estancia hospitalaria media fue 14.1 días, con un rango de 1 a 28 días.

En cuanto al tratamiento pre y postoperatorio, 8 pacientes recibieron neoadyuvancia con quimioterapia (66.6%) y 6 pacientes recibieron adyuvancia (50%).

El índice de carcinomatosis peritoneal solo fue reportado en 3 pacientes, la técnica que más se utilizó fue la técnica cerrada en 9 pacientes (75%), abierta en 1 paciente (8.3%), en un paciente no se logra continuar con la quimioterapia hipertérmica (8.3%) y 1 paciente no se refiere en notas quirúrgicas técnica utilizada (8.3%).



## DISCUSION.

El primer procedimiento de Citorreducción quirúrgica con peritonectomía mas quimioterapia intraperitoneal con hipertermia (HIPEC) por carcinomatosis peritoneal se realizó en el año 2013, de ese momento a la fecha se encontraron 16 pacientes con planeación quirúrgica de CRQ mas HIPEC, de los cuales solo se realiza en 12 pacientes el procedimiento quirúrgico completo de los cuales se presenta una defunción, y de los pacientes que no se realizó el procedimiento 3 pacientes no fueron candidatos por hallazgos transoperatorios y una paciente con defunción transoperatoria.

Dentro de los resultados, 3 pacientes correspondieron al género masculino (25%) y al género femenino 9 (75%), un paciente masculino se le realizó el mismo procedimiento en 2 ocasiones, la variantes histológicas y subtipos, la más frecuentes fue el adenocarcinoma mucinoso con 5 casos (41.6%) (Incluyendo pseudomixoma peritoneal), y adenocarcinoma papilar seroso de ovario 4 casos de (33.3%), 1 adenocarcinomas moderadamente diferenciado (8.3%), 2 adenocarcinoma poco diferenciados. (16.6%). De los sitios más frecuentes en cuanto al tumor primario fue de ovario, el segundo fue origenperitoneal y solo un paciente gástrico y uno de colon, lo que concuerdacon la literatura y la historia natural de la enfermedad por la vía de diseminación más frecuentes por sitio primario, ya que es menos frecuente que el paciente de cáncer gástrico y colorectal presenten solo metástasis peritoneales sin enfermedad visceral.

Dentro de las complicaciones presentadas derivadas del procedimiento, la falla renal aguda presentándose en 6 pacientes ( 50 %), anemia en 6 pacientes (50 %), desequilibrio hidroelectrolítico en 3 casos ( 25 %), derrame pleural en 3 pacientes ( 25 %), choque hipovolémico en 3 paciente (25 %), perforación de diafragma, choque séptico y hipertensión venocapilar en 1 paciente (8.3% cada uno), reoperación en 4 pacientes (33.3%), uno por sangrado postoperatorio (8.3%), otro por perforación intestinal (8.3%) y 2 pacientes por colección abdominal (16.6%), 2 pacientes presentan insuficiencia respiratoria aguda (16.6%), un paciente infección de herida quirúrgica (8.3%) y una defunción en transoperatorio (8.3%), no se asoció ninguna morbilidad a toxicidad por quimioterapia. En estos pacientes se presenta mayor morbilidad que lo que se refiere en la literatura, sin embargo, se tomó en cuenta complicaciones postoperatorias que resolvieron sin secuelas en los pacientes.

El tiempo promedio quirúrgico fue de 7 horas 37 minutos, estancia media en terapia intensiva o intermedia fue de 5.5 días, y la estancia hospitalaria media fue 14.1 días, mayor que en pacientes con solo citorreducción.

El tratamiento pre y postoperatorio, 8 pacientes recibieron neoadyuvancia con quimioterapia (66.6%) y 6 pacientes recibieron adyuvancia (50%), sin embargo, es muy heterogéneo. En cuanto a la relación del tratamiento neoadyuvante y adyuvante los resultados son muy variables, por lo que no se puede sacar conclusiones.

El índice de carcinomatosis peritoneal solo fue reportado en 3 pacientes, la técnica que más se utilizó fue cerrada en 75 y 1 paciente no se refiere en notas quirúrgicas técnica utilizada (8.3%). La citorreducción óptima en 8 paciente (66.6%) y 4 pacientes subóptima (33.3%), la edad, con un promedio de 55 años de edad, lo que concuerda con la literatura, sin impacto en la recurrencia, lo que no concuerda con la literatura ya que es el factor más importante para recurrencia.

