

# Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo

Citorreducción quirúrgica  
radical + quimioterapia  
intraperitoneal +/- hipertermia  
(técnica de Sugarbaker)

Informes de Evaluación  
de Tecnologías Sanitarias

AATRM Núm. 2007/19

**INFORMES, ESTUDIOS E INVESTIGACIÓN**



# Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo

Citorreducción quirúrgica  
radical + quimioterapia  
intraperitoneal +/- hipertermia  
(técnica de Sugarbaker)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias  
AATRM Núm. 2007/19

Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker) / Pedro Barrios, Marta Roqué, Juan Manuel Lozano, Isabel Ramos, Alessandro Bianchi, Xavier Bonfill.-- Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya. 2009.- 176 p; 24 cm.-- (Colección: Informes, estudios e investigación / Ministerio de Sanidad y Política Social / Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias; AATRM 2007/19)

1. Peritoneo--Enfermedades 2. Cirugía 3. Quimioterapia 4. Termoterapia

I. España. Ministerio de Sanidad y Política Social II. Cataluña. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya III. Cataluña. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

**Coordinación:**

Pedro Barrios (1)

**Autores:**

Pedro Barrios (1), Marta Roqué (2), Juan Manuel Lozano (3), Isabel Ramos (1), Alessandro Bianchi (1), Xavier Bonfill (2) (3)

(1) Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

(2) Centro Cochrane Iberoamericano – Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

(3) Departamento de Epidemiología Clínica. Universidad Pontificia Javeriana de Bogotá, Colombia

Para citar este informe: Barrios P, Roqué M, Lozano JM, Ramos I, Bianchi A, Bonfill X. Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo. Citorreducción quirúrgica radical + quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia (técnica de Sugarbaker). Madrid: Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Política Social. Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya; 2009. Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias, AATRM núm. 2007/19.

**Edita:** Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya

Roc Boronat, 81-95

08005 Barcelona

[www.aatrm.net](http://www.aatrm.net)

**Corrección:** Sintagma, edicions corporatives

**Fotocomposició:** Sintagma, edicions corporatives

**Impresión:** Migraf Digital

**NIPO:** 477-09-076-3

**ISBN:** 978-84-393-8004-7

**Depósito Legal:** B-16022-2009

© Ministerio de Sanidad y Política Social

© Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques de Catalunya

Este documento puede ser reproducido parcial o totalmente para uso no comercial, siempre que se cite explícitamente su procedencia.

# Revisión sistemática del tratamiento combinado multidisciplinar en las enfermedades malignas del peritoneo

Citorreducción quirúrgica  
radical + quimioterapia  
intra-peritoneal +/- hipertermia  
(técnica de Sugarbaker)

Informes de Evaluación de Tecnologías Sanitarias

AATRM Núm. 2007/19

Este documento se ha realizado en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud elaborado por el Ministerio de Sanidad y Consumo, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Ciencia e Innovación, y la Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques (AATRM).



MINISTERIO  
DE CIENCIA  
E INNOVACIÓN



Ministerio de Ciencia e Innovación  
Agencia de Evaluación de  
Tecnologías Sanitarias  
Instituto de Salud  
Carlos III



MINISTERIO  
DE SANIDAD  
Y POLÍTICA SOCIAL



Plan de Calidad  
para el Sistema  
Nacional de Salud



Generalitat de Catalunya  
Departament  
de Salut



# Índice de autores

## COORDINACIÓN

- **Pedro Barrios.** Director de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

## INTRODUCCIÓN, COMENTARIOS, DISCUSIÓN CLÍNICA Y CONCLUSIONES

- **Pedro Barrios.** Director de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- **Isabel Ramos.** Médica cirujana de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

## REVISIÓN SISTEMÁTICA Y REDACCIÓN

(Excepto introducción, comentarios, discusión clínica y conclusiones)

- **Marta Roqué.** Centro Cochrane Iberoamericano Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- **Juan Manuel Lozano.** Departamento de Epidemiología Clínica. Universidad Pontificia Javeriana de Bogotá, Colombia

## TABLAS DESCRIPTIVAS DE LOS ESTUDIOS

- **Alessandro Bianchi.** Médico colaborador de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

## CONCLUSIONES Y PUNTOS CLAVE

### Redacción

- **Xavier Bonfill.** Centro Cochrane Iberoamericano. Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

## Aprobación

- **Pedro Barrios.** Director de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- **Marta Roqué.** Centro Cochrane Iberoamericano. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- **Juan Manuel Lozano.** Departamento de Epidemiología Clínica. Universidad Pontificia Javeriana de Bogotá, Colombia
- **Isabel Ramos.** Médica cirujana de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
- **Alessandro Bianchi.** Médico colaborador de la Unidad de Cirugía Oncológica Peritoneal. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona

El Dr. Pedro Barrios es autor de algunos artículos (series de casos) incluidos en la revisión.

El Dr. Juan Manuel Lozano, la Sra. Marta Roqué y el Dr. Xavier Bonfill declaran no tener conflictos de interés en la elaboración de este trabajo de revisión.

# Índice

<b>1. Resumen</b>	<b>13</b>
<b>2. Objetivos y preguntas del estudio</b>	<b>17</b>
<b>3. Introducción</b>	<b>19</b>
3.1. Generalidades de la carcinomatosis peritoneal. Tumores primarios del peritoneo y carcinomatosis peritoneal secundaria. Pronóstico con los tratamientos habituales	19
3.2. Mecanismos de implantación tumoral peritoneal. Bases del tratamiento multidisciplinar: citorreducción quirúrgica radical combinada con quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia	21
<b>4. Metodología</b>	<b>33</b>
4.1. Diseño general	33
4.2. Criterios de selección de los estudios	33
4.3. Búsqueda bibliográfica	34
4.4. Selección de los estudios	35
4.5. Extracción y síntesis de los datos	35
4.6. Evaluación de los estudios (nivel de la evidencia)	36
<b>5. Resultados de la búsqueda bibliográfica y del proceso de selección</b>	<b>37</b>
<b>6. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal</b>	<b>39</b>
6.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección	39
6.2. Descripción de los estudios seleccionados	39
6.3. Calificación del nivel de la evidencia	40
6.4. Hallazgos de los estudios	48
6.5. Síntesis de la evidencia	52
6.6. Comentarios clínicos	52
<b>7. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario</b>	<b>57</b>
7.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección	57
7.2. Descripción de los estudios seleccionados	57
7.3. Calificación del nivel de la evidencia	59
7.4. Hallazgos de los estudios	60
7.5. Síntesis de la evidencia	66
7.6. Comentarios clínicos	67
<b>8. Pseudomixoma peritoneal</b>	<b>69</b>
8.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección	69
8.2. Descripción de los estudios seleccionados	69
8.3. Calificación del nivel de la evidencia	72
8.4. Hallazgos de los estudios	72

8.5. Síntesis de la evidencia	80
8.6. Comentarios clínicos	80
<b>9. Mesotelioma peritoneal maligno</b>	<b>83</b>
9.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección	83
9.2. Descripción de los estudios seleccionados	83
9.3. Calificación del nivel de la evidencia	84
9.4. Hallazgos de los estudios	84
9.5. Síntesis de la evidencia	91
9.6. Comentarios clínicos	91
<b>10. Carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcoma abdominal</b>	<b>95</b>
10.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección	95
10.2. Descripción de los estudios seleccionados	95
10.3. Calificación del nivel de la evidencia	96
10.4. Hallazgos de los estudios	96
10.5. Síntesis de la evidencia	101
10.6. Comentarios clínicos	101
<b>11. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer gástrico</b>	<b>105</b>
11.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección	105
11.2. Descripción de los estudios seleccionados	105
11.3. Calificación del nivel de la evidencia	106
11.4. Hallazgos de los estudios	108
11.5. Síntesis de la evidencia	115
11.6. Comentarios clínicos	116
<b>12. Discusión</b>	<b>119</b>
12.1. Discusión clínica	119
12.2. Discusión metodológica	123
<b>13. Conclusiones</b>	<b>131</b>
13.1. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal	131
13.2. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario	131
13.3. Pseudomixoma peritoneal	132
13.4. Mesotelioma peritoneal maligno	132
13.5. Carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcoma abdominal	132
13.6. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer gástrico	133
<b>14. Bibliografía</b>	<b>135</b>

<b>15. Anexos</b>	<b>153</b>
Anexo 1. Estrategias de búsqueda de la información	153
Anexo 2. Resumen de los resultados de calidad de vida identificados	155
Anexo 3. Resumen de los resultados de coste-efectividad identificados	164
Anexo 4. Recomendaciones de los expertos a la práctica clínica	168



# 1. Resumen

**Objetivos:** Determinar la efectividad y la seguridad del procedimiento de Sugarbaker en el tratamiento de los tumores primarios del peritoneo y de la carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma colorrectal, carcinoma de ovario, sarcoma abdominal, carcinoma gástrico y pseudomixoma peritoneal.

**Tipos de intervención:** Cirugía citorreductora radical asociada con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia (procedimiento de Sugarbaker), en comparación con el tratamiento convencional de las patologías señaladas.

**Diseño del estudio:** Revisión sistemática global.

**Metodología:** Búsqueda bibliográfica de las más recientes revisiones sistemáticas publicadas y de los trabajos que las actualizan. Las fuentes consultadas fueron MEDLINE (accedido por PubMed), EMBASE (accedido por Ovid) y CENTRAL, desde enero de 1996 hasta junio de 2008. Valoración de la calidad y el nivel de la evidencia de las revisiones sistemáticas (instrumento AMSTAR), ensayos clínicos y series de casos identificadas (escala SIGN). Descripción tabulada de los resultados de las mismas.