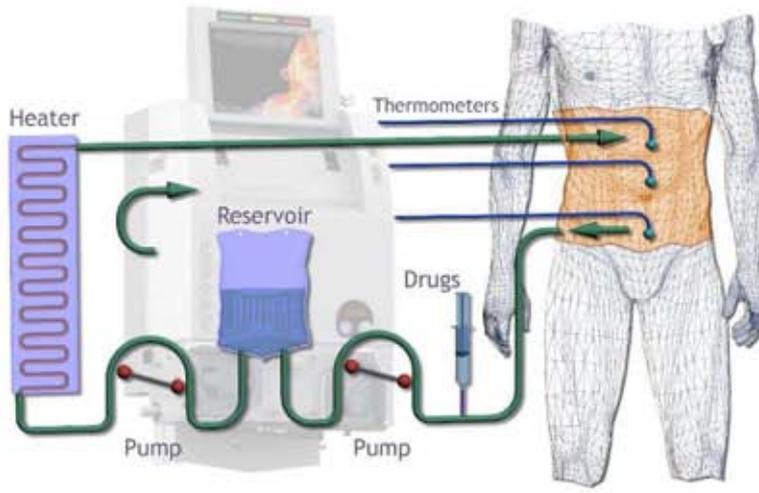
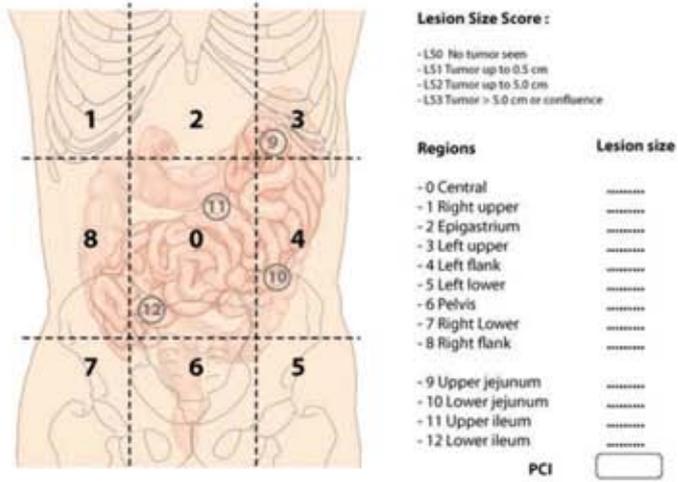
## CONCLUSIONES.

Sabemos que la morbilidad perioperatoria es importante comparada con solo citorreducción quirúrgica sin peritonectomía ni hipertermia, sin embargo es un tratamiento de máximo esfuerzo quirúrgico para pacientes con carcinomatosis peritoneal con la finalidad de obtener mayor supervivencia. Debe ponerse atención en el índice de carcinomatosis peritoneal ya que no se refiere en notas de operación de la mayoría de los pacientes por lo que no podemos concluir su influencia en la recurrencia, así como al igual que a nivel internacional no se ha estandarizado en nuestra institución la quimioterapia empleada ni el procedimiento quirúrgico empleado, así como al momento con los datos obtenidos la citorreducción subóptima no ha mostrado impacto en la recurrencia, sin embargo se tiene que vigilar mayor tiempo a los pacientes para valorar este resultado.

Concluimos que con un enfoque riguroso para CRS y HIPEC, se pueden realizar estos procedimientos con mortalidad y morbilidad aceptable ya que es un procedimiento de máximo esfuerzo quirúrgico, sin embargo se debe continuar con la investigación para determinar los factores que están influyendo en la morbilidad y hacer una buena selección de pacientes que se beneficien de este procedimiento ya que aún son pocos pacientes los sometidos a CRS y HIPEC, por lo que se deben de tomar estos resultados con reserva y analizar resultados posteriores con mayor número de casos.

# ANEXOS

## Peritoneal Cancer Index



Hyperthermic Intra-Peritoneal Chemotherapy (HIPEC)

Tabla / Table 1: Escalas generales de valoración de la mucositis / General mucositis rating scales.

Escalas generales					
General scales					
Escala Scale	Grado 0 Grade 0	Grado 1 Grade 1	Grado 2 Grade 2	Grado 3 Grade 3	Grado 4 Grade 4
<b>FHCRC</b> physician's rating scale *	No mucositis No mucositis	Mucositis leve Mucositis mild	Mucositis moderada Moderate mucositis	Mucositis severa Severe mucositis	Mucositis que amenaza la vida, mortal Life-threatening mucositis
<b>Lindquist/Hickey</b>	No estomatitis No stomatitis	Eritema + ligero ardor Erythema ± slight burning	Eritema y ulceración o placas blancas; dolor oral, pero puede comer. Erythema and ulceration or white patches; oral pain but able to eat	Eritema y ulceración o placas blancas; dolor oral, incapacidad para comer. Erythema and ulceration or white patches; severe pain and unable to eat	
<b>OMS** WHO</b>	Normalidad Normality	Eritema generalizado Mucosa enrojecida. No dolor. Voz normal Generalized erythema (painless pink mucosa with abundant saliva and normal voice function)	Eritema. Úlceras poco extensas. Se mantiene la deglución de sólidos. Dolor ligero Erythema involving small ulcerations and preserved solid swallowing capacity	Úlceras extensas. Encías edematosas. Saliva espesa. Se mantiene la capacidad de deglutir líquidos. Dolor. Dificultad para hablar. Extensive ulcers with edematous gingival tissue and thick saliva, preserved liquid swallowing capacity, pain and speech difficulties	Úlceras muy extensas. Encías sangrantes. Infecciones. No hay saliva. Imposibilidad de deglutir. Soporte enteral o parenteral. Dolor muy extenso. Very extensive ulcers with bleeding gums, infections, the absence of saliva, incapacity to swallow, and intense pain.
* FHCRC, Fred Hutchinson Cancer Research Center. ** OMS: Organización Mundial de la Salud WHO: World Health Organization					

## Escalas de valoración de la neuropatía

PUNTUACIÓN	0	1	2	3	4
<b>Total Neuropathy Score (TNS)</b>					
A. Síntomas sensitivos	Ninguno	Síntomas limitados a los dedos	Síntomas hasta tobillo o muñeca	Síntomas hasta rodilla o codo	Síntomas por encima de rodilla o codo o incapacitantes
B. Síntomas motores	Ninguno	Dificultad leve	Dificultad moderada	Necesita ayuda	Pleja
C. Disautonomía	0	1	2	3	4 o 5
D. Sensibilidad al pinchazo	Normal	Reducida en dedos	Reducida hasta tobillo o muñeca	Reducida hasta codo o rodilla	Reducida por encima de rodilla o codo
E. Parestesia	Normal	Reducida en dedos	Reducida en tobillo o muñeca	Reducida en codo o rodilla	Reducida por encima de rodilla o codo
F. Fuerza	Normal	Debilidad leve (MRC 4/5)	Debilidad moderada (MRC 3/5)	Debilidad grave (MRC 2/5)	Parálisis (MRC 0-1)
G. Reflejos tendinosos	Normal	Hiporeflexia aquilea	Areflexia aquilea	Areflexia aquilea e hiporeflexia en otras áreas	Areflexia universal
<b>ECOG</b>	Ninguno	Hiporeflexia, parestesias leves, estreñimiento leve	Areflexia, parestesias graves, estreñimiento grave, debilidad leve	Hipoestesia incapacitante, dolor neuropático grave, debilidad grave, alteración vesical o estreñimiento grave	Debilidad respiratoria, estreñimiento que requiera sonda, parálisis (en silla o en cama)
<b>Ajani (sensitiva)</b>	Ninguno	Parestesias, hiporeflexia	Signos leves, areflexia, leve a moderada alteración funcional	Parestesias graves, signos moderados, alteración funcional grave	Pérdida sensitiva total, pérdida de capacidad funcional
<b>NCI-CTC 3.0 (2006) (neurosensitiva)</b>	Ninguno	Areflexia o parestesias sin afectar a capacidad funcional	Signos sensitivos o parestesias que afectan a la capacidad funcional pero no afectan a las AVD	Pérdida sensitiva o parestesias que interfieren con las AVD	Pérdida sensitiva permanente que afecta a la capacidad funcional