**Resultados:** Se identificaron 1.619 estudios, de los cuales 43 verificaron los criterios de inclusión de la visión de conjunto. Existe evidencia procedente de ensayos aleatorizados de que el tratamiento estudiado es superior al tratamiento convencional histórico en términos de supervivencia para las carcinomatosis peritoneales secundarias a cáncer colorrectal y gástrico. La evidencia de la eficacia del tratamiento multidisciplinar en carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario, pseudomixoma peritoneal o mesotelioma peritoneal maligno proviene de series de casos no controladas y es inconcluyente. Un pequeño ensayo aleatorizado en carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcomatosis peritoneal no ha mostrado beneficio del tratamiento estudiado. Existen pocos datos de calidad de vida en estas patologías y sus resultados son poco valorables.

**Conclusiones:** Para profundizar en algunos aspectos terapéuticos importantes de las carcinomatosis de origen colorrectal y gástrico y para evaluar la eficacia global en todas las demás patologías, son necesarios ensayos clínicos controlados de suficiente tamaño y de ámbito multicéntrico e internacional.

## **Puntos clave**

- La carcinomatosis peritoneal es una grave situación clínica que está siendo progresivamente abordada en centros hospitalarios de numerosos países a partir de una combinación de cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia.
- En este trabajo se han identificado y revisado las revisiones sistemáticas existentes sobre la eficacia de los tratamientos mencionados en las diversas localizaciones tumorales, considerando también los aspectos relacionados con la calidad de vida y el coste-efectividad de los procedimientos terapéuticos. En general, los artículos incluidos en las revisiones están basados en estudios de calidad más bien baja o en series de casos, y sus resultados apuntan a un beneficio del tratamiento multidisciplinar.
- Las carcinomatosis de origen colorrectal y gástrico son las enfermedades en las que la evidencia disponible es de mejor calidad. Los resultados que se derivan de su revisión establecen un potencial beneficio en cuanto a la supervivencia de los pacientes tratados mediante el procedimiento motivo de estudio con relación a los pacientes tratados de un modo más conservador, aunque los datos sobre la calidad de vida son poco concluyentes.
- Para profundizar en algunos aspectos terapéuticos importantes en los dos tipos de carcinomatosis peritoneal (CP) mencionados y para evaluar la eficacia global del tratamiento multidisciplinar en el resto de las CP estudiadas, sería deseable participar o diseñar ensayos clínicos controlados de suficiente tamaño y de ámbito multicéntrico e internacional. Cabe destacar la dificultad de llevar a cabo estos ensayos por la potencial resistencia de muchos pacientes a participar en ellos.
- Dada la complejidad técnica del tratamiento multidisciplinar, éste sólo debería ser realizado en centros especializados y que acrediten la suficiente experiencia y capacidad. Estos centros deben garantizar, entre otros aspectos, una rigurosa selección de los pacientes y que éstos reciban una información suficientemente detallada y objetiva acerca de los potenciales beneficios y riesgos del procedimiento terapéutico.

# Executive summary

**Objectives:** To assess the efficacy and safety of the Sugarbaker procedure in the treatment of peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal cancer, ovarian cancer, pseudomyxoma peritonei, abdominal sarcoma, malignant mesothelioma and gastric cancer.

**Type of intervention:** Maximal cytoreductive surgery and concomitant perioperative intraperitoneal chemotherapy with or without hyperthermia (Sugarbaker procedure), compared with conventional treatment.

**Study design:** Global systematic review (overview).

**Methodology:** Bibliographic search of the most recent systematic reviews, and the studies that update them. Sources searched were MEDLINE (accessed through PubMed), EMBASE (accessed through Ovid) and CENTRAL, up to year 2007. Assessment of methodological quality and level of evidence of the identified systematic reviews (AMSTAR tool), clinical trials and case series (SIGN scale). Description of study results.

**Results:** 1.619 publications were identified, 43 of whom verified the overview inclusion criteria. There is evidence from randomized clinical trials proving that the Sugarbaker procedure is superior to conventional treatment in terms of survival, for peritoneal carcinomatosis secondary to colorectal or gastric cancer. Evidence of the intervention efficacy for peritoneal carcinomatosis secondary to ovarian cancer, pseudomyxoma peritonei or malignant peritoneal mesothelioma emerges from uncontrolled case series and is inconclusive. A small randomized trial in peritoneal sarcomatosis failed to show a benefit of the Sugarbaker procedure. There are little data available on quality of life and the results are difficult to assess.

**Conclusions:** To obtain a deeper understanding of some important therapeutic issues related to carcinomatosis secondary to colorectal and gastric cancer, and to assess the efficacy of the Sugarbaker procedure in the rest of conditions, international multicentric randomized clinical trials with adequate sample size are needed.

## Key points

- Peritoneal carcinomatosis is a severe clinical condition that is being progressively treated in specialized hospitals in many countries through a combination of maximal cytoreductive surgery and concomitant periop-

erative intraperitoneal chemotherapy with or without hyperthermia (Sugarbaker procedure).

- In this overview, the existing systematic reviews on the efficacy of the above treatment for diverse tumoral sites have been identified and reviewed, considering also the quality of life and cost-effectiveness aspects of the procedure. Most of the studies included in the identified reviews were of moderate or low quality, case series and their results suggested a beneficial effect of the treatment.
- Peritoneal carcinomatosis of either colorectal or gastric origin are the conditions where the available evidence is of highest quality. Results from the overview show a potential beneficial improvement in survival of patients treated with the Sugarbaker procedure with respect to patients receiving a more conservative treatment, although data on quality of life is inconclusive.
- To obtain a deeper understanding of some important therapeutic issues related to the two cited conditions and to assess the efficacy of the Sugarbaker procedure in the rest of conditions, it would be desirable to conduct or participate in international multicentric randomized clinical trials with adequate sample size. It should be noted the intrinsic difficulty of conducting these trials due to the possible reluctance of patients to participate in them.
- Given the technical complexity of these treatments, they should only be undertaken in specialized centres of proven experience and capacity. Those centres should guarantee, among other aspects, a rigorous selection of patients and the provision to patients of adequately detailed and objective information about the potential benefits and risks of the procedure.

## 2. Objetivos y preguntas del estudio

Desarrollar una revisión sistemática global que describa la efectividad (en términos de supervivencia y de calidad de vida) y la seguridad (en términos de la frecuencia y la gravedad de los efectos adversos) de la cirugía de citorreducción asociada con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia, en el tratamiento de los tumores primarios del peritoneo y de la carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma colorrectal, carcinoma de ovario, sarcoma abdominal, carcinoma gástrico y pseudomixoma peritoneal.



# 3. Introducción

## 3.1. Generalidades de la carcinomatosis peritoneal. Tumores primarios del peritoneo y carcinomatosis peritoneal secundaria. Pronóstico con los tratamientos habituales

La carcinomatosis peritoneal (CP) es la diseminación a nivel intraabdominal de los cánceres gastrointestinales, ginecológicos y de otros tumores, con o sin evidencia de otra expresión tumoral metastásica<sup>1</sup>. La carcinomatosis peritoneal puede ser de origen primario (mesotelioma peritoneal, carcinoma seroso peritoneal, psammocarcinomas, tumores desmoplásticos) o secundaria a tumores originados en colon y recto, ovario, estómago, a pseudomixoma peritoneal, a sarcomas abdominales, etc. El término CP fue utilizado por primera vez por Simpson en 1931 para describir la diseminación regional peritoneal de una paciente afectada de una neoplasia avanzada de ovario<sup>2</sup>. Se manifiesta por la presencia en la serosa peritoneal de nódulos tumorales de tamaño y distribución variable, asociados o no a la infiltración tumoral de las estructuras anatómicas vecinas.

La incidencia de la CP es difícil de establecer dadas las limitaciones de las actuales determinaciones biológicas y medios de diagnóstico por la imagen. La ecografía y la tomografía axial computarizada (TC) son sensibles para diagnosticar la ascitis, pero los implantes menores de 2 cm (ecografía) y de 5 mm (TC) son difícilmente identificables mediante estas técnicas<sup>3</sup>. La laparoscopia con la realización de biopsias parece ser el método más efectivo para diagnosticar la CP, pero comporta un riesgo de extender la diseminación peritoneal<sup>4</sup>. La incidencia de la CP está relacionada con el origen del tumor primario. Los tumores originados de forma primaria en el peritoneo tienen una incidencia baja. En el cáncer epitelial de ovario la diseminación peritoneal está presente en el momento del diagnóstico de la enfermedad en el 70%-75% de las pacientes<sup>5,6</sup>. En el cáncer colorrectal la CP se detecta coincidiendo con el diagnóstico del tumor primario en el 10% de los pacientes. El 40%-70% de los pacientes tratados de cáncer colorrectal presentan una recidiva en una o varias localizaciones y en el 10%-35% de estos pacientes esta recidiva se localizará de forma exclusiva en el peritoneo<sup>7-12</sup>. En el cáncer gástrico la CP suele ser frecuente, incluso en las fases iniciales de la enfermedad. La diseminación peritoneal puede estar presente en el 15%-50% de los pacientes, especialmente en aquellos que son intervenidos por

tumores gástricos que infiltran la serosa<sup>13-15</sup>. Los tumores originados de forma primaria en el peritoneo tienen una incidencia baja. Se calcula que en Estados Unidos se diagnostican anualmente 2.500 nuevos casos de mesoteliomas peritoneales difusos, de los que un 10%-20% son malignos<sup>16</sup>. El pseudomixoma peritoneal es una entidad poco frecuente, con una incidencia aproximada anual de un caso por millón de habitantes. En la mayoría de los casos esta manifestación tumoral peritoneal es secundaria a la perforación de tumores epiteliales del apéndice, aunque también están descritos otros orígenes de pseudomixoma peritoneal<sup>17,18</sup>. Los sarcomas son tumores poco frecuentes (2-3 casos por cada 100.000 habitantes/año). Sólo el 30% de los sarcomas tienen un crecimiento abdominal, y un porcentaje escaso de éstos metastatizan de forma exclusiva en el peritoneo<sup>19</sup>.

La CP suele manifestarse de forma muy diversa, desde la presencia de escasos implantes milimétricos en la superficie del peritoneo adyacente al tumor primario, hasta la ocupación de todo el abdomen y la pelvis por masas voluminosas de tumor que infiltran cualquier órgano y estructura anatómica<sup>20</sup>. En el momento del diagnóstico de la CP, el tamaño y la extensión de la enfermedad peritoneal (volumen de la CP) no influyen en la definición del término. El volumen de la CP se relaciona con la supervivencia mediana de los pacientes tratados mediante quimioterapia sistémica<sup>21</sup>.

La evolución natural y la respuesta a los tratamientos quimioterápicos sistémicos de la CP son diferentes a los de la enfermedad metastásica de localización hepática o pulmonar. El pronóstico de los pacientes con CP es peor que en las metástasis hepáticas o pulmonares<sup>22</sup>. La CP se ha considerado como una situación dramática en la evolución de cualquier neoplasia y siempre ha estado asociada a mal pronóstico, incurabilidad o enfermedad terminal. La mayoría de los pacientes con CP evolucionan hacia la obstrucción intestinal, la formación de ascitis, la caquexia tumoral o la combinación de todos estos síntomas. Los pacientes suelen fallecer en un estadio de deterioro importante de su calidad de vida<sup>9-11</sup>. En el cáncer colorrectal, cerca del 85% de los pacientes que desarrollan CP fallecen con la enfermedad tumoral confinada al abdomen<sup>23</sup>.

Hasta ahora, el tratamiento considerado como estándar en la CP es la quimioterapia sistémica y/o la cirugía. La indicación de estos tratamientos es de índole paliativa y dirigida al control de los síntomas y de las complicaciones.

La cirugía de reducción de masa tumoral (*debulking*) sola va asociada, en todas las situaciones en que se realiza, a una recidiva peritoneal precoz,

aunque la CP sea de extensión localizada o limitada y pueda ser extirpada por completo durante la cirugía<sup>24</sup>. La quimioterapia intraperitoneal, también administrada de forma aislada, sin cirugía radical previa, no tiene impacto positivo sobre la supervivencia de estos pacientes. Varios estudios prospectivos realizados antes del año 2002 en pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal mostraron supervivencias medianas de 5 a 9 meses con el tratamiento quimioterápico<sup>20</sup>. El estudio prospectivo y multicéntrico EVOCAPE 1 incluyó a pacientes afectados de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico, colorrectal y pancreático, tratados con cirugía paliativa y/o quimioterapia sistémica. Los pacientes se reagruparon por estadios dependientes del tamaño del tumor peritoneal. La supervivencia mediana de los pacientes de este estudio estuvo relacionada con el tumor primario, siendo de 3,1, 5,2 y 2,1 meses, respectivamente. Cabe tener en cuenta que, en el subgrupo de la CP de origen colorrectal, el 60% de los pacientes presentaban nódulos inferiores a 20 mm, y aun así la supervivencia en estos pacientes fue muy limitada<sup>21</sup>. Protocolos más actuales de quimioterapia sistémica que contemplan fármacos como el oxaliplatino o el irinotecán, solos o en asociación con otros tratamientos biológicos, pueden prolongar esta supervivencia a 21,5-24 meses. Sin embargo, estos estudios han sido realizados con grupos de pacientes que presentaban cualquier tipo de manifestación metastásica de cáncer colorrectal, ya fuera única o múltiple. Es raro encontrar supervivientes a los 5 años con este tipo de tratamiento<sup>22-29</sup>.

### 3.2. Mecanismos de implantación tumoral peritoneal. Bases del tratamiento multidisciplinar: citorreducción quirúrgica radical combinada con quimioterapia intraperitoneal +/- hipertermia

La diseminación peritoneal es una vía muy importante de extensión de los tumores digestivos y ginecológicos también utilizada, con menor frecuencia, en tumores de otras localizaciones. La particular ultraestructura de gran parte del peritoneo facilita la diseminación metastásica de las células neoplásicas presentes en la cavidad abdominal, incluso en aquellos tumores con escasa agresividad biológica. Los mecanismos descritos en el desarrollo de la CP son múltiples y es probable que este proceso de diseminación tumoral tenga un origen causal multifactorial.

Las células tumorales que infiltran la superficie serosa del tumor primario pueden desprenderse espontáneamente a la cavidad abdominal o bien distribuirse por esta cavidad debido a la perforación del tumor. La manipulación de un tumor durante la cirugía también puede facilitar este desprendimiento celular. Las células tumorales desprendidas circulan libremente y se difunden entre las estructuras del abdomen gracias a los movimientos hidrodinámicos relacionados con la respiración, la peristalsis intestinal y el efecto de la propia gravedad. La presencia de ascitis y las zonas de reabsorción activa como el epiplón facilitan la distribución del tumor en todos los compartimentos del abdomen. La mayor concentración de tumor ocurre en aquellas estructuras anatómicas fijas como la región ileocecal y en regiones declives o de circulación de los fluidos peritoneales, como el saco de Douglas, las gotieras parietocólicas, ambos hemidiafragmas, la fosa retrohepática y el epiplón mayor.

Las células tumorales presentes en la cavidad abdominal poseen gran afinidad por implantarse en la matriz intercelular de la serosa peritoneal lesionada o en cualquier otra zona cruenta provocada por la cirugía. Este proceso de implantación tumoral es muy rápido; puede ocurrir en pocos minutos y está facilitado por el efecto de las integrinas, otras moléculas de adhesión celular, y la producción de factores de crecimiento como el factor de crecimiento de los fibroblastos (*fibroblast growth factor*, FGF), el factor de crecimiento epidérmico (*epidermal growth factor*, EGF) y el transformador del crecimiento beta (*transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ), que favorecen el crecimiento y la proliferación de las células neoplásicas. Todas estas moléculas aparecen durante los mecanismos fisiológicos de cicatrización de los tejidos. La unión de las células tumorales con la matriz intercelular de los tejidos es muy intensa y es imposible de evitar mediante los lavados/arrastre con las soluciones habitualmente utilizadas durante la cirugía. Una vez las células tumorales están recubiertas de fibrina y de otros productos de presentación temprana que intervienen en los procesos de reparación de los tejidos, se convierten en “santuarios” donde las células pueden crecer y proliferar protegidas del entorno exterior. En esta fase inicial de desarrollo tumoral la red neoformativa vascular no está presente para permitir la llegada de los fármacos citotóxicos administrados por vía sistémica. Además, las adherencias tisulares ejercen un efecto protector o aislante sobre los microfocos tumorales, de manera que evitan el efecto citotóxico local que se esperaría por contacto con los quimioterápicos administrados por vía intraperitoneal. Una vez implantadas las células tumorales en la matriz intercelular, el desarrollo tumoral es inmediato a la cirugía e independiente de la radicalidad oncológica de ésta<sup>30</sup>. El número de células tumorales que se requieren para desarrollar una implantación tumoral peritoneal es muy inferior al necesario para

producir cualquier otro tipo de metastatización tumoral (hepática, pulmonar, etc.). Este fenómeno es conocido como “ineficiencia metastásica”<sup>31</sup> y fue corroborado por estudios sobre animales que demuestran el mayor trofismo de algunas cepas tumorales por el peritoneo<sup>32</sup>.

En 1989, Sugarbaker se basó en estos conocimientos sobre los mecanismos de implantación y desarrollo de las células tumorales en el peritoneo y las zonas desperitonizadas para definir la CP como una manifestación tumoral de comportamiento inicial locorregional que puede permanecer estable en la cavidad abdominal durante períodos prolongados de tiempo antes de generalizarse y afectar a otros órganos distantes. El tiempo de permanencia del tumor limitado a la cavidad abdominal es variable y depende del origen del tumor primario, del tipo y de la diferenciación histológicos y de otros aspectos intrínsecamente relacionados con la biología del tumor. Hasta entonces, la CP era considerada como una enfermedad tumoral sistémica o diseminada de forma generalizada<sup>33</sup>.

A partir de estos mismos conocimientos sobre los mecanismos de implantación y diseminación tumoral peritoneal, el enfoque terapéutico de la CP presentó cambios importantes. Sugarbaker propuso un tratamiento de “intensificación terapéutica regional” basado en una cirugía de carácter radical dirigida a eliminar todo el tumor macroscópico localizado en la cavidad abdominal, seguida de la aplicación inmediata de quimioterapia regional intraperitoneal. Esta vía de administración de la quimioterapia actuaría erradicando la enfermedad mínima o microscópica residual a la cirugía.