### Grados de toxicidad hematológica (OMS)

	Grado 0	Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Hemoglobina	>11g/dL	9.5-10g/dL	8-9.4g/dL	6.5-7.9g/dL	<6.5g/dL
Leucocitos (1000mm <sup>3</sup> )	(>4)	(3-3.9)	(2-2.9)	(1-1.9)	(<1)
Granulocitos (1000mm <sup>3</sup> )	(>2)	(1.5-1.9)	(1-1.4)	(0.5-0.9)	(<0.5)
Plaquetas (1000mm <sup>3</sup> )	(100)	(75-99)	(50-74)	(25-49)	(<25)
Hemorragias	Ninguna	Petequias	Pérdida mínima	Pérdida grande	Con clínica

**BIBLIOGRAFIA.**

1. Jafari MD, Halabi WJ, Stamos MJ, et al. Surgical outcomes of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: analysis of the american college of surgeons national surgical quality improvement program. *JAMA Surg* 2014;149:170-5.
2. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecologic malignancies: results of the EVCOAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000;88:358-63.
3. Ung L, Chua T, Morris D. Peritoneal metastases of lower gastrointestinal tract origin: A comparative study of patient outcomes following cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *J Cancer Res Clin Oncol* 2013;139:1899-908.
4. Brücher BL, Piso P, Verwaal V, et al. Peritoneal Carcinomatosis: Cytoreductive Surgery and HIPEC overview and Basics. *Cancer Invest* 2012;30:209-24.
5. Kelly KJ, Nash GM. Peritoneal debulking/intraperitoneal chemotherapy-non-sarcoma. *J Surg Oncol* 2014;109:14-22.
6. Sugarbaker PH, Schellinx ME, Chang D, et al. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg* 1996;20:585-591; discussion 592.
7. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedure. *Ann Surg* 1995;221:29-42.
8. Rufián S, Muñoz-Casares FC, Briceño J, et al. Radical surgery-peritonectomy and intraoperative intraperitoneal chemotherapy for the treatment of peritoneal carcinomatosis in recurrent or primary ovarian cancer. *J Surg Oncol* 2006;94:316-24.
9. Hayes-Jordan A, Green H, Prieto V, et al. Unusual cases: Melanomatosis and nephroblastomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Pediatr Surg* 2012;47:782-7.
10. Cardi M, Sammartino P, Framarino ML, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from breast cancer by maximal cytoreduction and HIPEC: A preliminary report on 5 cases. *Breast* 2013;22:845-9.
11. Honore C, Goere D, Dartigues P, et al. Peritoneal carcinomatosis from solid pseudopapillary neoplasm (Frantz's tumour) of the pancreas treated with HIPEC. *Anticancer Res* 2012;32:1069-73.
12. Tabrizian P, Franssen B, Jibara G, et al. Cytoreductive surgery with or without hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal hepatocellular carcinoma. *J Surg Oncol* 2014;110:786-90.
13. Elias D, David A, Sourrouille I, et al. Neuroendocrine carcinomas: Optimal surgery of peritoneal metastases (and associated intra-abdominal metastases). *Surgery* 2014;155:5-12.