La quimioterapia intraperitoneal debería de aplicarse durante el período inmediato a la cirugía, entre el primero y el quinto día del postoperatorio, antes de la formación de los “santuarios” tumorales. Este tipo de quimioterapia intraperitoneal recibe el nombre de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria inmediata (EPIC, siglas en inglés de *early postoperative intraperitoneal chemotherapy*). Más adelante, en un intento de reducir al máximo el atrapamiento y el bloqueo temprano de las células tumorales en las zonas desperitonizadas después de la cirugía, se propuso la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal durante la cirugía tras la extirpación del tumor. La administración inmediata de quimioterapia intraperitoneal con el abdomen abierto consigue arrastrar la fibrina y los restos microscópicos celulares de la cavidad abdominal. Se trata de un baño de la cavidad abdominal mediante fármacos activos a nivel local que son distribuidos homogéneamente por el cirujano después del tiempo quirúrgico de exéresis tumoral.

La asociación de la hipertermia a la quimioterapia intraperitoneal potencia el efecto terapéutico regional, induciendo un “shock tóxico” directo sobre las células tumorales. Este tipo de tratamiento regional recibe el nombre de quimiohipertermia peritoneal (HIPEC, del inglés *hyperthermic intraperitoneal chemotherapy*), y fue utilizado por primera vez por Spratt para tratar a un paciente afectado de pseudomixoma peritoneal. Desde la década de 1990, este nuevo enfoque terapéutico combinado multidisciplinar de la CP, conocido también como tratamiento locorregional de la CP o procedimiento de Sugarbaker, se ha constituido en el único tratamiento radical y potencialmente curativo de algunos tipos de CP.

El tratamiento multidisciplinar ha sido utilizado por centros especializados con algunas variaciones relacionadas con el tipo de fármacos quimioterápicos, el momento de aplicación de la quimioterapia intraperitoneal y la asociación con la hipertermia. Actualmente, en la mayoría de los centros dedicados al tratamiento de la CP, la HIPEC aparece como la modalidad de tratamiento quimioterápico regional más utilizada después de una cirugía radical.

Elias comparó recientemente dos grupos de pacientes afectados de CP de origen colorrectal tratados mediante citorreducción completa. A un grupo le administró la EPIC y al otro la HIPEC. Los resultados del grupo que recibió HIPEC fueron significativamente mejores en términos de morbilidad, mortalidad y supervivencia, y la tasa de recidivas peritoneales fue el doble en el grupo que recibió la EPIC<sup>34</sup>.

El tratamiento multidisciplinar de la CP obliga al uso completo y adecuado de los tres elementos que constituyen dicho tratamiento: 1) la cirugía radical; 2) la quimioterapia intraperitoneal simultánea a la cirugía, y 3) la potenciación del efecto de la quimioterapia intraperitoneal mediante la hipertermia. El tratamiento se ha de realizar a partir del uso estricto de cada uno de sus apartados.

### 3.2.1. Cirugía radical

El pronóstico de la CP está en relación con el tamaño de los implantes tumorales, su extensión y su distribución en el peritoneo (volumen tumoral peritoneal), y con su potencial resecabilidad quirúrgica<sup>35</sup>.

Se han descrito diferentes sistemas de clasificación del volumen de la enfermedad peritoneal. El más usado es el índice de cáncer peritoneal (ICP) establecido por el propio grupo de Sugarbaker<sup>36, 37</sup>. Este sistema determina una puntuación mínima de 0 y una máxima de 39, y ha demostrado ser un

buen instrumento para clasificar la extensión de la carcinomatosis peritoneal, determinar la resecabilidad de ésta y ayudar a establecer el pronóstico de los pacientes. El ICP fue considerado como el sistema más útil y fiable para clasificar el volumen de la CP en la reunión de consenso International Workshop of Peritoneal Surface Malignancy, realizada en Milán en 2006.

El objetivo de la cirugía radical es la eliminación “completa” del tumor, es decir, lograr la ausencia de tumor macroscópico residual. Ante la imposibilidad de realizar este grado de citorreducción, también se acepta como cirugía radical aquella que consigue residuos tumorales mínimos, entendiendo como tales restos de tumor iguales o inferiores a 0,25 cm. Ocasionalmente, sólo en determinadas CP (pseudomixoma peritoneal, mesotelioma peritoneal) y siempre en presencia de tumores histológicamente bien diferenciados, puede ser aceptada una cirugía con restos tumorales de hasta 0,5 cm<sup>39-41</sup>. El Completeness Cytoreductive Score (CCS) toma en consideración el tamaño del nódulo tumoral residual después de la cirugía, y establece que la citorreducción es completa cuando el resto tumoral no es visible (CC0) o es inferior a 0,25 cm (CC1); e incompleta cuando el tumor residual es de 0,25 a 2,5 cm (CC2) o superior a 2,5 cm (CC3)<sup>42</sup>. Este sistema CCS se ha considerado muy útil y adecuado para establecer el grado de radicalidad de la cirugía en las conferencias internacionales de consenso celebradas en el 2006 en Milán y en San Diego.

El grado histológico del tumor es el otro factor pronóstico principal, identificado mediante análisis multivariable, relacionado con la supervivencia de los pacientes afectados de CP<sup>43-45</sup>. Las mejores supervivencias a largo plazo con el tratamiento multidisciplinar se han logrado en los pacientes con la variante histológica tipo I de pseudomixoma peritoneal (adenomucinos peritoneal) y en los que fue posible lograr una citorreducción quirúrgica completa<sup>40, 46</sup>.

Los procedimientos de peritonectomías descritos por Sugarbaker son técnicas quirúrgicas que han demostrado ser útiles para conseguir la citorreducción quirúrgica completa en las CP<sup>47</sup>. Estos procedimientos quirúrgicos persiguen eliminar el tumor macroscópico presente en el peritoneo parietal y visceral, además de la exéresis de las vísceras y estructuras infiltradas tumoralmente<sup>47</sup>. Sólo se realiza la extirpación del peritoneo y de las estructuras cuando están visiblemente afectadas por el tumor. Se ha de preservar el peritoneo sano como elemento protector de la diseminación tumoral<sup>48</sup>. Los procedimientos de peritonectomías constituyen hasta un total de seis pasos técnicos quirúrgicos que deben realizarse ordenada y secuencialmente, siempre dependiendo de la extensión y de la distribución

de la CP. Cada procedimiento se define según las regiones y los órganos afectados por el tumor que requieran ser extirpados: 1) omentectomía mayor, peritonectomía parietal derecha +/- exéresis del colon derecho; 2) peritonectomía pélvica +/- exéresis rectosigmoidea +/- histerectomía total, salpingooforectomía bilateral con anastomosis inmediata colorrectal baja; 3) omentectomía menor con exéresis del ligamento hepatoduodenal +/- gastrectomía +/- colecistectomía; 4) peritonectomía del cuadrante superior derecho +/- exéresis de la cápsula de Glisson; 5) peritonectomía del cuadrante superior izquierdo +/- esplenectomía, y 6) otras resecciones intestinales y de masas abdominopélvicas.

El tumor peritoneal suele concentrarse fundamentalmente en el espacio retrovesical, el saco de Douglas, las gotieras parietocólicas, el espacio subhepático derecho y las zonas subdiafragmáticas posteriores. También en la trascavidad de los epiplones, el compartimento retrogástrico y el hilio esplénico, así como en las hojas mesentéricas de los segmentos intestinales más fijos y con menos movilidad peristáltica (ángulo duodeno-yeyunal, íleon distal y colon sigmoide). Los procesos cicatriciales y las estructuras con escaso retorno venoso (sacos herniarios) presentan especial predisposición al crecimiento tumoral. Todos estos territorios anatómicos deben ser explorados rigurosamente por el cirujano. En este tipo de cirugía, una parte importante del tiempo quirúrgico está orientado a la detección y exposición de todos los focos de tumor presentes en la cavidad abdominal. La decisión de realizar la cirugía radical sólo se confirma después de la rigurosa exploración abdominal, la determinación del ICP y, fundamentalmente, tras asegurar las posibilidades técnicas de conseguir una citorreducción completa CC0-CC1.

La extirpación de los implantes múltiples o muy extendidos por amplias zonas del peritoneo parietal se realiza mediante el *stripping* de la correspondiente región anatómica peritoneal. Las lesiones que afectan al peritoneo visceral de forma focal y sin invadir en profundidad el aparato digestivo u otras estructuras anatómicas son electrovaporadas con el bisturí eléctrico hasta lograr la desaparición completa de los implantes y la esterilización del lecho tumoral. Los implantes voluminosos, la confluencia de varios de ellos o la invasión tumoral en profundidad de un órgano o estructura anatómica obligan a la exéresis del foco tumoral asociando la exéresis del órgano invadido. En las CP muy extendidas puede ser necesario realizar exéresis multiviscerales y resecciones intestinales amplias o multisegmentarias seguidas de varias anastomosis digestivas. En el pseudomixoma peritoneal la afectación peritoneal puede ser muy extensa y requerir la práctica de numerosos procedimientos de peritonectomía (un porcentaje alto de estos pacientes re-

quieren hasta los seis procedimientos de peritonectomías), con tiempos medios quirúrgicos de 12 a 15 horas.

La extensión de la afectación tumoral del intestino delgado condiciona la citorreducción completa en algunos pacientes con CP. No debe contemplarse cirugía radical cuando la reserva intestinal residual, después de la citorreducción, no garantice una alimentación oral normal (síndrome de intestino corto). Con la finalidad de conseguir un mayor porcentaje de cirugías radicales se han descrito algunos procedimientos quirúrgicos encaminados a enlentecer el tránsito digestivo después de la extirpación extensa del intestino y/o de las válvulas digestivas<sup>49</sup>. Otros límites para la citorreducción quirúrgica completa son la afectación del peritoneo visceral del hilio hepato-biliar, la retracción completa del mesenterio y/o la afectación masiva ganglionar retroperitoneal<sup>50</sup>.

Sólo después de lograda una cirugía radical CC0-CC1, está justificado continuar con el uso del tratamiento regional quimioterápico.

### 3.2.2. Quimioterapia intraperitoneal perioperatoria

La quimioterapia regional pretende alcanzar concentraciones altas del agente citotóxico en un tumor localizado en un punto determinado del organismo. Algunos quimioterápicos permanecen en la cavidad abdominal atravesando el peritoneo gradualmente. Esto permite incrementar la concentración de sustancia activa en el abdomen y limitar la absorción del fármaco a nivel sistémico.

Los fármacos que actúan a nivel intraperitoneal pueden ser administrados de forma aislada o en combinación. El peso molecular del fármaco, su liposolubilidad y la permeabilidad capilar determinan su paso a la circulación sistémica. Otros requisitos a considerar en la elección del quimioterápico intraperitoneal son su rápida eliminación de la circulación sistémica, no ser ciclo-celular específico e incrementar su eficacia con la hipertermia. Las concentraciones tisulares logradas con los quimioterápicos intraperitoneales son del orden de 20 a 400 veces superiores a las logradas mediante la administración endovenosa<sup>51</sup>, y los gradientes peritoneo/plasmáticos, de 20:1 a 1.400:151.

La penetración tisular tumoral del fármaco depende de su propia molécula, de su tiempo de contacto con los tejidos tumorales y de que sea potenciado por la hipertermia. Varios estudios han establecido en un máximo de 2-3 mm la penetración del fármaco en el tejido tumoral. Esta razón justifica

que el tamaño máximo establecido para el residuo tumoral después de una cirugía radical sea igual o inferior a 2,5 mm<sup>53,54</sup>.

Los quimioterápicos más utilizados en asociación con la hipertermia intraperitoneal varían según el tumor primario que origina la CP. Las moléculas más utilizadas son el 5-fluorouracilo, la mitomicina C, la doxorubicina, el cisplatino, el paclitaxel, la gemcitabina, el etopósido, la bleomicina, el metotrexato, el melfalán, el interferón, el oxaliplatino y el irinotecán.

La quimioterapia intraperitoneal obtiene sus máximos beneficios cuando es administrada inmediatamente a la citorreducción quirúrgica, es decir, antes del “atrapamiento” celular tumoral por la fibrina y de la compartimentación por adherencias de la cavidad abdominal.

### 3.2.3. Hipertermia

La hipertermia ha demostrado su eficacia clínica antitumoral en diversos estudios aleatorizados, ya sea como mecanismo directo por la mayor termosensibilidad de las células tumorales o debido al efecto potenciador que ejerce sobre la radioterapia y la quimioterapia. Administrada in vitro provoca la destrucción de las células tumorales cuando se alcanzan temperaturas de 43 °C. Las células normales resisten temperaturas de hasta 45 °C<sup>55</sup>. El metabolismo celular aumenta con la temperatura hasta un punto en que aparecen daños irreversibles. La ecuación de Arrhenius se utiliza para determinar la relación de la temperatura con la proporción de células destruidas por el calor. El punto crítico de las células humanas es de 43,5 °C. Temperaturas in vitro de 42,5 °C actúan sobre la presión intersticial de los tejidos tumorales favoreciendo la penetración de fármacos como la mitomicina C, el cisplatino, el oxaliplatino y el irinotecán, o actuando directamente sobre la propia célula y su composición molecular. Se han descrito efectos sobre el citoesqueleto celular, como cambios en la estabilidad y fluidez de la membrana celular, alteraciones en la forma celular, disminución de los mecanismos de transporte intercelular, alteraciones del potencial de membrana e inducción de apoptosis celular. A nivel de las proteínas intracelulares, se produce alteración en la síntesis proteica, desnaturalización de las proteínas, agregación de proteínas a la matriz nuclear e inducción de la síntesis de proteínas de choque térmico (*heat shock proteins*, HSP). También se han descrito efectos sobre los ácidos nucleicos disminuyendo la síntesis de ARN/ADN, inhibiendo las enzimas reparadoras del ADN y alterando la conformación de éste. La hipertermia influye en la función celular afectando al metabolismo de diversos sustratos intracelulares, en la expresión de los genes y en las señales de transducción. Otros efectos de la hiperter-

mia están relacionados con la respuesta celular inmunológica y, junto con otros factores, con la inducción de las ya referidas HSP que intervienen en la manifestación antigénica y la inmunidad tumoral.

En estudios realizados con animales se ha demostrado el mayor beneficio terapéutico aportado por la quimiohipertermia frente a la hipertermia o la quimioterapia intraperitoneal administradas aisladamente<sup>56</sup>. En la práctica clínica, los mayores efectos tumorocidas de la hipertermia se consiguen entre los 41 °C y los 43 °C. La pérdida de un grado de temperatura significa dividir por 10 la eficacia y por encima de 43 °C puede aparecer toxicidad, expresada fundamentalmente por lesiones sobre la permeabilidad y viabilidad del intestino delgado<sup>51</sup>.

Al igual que ha ocurrido con los procedimientos de peritonectomías, las técnicas de quimiohipertermia también están documentadas. Varios grupos de expertos han estudiado y publicado numerosos trabajos sobre el tipo y el volumen de las soluciones intraperitoneales utilizadas, el flujo de administración, el tiempo de exposición de la quimioterapia dentro del abdomen y la temperatura media intraperitoneal, factores todos ellos que influyen en la concentración del quimioterápico dentro del tejido tumoral.

Básicamente, son dos las modalidades de aplicación de la quimiohipertermia peritoneal. La técnica descrita por Sugarbaker, denominada técnica abierta o *coliseum*, es la más extendida. Consiste en la administración de la HIPEC con el abdomen abierto, con la manipulación directa de la anatomía abdominal por parte del cirujano, después de extirpado el tumor y previamente a la realización de las suturas digestivas. La técnica cerrada, preconizada fundamentalmente por Deraco, realiza la quimiohipertermia una vez finalizada la cirugía y las suturas digestivas, cerrando el abdomen y utilizando mayores volúmenes de líquidos de solución que provocan una mayor presión intraabdominal con el objetivo de incrementar la penetración del fármaco en los tejidos tumorales. No existe ningún estudio que demuestre un mayor beneficio clínico a largo plazo entre una u otra técnica de administración de la HIPEC. La factibilidad técnica de la HIPEC ha sido establecida en los últimos años<sup>55</sup>. Varios trabajos han estudiado el efecto que la HIPEC puede provocar sobre el personal de quirófano; en este ámbito los efectos y las consecuencias descritas se consideran inapreciables, incluso en la aplicación de la HIPEC con el abdomen abierto<sup>57-60</sup>. Existen en el mercado diferentes máquinas y material para la perfusión de quimioterápicos intraperitoneales que garantizan la seguridad en su aplicación. Algunos sistemas de perfusión intraperitoneal están digitalizados y permiten disponer de información gráfica sobre los aspectos más importantes en la aplicación de la HIPEC.

La morbilidad del tratamiento multidisciplinar en la CP es importante. Las complicaciones pueden derivarse directamente de la cirugía, de la quimioterapia, de la hipertermia o de la suma de todas ellas. Se sitúa alrededor del 30%-65% de complicaciones tipo grado III-IV. La morbilidad quirúrgica específica es del 30% y corresponde fundamentalmente a dehiscencias de suturas digestivas, perforaciones y fístulas intestinales, colecciones, abscesos intraabdominales y sangrados postquirúrgicos, responsables todos ellos de que el 10% de los pacientes requieran una o varias reintervenciones quirúrgicas<sup>61-63</sup>. Las complicaciones sistémicas corresponden a las de cualquier cirugía mayor, pero pueden estar encubiertas o incrementadas por los efectos tóxicos sistémicos, digestivos o hematológicos de la quimioterapia intraperitoneal. En los pacientes sometidos a peritonectomías, la disminución de la respuesta frente a la inflamación, provocada por la eliminación quirúrgica del peritoneo y el efecto de los quimioterápicos intraperitoneales, podría repercutir en una ausencia de dolor peritoneo-abdominal que alerte al clínico en caso de complicaciones abdominales postquirúrgicas. El seguimiento de estos pacientes se debe realizar durante los primeros días del postoperatorio en una unidad de pacientes críticos mediante protocolos específicos y por personal experto, y ante cualquier duda deben realizarse las correspondientes exploraciones de imagen que ayuden a confirmar el diagnóstico y tratar las complicaciones, evitando al máximo las reintervenciones innecesarias.