14. Munene G, Mack LA, Temple WJ. Systematic review on the efficacy of multimodal treatment of sarcomatosis with cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2011;18:207-13.
15. Baratti D, Pennacchioli E, Kusamura S, et al. Peritoneal sarcomatosis: is there a subset of patients who may benefit from cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy? *Ann Surg Oncol* 2010;17:3220-8.
16. Kallianpur AA, Shukla NK, Deo SV, et al. Updates on the multimodality management of desmoplastic small round cell tumor. *J Surg Oncol* 2012;105:617-21.
17. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker P, Levine E, et al. Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy in the Management of Peritoneal Surface Malignancies of Colonic Origin: A Consensus Statement. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 128-133•
18. Ronnett BM, Zahn CM, Kurman RJ, et al. Disseminated peritoneal adenomucinosis and peritoneal mucinous carcinomatosis. A clinicopathologic analysis of 109 cases with emphasis on distinguishing pathologic features, site of origin, prognosis, and relationship to "pseudomyxoma peritonei". *Am J Surg Pathol* 1995;19:1390-408.
19. 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;30:772-9.
20. Moran B, Baratti D, Yan TD, et al. Consensus statement on the loco-regional treatment of appendiceal mucinous neoplasms with peritoneal dissemination (pseudomyxoma peritonei). *J Surg Oncol* 2008;98:277-82.
21. Chua TC, Moran BJ, Sugarbaker PH, et al. Early- and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2012;30:2449-56.
22. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, et al. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 2007;245:104-9.
23. Culliford AT, Brooks AD, Sharma S, et al. Surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy for established peritoneal metastases from colon and appendix cancer. *Ann Surg Oncol* 2001;8:787-95.
24. Wagner PL, Jones D, Aronova A, et al. Early Postoperative Intraperitoneal Chemotherapy Following Cytoreductive Surgery for Appendiceal Mucinous Neoplasms With Isolated Peritoneal Metastasis. *Dis Colon Rectum* 2012;55:407-15.

25. Sørensen O, Flatmark K, Reed W, et al. Evaluation of complete cytoreductive surgery and two intraperitoneal chemotherapy techniques in pseudomyxoma peritonei. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:969-76.
26. Halabi HE, Gushchin V, Francis J, et al. Prognostic Significance of Lymph Node Metastases in Patients with High-Grade Appendiceal Cancer. *Ann Surg Oncol* 2012;19:122-5.
27. Randle RW, Griffith KF, Fino NF, et al. Appendiceal goblet cell carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J Surg Res* 2015;196:229-34.
28. Milovanov V, Sardi A, Aydin N, et al. Extensive surgical history prior to cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy is associated with poor survival outcomes in patients with peritoneal mucinous carcinomatosis of appendiceal origin. *Eur J Surg Oncol* 2015;41:881-5.
29. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, et al. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: an analysis of surgical therapy. *Ann Surg* 2005;241:300-8.
30. Yan TD, Bijelic L, Sugarbaker PH. Critical analysis of treatment failure after complete cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal dissemination from appendiceal mucinous neoplasms. *Ann Surg Oncol* 2007;14:2289-99.
31. Zoetmulder FA, Sugarbaker PH. Patterns of failure following treatment of pseudomyxoma peritonei of appendiceal origin. *Eur J Cancer* 1996;32A:1727-33.
32. Elias D, Delperro JR, Sideris L, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: impact of complete cytoreductive surgery and difficulties in conducting randomized trials. *Ann Surg Oncol* 2004;11:518-21.
33. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent to cure. *J Surg Oncol* 2000;74:41-4.
34. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, et al. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999;84:60-6.
35. Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996;3:44-50.
36. Verwaal VJ, van Ruth S, de Bree E, et al. Randomized trial of cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy and palliative surgery in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2003;21:3737-43.

37. Verwaal VJ, Bruin S, Boot H, et al. 8-year follow-up of randomized trial: cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy versus systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer. *Ann Surg Oncol* 2008;15:2426-32.
38. Klaver YL, Simkens LH, Lemmens VE, et al. Outcomes of colorectal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated with chemotherapy with and without targeted therapy. *Eur J Surg Oncol* 2012;38:617-23.
39. Elias D, Lefevre JH, Chevalier J, et al. Complete cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemohyperthermia with oxaliplatin for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. *J Clin Oncol* 2009;27:681-5.
40. Franko J, Ibrahim Z, Gusani NJ, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion versus systemic chemotherapy alone for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2010;116:3756-62.
41. Glehen O, Kwiatkowski F, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: a multiinstitutional study. *J Clin Oncol* 2004;22:3284-92.
42. Elias D, Gilly F, Boutitie F, et al. Peritoneal colorectal carcinomatosis treated with surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy: retrospective analysis of 523 patients from a multicentric French study. *J Clin Oncol* 2010;28:63-8.
43. Elias D, Goéré D, Dumont F, et al. Role of hyperthermic intraoperative peritoneal chemotherapy in the management of peritoneal metastases. *Eur J Cancer* 2014;50:332-40.
44. Hompes D, D'Hoore A, Van Cutsem E, et al. The treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal cancer with complete cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal perioperative chemotherapy (HIPEC) with oxaliplatin: a Belgian multicentre prospective phase II clinical study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:2186-94.
45. Seyfried F, von Rahden BH, Miras AD, et al. Incidence, time course and independent risk factors for metachronous peritoneal carcinomatosis of gastric origin--a longitudinal experience from a prospectively collected database of 1108 patients. *BMC Cancer* 2015;15:73.
46. Shen P, Stewart JH, Levine EA. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: overview and rationale. *Curr Probl Cancer* 2009;33:125-41.
47. Pyrhönen S, Kuitunen T, Nyandoto P, et al. Randomised comparison of fluorouracil, epidoxorubicin and methotrexate (FEMTX) plus supportive care with supportive care alone in patients with non-resectable gastric cancer. *Br J Cancer* 1995;71:587-91.