La mortalidad descrita oscila entre el 0% y el 14%, si bien cifras del 2 al 6% aparecen como las más frecuentes en la mayoría de los estudios. La mortalidad está relacionada con el origen de la CP; las cifras más altas descritas corresponden a los pacientes tratados de pseudomixoma peritoneal. La mortalidad se ha relacionado con la intensidad de la agresión quirúrgica, que se refleja en el número de procedimientos de peritonectomías realizados, el ICP, el número de anastomosis digestivas practicadas y el volumen de sangre transfundida perioperatoriamente. Aunque la mortalidad media descrita en este complejo tratamiento no es superior a la referenciada en la cirugía mayor digestiva, el porcentaje y la importancia de la morbilidad y de las complicaciones quirúrgicas, que obligan a reintervenciones en pacientes muy frágiles, hacen necesaria una selección muy adecuada de los pacientes. Se recomienda el uso del tratamiento multidisciplinar en pacientes “jóvenes”, con buen estado general y carcinomatosis razonablemente resecable. El ICP preestablecido como resecable está adaptado al origen tumoral de la CP. La morbilidad/mortalidad se relaciona directamente con la experiencia del equipo quirúrgico. Está demostrada la importancia de la curva de aprendizaje. Las series que aportan 100 o más pacientes suelen presentar un porcentaje menor de complicaciones y la gravedad de éstas también es menor.

Los estudios que abordan la calidad de vida de los pacientes sometidos a cirugía radical seguida de quimioterapia peritoneal con o sin hipertermia concluyen que se trata de un tratamiento complejo y agresivo pero generalmente bien tolerado por los pacientes<sup>65,66</sup>. Éstos vuelven a realizar una actividad similar a su patrón habitual previo a los 3 meses de la cirugía. Casi la mitad de los pacientes supervivientes a los 3 años vuelven a su trabajo habitual con la misma actividad que antes del tratamiento y ninguno de ellos refirió, a posteriori, haberse replanteado el tratamiento recibido. Los pacientes más beneficiados, al utilizar las escalas de calidad de vida aplicadas, fueron aquellos que presentaban ascitis antes de la cirugía. Estos resultados fueron similares a los publicados por el National Cancer Institute (Bethesda) sobre un grupo de pacientes valorados a los 3, 6 y 9 meses después de cirugía citorreductora e HIPEC<sup>67</sup>.

Se han realizado estudios de coste-eficiencia que analizan el valor del tratamiento multidisciplinar en pacientes con CP. El coste de la HIPEC por año de vida salvado, en pacientes bien seleccionados, es aceptable para una patología severa y sin otro tratamiento curativo alternativo. Estos resultados son también positivos cuando se comparan con situaciones clínicas semejantes por gravedad y pronóstico: trasplante hepático y tratamiento con nuevas moléculas: imatinib, en el tumor del estroma gastrointestinal (GIST), o trastuzumab, en el cáncer metastásico de mama<sup>68-70</sup>.

Actualmente el tratamiento multidisciplinar de la CP está considerado por los grupos de expertos como el tratamiento de referencia para el síndrome de pseudomixoma peritoneal o enfermedad gelatinosa del peritoneo<sup>71</sup>, los mesoteliomas peritoneales, los carcinomas serosos primitivos del peritoneo y de otros tumores raros del peritoneo (psammocarcinomas, tumores desmoplásicos), y en las CP secundarias a los tumores apendiculares, colorrectales y algunos casos de carcinomas de ovario recurrentes y sarcomatosis peritoneal. El papel de este tratamiento también está en curso de evaluación en Europa para las carcinomatosis de origen gástrico. Estas indicaciones fueron objeto recientemente de consenso en la Journée Nationale du Traitement des Carcinomes Peritonéales par Chirurgie et Chimiothérapie Intrapéritoneale (París, mayo 2008)<sup>71</sup>, y de consenso internacional en el Fourth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Madrid, diciembre 2004), Peritoneal Surface Malignancy Workshop - Consensus Statement (Milán, noviembre 2006)<sup>72</sup> y en las Primeras Jornadas Médico - Quirúrgicas Internacionales sobre Carcinomatosis Peritoneal (Barcelona, noviembre 2007).

El tratamiento multidisciplinar es un procedimiento terapéutico complejo, agresivo, costoso y con altos índices de morbimortalidad. Se reco-

mienda su utilización en centros de referencia, por equipos especializados que hayan desarrollado una adecuada curva de aprendizaje y en grupos seleccionados de pacientes<sup>73</sup>.

Los **criterios de inclusión** genéricamente utilizados para la indicación del tratamiento multidisciplinar pueden variar con relación al origen del tumor primario, pero quedan ampliamente reflejados en los siguientes puntos:

- Edad inferior a 70 años, pero los pacientes de mayor edad que presenten una CP poco extensa o invasiva y buen estado general pueden considerarse candidatas a este tratamiento.
- Carcinomatosis peritoneales consideradas resecables según los datos clínicos y paraclínicos preoperatorios: ausencia de retracción mesentérica, de retracción vesical, y de afectación masiva ganglionar retroperitoneal y/o por encima de los vasos renales.
- Pacientes con buen estado general (Eastern Cooperative Oncology Group) 1 o 2.
- Ausencia de insuficiencia cardiorrespiratoria, renal o hepática.
- Realización de TC craneal (en técnica de HIPEC a “abdomen cerrado”) para descartar patología cerebrovascular.
- El tratamiento ha de ser programado al menos 1 mes después de la administración de la última quimioterapia sistémica.
- Consentimiento informado específico.

Los **criterios de exclusión** para esta indicación son:

- Pacientes que presentan una CP de origen mamario, biliar, pancreático o broncopulmonar.
- Pacientes que presentan una CP juzgada como irreseccable por datos clínicos o paraclínicos: retracción mesentérica evidente en el TC, infiltración/retracción vesical por endoscopia.
- Metástasis extraabdominales o hepáticas no resecables o que implican una hepatectomía que condicione una reserva hepática muy limitada.
- Imposibilidad de un seguimiento adecuado.
- Presencia de otra enfermedad tumoral maligna.
- Obstrucción intestinal completa.
- Infección activa u otra condición que impida o incapacite al paciente para recibir el tratamiento propuesto según el protocolo.

# 4. Metodología

## 4.1. Diseño general

Para alcanzar el objetivo propuesto se identificaron las revisiones sistemáticas de los estudios que han evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción asociada con quimioterapia intraperitoneal, con o sin hipertermia, en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma colorrectal, carcinoma de ovario, sarcoma abdominal, carcinoma gástrico y del pseudomixoma peritoneal y el mesotelioma peritoneal.

Entre el 2006 y el 2007 se publicaron cinco revisiones sistemáticas de la bibliografía que resumieron la evidencia acumulada hasta entonces para la mayor parte de las patologías de interés<sup>1-5</sup>. Para adelantar la visión de conjunto se tomaron como base estas revisiones sistemáticas, que fueron actualizadas buscando y revisando los estudios relevantes publicados con posterioridad. Para la CP secundaria a sarcoma abdominal no se encontró ninguna revisión sistemática existente; ante ello se desarrolló una nueva.

## 4.2. Criterios de selección de los estudios

Para seleccionar los estudios se emplearon los siguientes criterios:

- **Población del estudio.** Pacientes adultos con carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma colorrectal, carcinoma de ovario, pseudomixoma peritoneal, mesotelioma peritoneal, sarcoma peritoneal o carcinoma gástrico.
- **Intervención de interés.** Los participantes del estudio debían ser sometidos a cirugía de citorreducción asociada con quimioterapia intraperitoneal, esta última con o sin hipertermia concomitante. Dado que el tiempo transcurrido entre la cirugía y la quimioterapia intraperitoneal puede ser variable, se limitó la inclusión a estudios en los que el intervalo entre los dos procedimientos no fuera superior a 7 días.
- **Intervención de control (comparación).** Idealmente los estudios debían incluir un grupo control concurrente de pacientes con carcinomatosis peritoneal, que hubieran sido asignados al azar a no ser sometidos a cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal. Dado que se tomó la decisión de incluir otros diseños (véase el párrafo que sigue), se aceptaron estudios que compararan con un grupo de control histórico o

que no tuvieran un grupo control. Además se encontraron varios estudios, especialmente en cáncer de ovario, que compararon diferentes tipos de fármacos para la quimioterapia intraperitoneal. A los efectos de esta visión general los distintos brazos de tratamiento en estos estudios fueron considerados como series de casos independientes y sus datos analizados como tales.

- **Diseño del estudio.** Los mejores diseños para evaluar la eficacia de una intervención son la revisión sistemática de ensayos controlados aleatorios o el ensayo controlado aleatorio. Sin embargo, dado que la carcinomatosis peritoneal no es una condición común, se anticipaba que habría pocas revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios y pocos ensayos controlados aleatorios. Ante esto, se decidió incluir también revisiones sistemáticas de estudios no experimentales, estudios primarios con controles concurrentes no aleatorios (estudios de cohortes), con controles históricos o incluso sin controles (series de casos). Para las series de casos se decidió incluir las que tuvieran al menos 25 pacientes.

Al revisar la bibliografía se hizo evidente que las series de casos publicadas por un mismo grupo de investigadores en diferentes momentos podían incluir, al menos en parte, los mismos pacientes. En otras palabras, no es infrecuente que los investigadores actualicen en publicaciones sucesivas los hallazgos de sus series a medida que se incluyen nuevos sujetos o que se prolongan los tiempos de seguimiento. Dado que sería incorrecto incluir como independientes dos series que podrían contener los mismos pacientes, para estos casos se decidió incluir sólo el estudio más reciente, o extraer datos complementarios de los dos estudios basados en los mismos pacientes. Los autores de las revisiones sistemáticas existentes habían adoptado la misma estrategia.