48. Yonemura Y, Endou Y, Sasaki T, et al. Surgical treatment for peritoneal carcinomatosis from gastric cancer. *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1131-8.
49. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988;208:36-41.
50. Kuramoto M, Shimada S, Ikeshima S, et al. Extensive intraoperative peritoneal lavage as a standard prophylactic strategy for peritoneal recurrence in patients with gastric carcinoma. *Ann Surg* 2009;250:242-6.
51. Glehen O, Gilly FN, Arvieux C, et al. Peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: a multi-institutional study of 159 patients treated by cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2370-7.
52. Kunisaki C, Shimada H, Akiyama H, et al. Therapeutic outcomes of continuous hyperthermic peritoneal perfusion against advanced gastric cancer with peritoneal carcinomatosis. *Hepatogastroenterology* 2006;53:473-8.
53. Königsrainer I, Horvath P, Struller F, et al. Initial clinical experience with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in sigTNE-ring cell gastric cancer with peritoneal metastases. *J Gastric Cancer* 2014;14:117-22.
54. Yang XJ, Huang CQ, Suo T, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy improves survival of patients with peritoneal carcinomatosis from gastric cancer: final results of a phase III randomized clinical trial. *Ann Surg Oncol* 2011;18:1575-81.
55. Rudloff U, Langan RC, Mullinax JE, et al. Impact of maximal cytoreductive surgery plus regional heated intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) on outcome of patients with peritoneal carcinomatosis of gastric origin: results of the GYMSSA trial. *J Surg Oncol* 2014;110:275-84.
56. Wu X, Li Z, Li Z, et al. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy plus simultaneous versus staged cytoreductive surgery for gastric cancer with COcult peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 2015;111:840-7.
57. Teta MJ, Mink PJ, Lau E, et al. US mesothelioma patterns 1973-2002: indicators of change and insights into background rates. *Eur J Cancer Prev* 2008;17:525-34.
58. SEER Cancer Statistics Review-Mesothelioma fast stats. Available online: <http://seer.cancer.gov/faststats/selections.php?series=cancer>
59. Attanoos RL, Gibbs AR. Pathology of malignant mesothelioma. *Histopathology* 1997;30:403-18.

60. Yan TD, Welch L, Black D, et al. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignancy peritoneal mesothelioma. *Ann Oncol* 2007;18:827-34.
61. Ahmed S, Stewart JH, Shen P, et al. Outcomes with cytoreductive surgery and HIPEC for peritoneal metastasis. *J Surg Oncol* 2014;110:575-84.
62. Scagliotti GV, Selvaggi G. Emerging drugs for mesothelioma. *Expert Opin Emerg Drugs* 2007;12:127-37.
63. Carteni G, Manegold C, Garcia GM, et al. Malignant peritoneal mesothelioma-Results from the International Expanded Access Program using pemetrexed alone or in combination with a platinum agent. *Lung Cancer* 2009;64:211-8.
64. Simon GR, Verschraegen CF, Jänne PA, et al. Pemetrexed plus gemcitabine as first-line chemotherapy for patients with peritoneal mesothelioma: final report of a phase II trial. *J Clin Oncol* 2008;26:3567-72.
65. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: Failure analysis following cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol* 2009;16:463-72.
66. Baratti D, Kusamura S, Cabras AD, et al. Cytoreductive surgery with selective versus complete parietal peritonectomy followed by hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a controlled study. *Ann Surg Oncol* 2012;19:1416-24.
67. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, et al. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol* 2006;13:405-12.
68. Baratti D, Vaira M, Kusamura S, et al. Multicystic peritoneal mesothelioma: outcomes and pathological features in a multi-institutional series treated by cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC). *Eur J Surg Oncol* 2010;36:1047-53.
69. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, et al. Prospective trial for the treatment of malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg* 2001;67:999-1003.
70. Feldman AL, Libutti SK, Pingpank JF, et al. Analysis of factors associated with outcome in patients with malignant peritoneal mesothelioma undergoing surgical debulking and intraperitoneal chemotherapy. *J Clin Oncol* 2003;21:4560-7.
71. Elias D, Bedard V, Bouzid T, et al. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol* 2007;31:784-8.

72. Yan TD, Deraco M, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: multi-institutional experience. *J Clin Oncol* 2009;27:6237-42.
73. Yano H, Moran BJ, Cecil TD, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol* 2009;35:980-5.
74. Blackham AU, Shen P, Stewart JH, et al. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: mitomycin versus cisplatin. *Ann Surg Oncol* 2010;17:2720-7
75. Deraco M, Baratti D, Hutanu I, et al. The role of perioperative systemic chemotherapy in diffuse malignant peritoneal mesothelioma patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol* 2013;20:1093-100.
76. Shetty SJ, Bathla L, Govindarajan V, et al. Comparison of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin or carboplatin for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Am Surg* 2014;80:348-52.
77. Helm JH, Miura JT, Glenn JA, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for malignant peritoneal mesothelioma: a systematic review and meta-analysis. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1686-93.
78. Ithemelandu C, Bijelic L, Sugarbaker PH. Iterative cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for recurrent or progressive diffuse malignant peritoneal mesothelioma: clinicopathologic characteristics and survival outcome. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1680-5.
79. Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2012;62:10-29.
80. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005;55:74-108.
81. Coleman RL, Monk BJ, Sood AK, et al. Latest research and treatment of advanced-stage epithelial ovarian cancer. *Nat Rev Clin Oncol* 2013;10:211-24.
82. Horner MJ, Ries LA, Kracho M et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2006. Bethesda, MD. 2009. Available online: [http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975\\_2006/](http://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2006/)
83. Teo MC. Update on the management and the role of intraperitoneal chemotherapy for ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2014;26:3-8.

84. Alberts DS, Liu PY, Hannigan E V, et al. Intraperitoneal cisplatin plus intravenous cyclophosphamide versus intravenous cisplatin plus intravenous cyclophosphamide for stage III ovarian cancer. *N Engl J Med* 1996;335:1950-5.
85. Markman M, Bundy BN, Alberts DS, et al. Phase III trial of standard-dose intravenous cisplatin plus paclitaxel versus moderately high-dose carboplatin followed by intravenous paclitaxel and intraperitoneal cisplatin in small-volume stage III ovarian carcinoma: an intergroup study of the Gynecol. *J Clin Oncol* 2001;19:1001-7.
86. Armstrong DK, Bundy B, Wenzel L, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med* 2006;354:34-43.
87. Chi DS, Musa F, Dao F, et al. An analysis of patients with bulky advanced stage ovarian, tubal, and peritoneal carcinoma treated with primary debulking surgery (PDS) during an identical time period as the randomized EORTC-NCIC trial of PDS vs neoadjuvant chemotherapy (NACT). *Gynecol Oncol* 2012;124:10-4.
88. Deraco M, Kusamura S, Virzi S, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy as upfront therapy for advanced epithelial ovarian cancer: multi-institutional phase-II trial. *Gynecol Oncol* 2011;122:215-20.
89. Bakrin N, Bereder JM, Decullier E, et al. Peritoneal carcinomatosis treated with cytoreductive surgery and Hyperthermic Intraperitoneal Chemotherapy (HIPEC) for advanced ovarian carcinoma: a French multicentre retrospective cohort study of 566 patients. *Eur J Surg Oncol* 2013;39:1435-43.
90. Spiliotis J, Halkia E, Lianos E, et al. Cytoreductive surgery and HIPEC in recurrent epithelial ovarian cancer: a prospective randomized phase III study. *Ann Surg Oncol* 2015;22:1570-5.