Por último, se decidió excluir de la revisión aquellas series de casos que incluyeran a pacientes con carcinomatosis peritoneal secundaria a varios tipos de tumor primario (“series mixtas”) y cuyas publicaciones no permitieran obtener datos separados para cada tipo de tumor de base. Como ya se mencionó, también se excluyeron las series con un número de pacientes por cada tipo de tumor inferior a 25 casos. Estos trabajos se citan en los apartados correspondientes, pero sus datos no se incluyen en la visión de conjunto.

### 4.3. Búsqueda bibliográfica

Con el objetivo de localizar los estudios relevantes, se condujeron búsquedas en PubMed y EMBASE para identificar los trabajos publicados en inglés, español, italiano o francés. El Anexo 1 presenta en detalle los términos

empleados para las búsquedas en cada tipo de tumor. Dado que, como ya se mencionó, se contaba con revisiones sistemáticas publicadas en los años 2006 y 2007, se tomó la decisión de limitar la búsqueda a los estudios publicados después de las fechas de cierre de las búsquedas conducidas por los autores de dichas revisiones sistemáticas. Aquellas publicaciones que no pudieron obtenerse se excluyeron de la visión general.

## 4.4. Selección de los estudios

Los títulos o los resúmenes de los estudios recuperados a través de las búsquedas de la bibliografía fueron evaluados por dos revisores, quienes aplicaron de manera independiente los criterios de elegibilidad ya descritos. Cuando la información del título o del resumen no permitía establecer si un estudio era elegible, se procedía a recuperarlo en texto completo. Los desacuerdos entre los evaluadores fueron resueltos mediante discusión y consenso.

## 4.5. Extracción y síntesis de los datos

Cada una de las publicaciones seleccionadas fue evaluada por un revisor para extraer los datos de interés. Para ello, se empleó un formato de recolección en el que se consignaba la identificación del estudio, la ubicación geográfica y temporal de los pacientes incluidos en la investigación, el tipo de diseño empleado, los criterios de elegibilidad (inclusión y exclusión) empleados por el estudio, el total de pacientes incluidos, sus características clínicas y demográficas, la descripción de las intervenciones (cirugía de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal) y los hallazgos en términos de tiempo de supervivencia, frecuencia de recaída de la enfermedad, calidad de vida y frecuencia y tipo de complicaciones. Los datos extraídos por el primer evaluador fueron revisados por un segundo evaluador. Las inconsistencias encontradas se resolvieron por consenso.

No se estableció contacto con los investigadores de los estudios incluidos para obtener información complementaria. Cuando la publicación no permitía recuperar un dato de interés, los evaluadores consignaron NR (no se reporta) en la casilla correspondiente.

## 4.6. Evaluación de los estudios (nivel de la evidencia)

Para la evaluación de la calidad de las revisiones sistemáticas existentes se empleó el instrumento AMSTAR (A MeaSurement Tool to Assess Reviews), desarrollado por el Programa COMPUS (Canadian Optimal Medication Prescribing and Utilization Service) de la Agencia Canadiense para la Evaluación de Medicamentos y de Tecnologías en Salud<sup>6</sup>. Este instrumento ha sido recomendado como el más adecuado para este propósito<sup>7</sup>.

Para evaluar los estudios primarios, inicialmente se clasificó cada uno de acuerdo con el tipo de diseño empleado. Para ello se usó el algoritmo para clasificar los diseños de los estudios para preguntas de efectividad propuesto por el NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence)<sup>8</sup>. A continuación se asignó el nivel de la evidencia correspondiente según las escalas propuestas por el NICE y las SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network), que se presenta a continuación (Tabla 1)<sup>8,9</sup>.

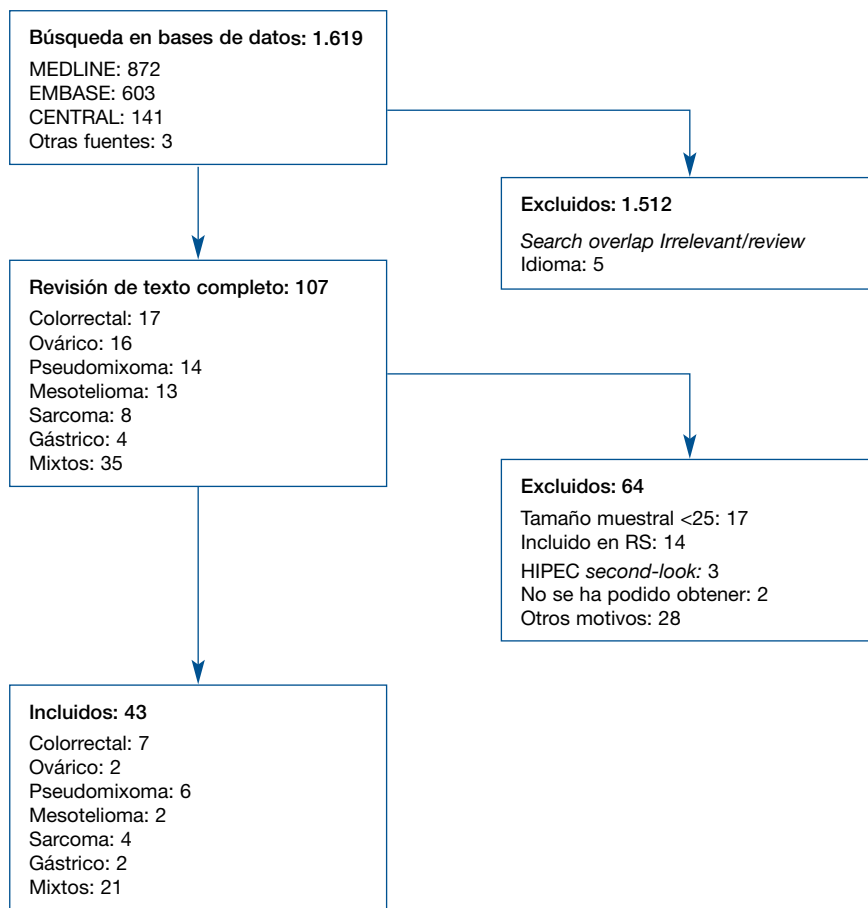
Nivel de evidencia	Tipo de evidencia
1++	Metaanálisis de alta calidad, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios o ensayos controlados aleatorios con riesgo muy bajo de sesgo
1+	Metaanálisis bien conducidos, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios o ensayos controlados aleatorios con riesgo bajo de sesgo
1-	Metaanálisis, revisiones sistemáticas de ensayos controlados aleatorios, o ensayos controlados aleatorios con riesgo alto de sesgo
2++	Revisiones sistemáticas de alta calidad de estudios de cohorte o de casos y controles Estudios de cohorte o de casos y controles de alta calidad, con riesgo muy bajo de confusión, de sesgo o de azar, y probabilidad alta de que la relación sea causal
2+	Estudios de cohorte o de casos y controles bien conducidos, con riesgo bajo de confusión, de sesgo o de azar, y probabilidad moderada de que la relación sea causal
2-	Estudios de cohorte o de casos y controles con riesgo alto de confusión, de sesgo o de azar, y un riesgo significativo de que la relación sea no causal
3	Estudios no analíticos (p. ej., comunicaciones de casos, series de casos)
4	Opinión de expertos, consenso formal

## 5. Resultados de la búsqueda bibliográfica y del proceso de selección

En la Figura 1 se presenta el flujo de referencias obtenidas en la búsqueda bibliográfica. Se identificó un total de 1.619 títulos, de los cuales se revisaron 107 en profundidad, consultando el texto completo de las publicaciones. Este proceso permitió refinar la selección de trabajos, excluyendo 64 estudios e incluyendo 43 publicaciones.

En la Figura 1 se presenta el desglose de referencias finalmente incluidas por localizaciones tumorales, y una categoría de 21 publicaciones correspondientes a 18 estudios mixtos que incluían a pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen diverso. Todos los estudios se describen en las tablas correspondientes presentadas en el Anexo 2. De los 18 estudios mixtos, 11 publicaciones<sup>1-11</sup> no presentaron datos desglosados por localizaciones y no están incluidas en las tablas de resultados de las secciones siguientes, aunque sí aparecen en las tablas descriptivas del Anexo 2 y en el Anexo 3 cuando presentan resultados de calidad de vida<sup>6-9</sup>.

**Figura 1.** Diagrama de flujo de la búsqueda y selección de los estudios de cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal, con o sin hipertermia, en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal



# 6. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal

## 6.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección

En el año 2006 se publicó una revisión sistemática bibliográfica de 14 estudios que habían evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, y cuya búsqueda se extendió hasta marzo de ese año<sup>1</sup>. La búsqueda de estudios posteriores, con los términos que se describen en el Anexo 1, permitió identificar 17 estudios que fueron revisados en texto completo. De éstos, se excluyeron diez estudios: cuatro por incluir (sin presentar nuevos datos o información más actual) los mismos pacientes que ya habían formado parte de la revisión sistemática del año 2006<sup>2-5</sup>, un estudio por pequeño tamaño muestral<sup>6</sup>, y cinco por ser revisiones de tema o por no presentar datos clínicos. Finalmente, siete publicaciones cumplieron con los criterios establecidos para ser incluidos en esta actualización de la evidencia, presentando datos de un total de ocho series de casos (una publicación describe dos series de casos diferentes)<sup>7-13</sup>. Adicionalmente, se incluyeron datos de siete series mixtas (es decir, de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen diverso) en las que fue posible extraer la información de los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal<sup>14-20</sup>. En total se incluyen 29 estudios: 14 incluidos en la revisión sistemática, 8 series nuevas de carcinomatosis colorrectal y los datos de 7 series mixtas que informan separadamente de los hallazgos en los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal.

## 6.2. Descripción de los estudios seleccionados

Los autores de la revisión sistemática publicada en 2006 sólo seleccionaron estudios en los que se hubiera confirmado patológicamente el origen colorrectal de la carcinomatosis, y en los que se hubieran excluido los casos secundarios a tumores del apéndice. En total, la revisión sistemática incluyó 14 publicaciones: dos ensayos controlados aleatorios (uno de ellos finalizado prematuramente por dificultades con la inclusión de pacientes), un estudio comparativo no aleatorio y 11 estudios observacionales sin grupo control, uno de los cuales era un registro internacional multiinstitucional<sup>1</sup>.

La evaluación de esta revisión sistemática empleando el instrumento AMSTAR muestra que su calidad fue intermedia (Tabla 2). Las preguntas que se pretendía responder y los métodos generales fueron establecidos a priori. Para la búsqueda de estudios se usaron varias bases bibliográficas, y a través de expertos se indagó por estudios no publicados; sin embargo, no se describen los términos ni las estrategias empleadas para las búsquedas. Es evidente que dos revisores extrajeron de manera independiente los datos y evaluaron la calidad de los estudios incluidos, pero no se menciona cuántos estuvieron a cargo de la selección de los estudios. Si bien hay una adecuada descripción (en las tablas y en el texto) de las características de los tratamientos, ésta es menos adecuada para las características de las poblaciones estudiadas. Aunque se evaluó el diseño empleado en cada uno de los estudios primarios, los autores no discuten el impacto que la baja calidad de la evidencia (formada predominantemente por series de casos) tiene en las conclusiones. Los revisores decidieron no realizar un metaanálisis de los estudios, decisión que fue adecuada a la luz de la variabilidad de los tratamientos estudiados y del limitado número de estudios con un grupo de comparación. Por último, los autores de la revisión no hacen ninguna referencia a la posibilidad de sesgo de publicación ni al potencial de conflictos de interés (factible dado que ellos mismos eran los investigadores de algunas de las series de casos incluidas en su revisión sistemática).

Como ya se ha mencionado, la actualización de la búsqueda llevó a la identificación de 15 series de casos adicionales (8 de pacientes con carcinoma de origen colorrectal y 7 de casos mixtos en las que fue posible extraer los datos de los pacientes con esta condición primaria)<sup>7-20</sup>.

### 6.3. Calificación del nivel de la evidencia

La Tabla 3 resume las características de los 29 estudios revisados (los 14 incluidos en la revisión sistemática, las 8 series de casos ulteriores de carcinoma colorrectal y las 7 series de origen mixto). Sólo dos de los estudios fueron ensayos controlados aleatorios, uno de los cuales no concluyó por dificultades para completar el número de participantes requerido. Otro estudio empleó un diseño comparativo no aleatorio. Por último, las 22 investigaciones restantes corresponden a series de casos (nivel de evidencia 3).

**Tabla 2. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática de estudios en carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal<sup>1</sup>**

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño, criterios de selección	Las preguntas y el diseño son claros, se plantearon antes de iniciar la revisión	
Reproducibilidad de la selección, evaluación de la calidad y extracción de los datos	Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad	No se menciona si dos revisores hicieron la selección
Búsqueda	Se consultaron varias bases de bibliografía; se hizo una búsqueda de estudios no publicados a través de expertos	No se mencionan los términos MeSH, las palabras clave ni la estrategia de la búsqueda. Sólo se incluyeron estudios en inglés
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	Las Tablas 1 a 3 muestran los estudios incluidos	No hay una tabla que describa los estudios excluidos
Descripción de las poblaciones y tratamientos	Hay una descripción adecuada de los tratamientos (Tabla 2 y en el texto, sección de resultados)	No se describen en detalle las características de los pacientes
Evaluación de calidad e impacto sobre los resultados de la revisión	Se evaluó la calidad de los estudios, básicamente su diseño	Tan sólo al final del artículo se reconoce que la calidad de la evidencia es baja para casi todos los estudios incluidos. Esto no se considera para la interpretación de los hallazgos en otras secciones de la publicación
Metaanálisis adecuado	Los autores decidieron no adelantar un metaanálisis dado que sólo tres estudios tenían grupo control y los regímenes de tratamiento eran diferentes	
Sesgo de publicación		No se hace ninguna mención al posible sesgo de publicación
Conflictos de interés		No se menciona que los revisores eran también los autores de varios de los estudios primarios

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

<b>Tabla 3. Resumen de los estudios en carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal</b>											
<b>Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal<sup>1</sup></b>											
Descripción y efectividad del estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Columbus	1996	Serie de casos	15	10	-	-	-	-	-	-	
Roma	2000	Serie de casos	14	-	-	-	64	-	-	-	
Amsterdam	2003	ECA	Exp 54 Con 51	22	22 13	-	67 56	44 22	-	-	
Padova	2003	Serie de casos	46	15	18	-	-	31	-	-	
Lyon	2004	Serie de casos	53	60	13	-	55	32	-	11	
Multiinstitucional	2004	Serie de casos	506	53	19	-	72	-	39	19	
Uppsala	2004	Cohorte	Exp 18 Con 18	-	32 14	-	-	60 10	-	28 5	
Villejuif	2004	ECA	Exp 16 Con 19	52	-	-	-	60 60	-	-	
Winston-Salem	2004	Serie de casos	77	15	16	-	56	-	25	17	
Amsterdam	2005	Serie de casos	117	46	22	-	75	-	28	19	
Belgrado	2005	Serie de casos	18	21	15	-	-	-	-	-	
Sidney	2006	Serie de casos	30	12	29	-	72	64	-	-	
Villejuif	2006	Serie de casos	30	55	50	CCO: 100	-	73	53	49	
Washington	2006	Serie de casos	70	60	33	CCO: 100	88	-	44	32	

Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (continuación)											
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida	
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad				
Columbus	-	-	-	-	7	-	-	-	-	-	
Roma	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Amsterdam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Padova	-	-	-	-	9	17	48	-	-	-	
Lyon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Multiinstitucional	-	-	-	-	27	-	-	-	-	-	
Uppsala	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Villejuif	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Winston-Salem	-	-	-	-	32	-	-	-	-	-	
Amsterdam	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Belgrado	-	-	-	-	56	17	17	-	-	-	
Sidney	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Villejuif	-	-	-	-	27	-	-	-	-	-	
Washington	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Continúa en la siguiente página

Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal <sup>1</sup> (continuación)									
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)		
Estudio									
Columbus	-	7,0	-	-	-	-	-	-	-
Roma	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Amsterdam	-	19,0	3.900	8,1	-	8	29		
Padova	35	9,0	-	7,7	6	0	11		
Lyon	23	-	-	-	4	4	-		
Multiinstitucional	23	2,4	-	-	11	4	-		
Uppsala	-	-	-	-	-	-	-		
Villejuif	-	-	-	-	-	-	-		
Winston-Salem	30	19,0	-	9,0	-	12	10		
Amsterdam	-	-	-	-	-	6	-		
Belgrado	44	-	919	5,5	-	0	14		
Sidney	43	-	-	9,0	10	0	21		
Villejuif	37	-	940	7,6	-	0	-		
Washington	-	-	-	-	-	-	-		

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal												
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)					
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años	
Zanon <sup>7</sup>	2006	Serie de casos	25	-	30 (1-85)	CC0-1: 80	64	40	-	-	-	
Elias third trial <sup>8</sup>	2006	Serie de casos	24	27,4 (18,3-49,6)	-	-	83	74	65	-	-	
Elias fourth trial <sup>8</sup>	2006	Serie de casos	39	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cavaliere <sup>9</sup>	2006	Serie de casos	120	-	19	CC0: 85,2	-	-	25,8	-	-	
Elias grupo II <sup>10</sup>	2007	Serie de casos	23	113 (70-188)	-	-	-	-	-	28	-	
Kiammanesh <sup>11</sup>	2007	Serie de casos	43	-	35	CC0: 70	-	72	44 (4-a)	-	-	
Piso <sup>12</sup>	2007	Serie de casos	32	12 (3-28)	-	CC0-1: 75	96	-	-	-	-	
Bonastre <sup>13</sup>	2008	Serie de casos	48	-	-	-	-	-	72	-	-	
Nuevas series de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal												
Efectividad Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida		
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad					
Zanon <sup>7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Elias third trial <sup>8</sup>	70	50	50	-	-	-	-	32	-	-	-	
Elias fourth trial <sup>8</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Cavaliere <sup>9</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Elias grupo II <sup>10</sup>	-	-	-	-	-	-	-	57	-	-	-	
Kiammanesh <sup>11</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Piso <sup>12</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Bonastre <sup>13</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Continúa en la siguiente página

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal (continuación)										
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)			
Estudio										
Zanon <sup>7</sup>	24,0	-	-	-	-	4	-			
Elias third trial <sup>8</sup>	37,5	-	965	8,2 ± 2,6 c/HIPEC	-	4	21			
Elias fourth trial <sup>8</sup>	-	58	-	-	-	3	-			
Cavaliere <sup>9</sup>	22,5	2,5 a 9	-	-	-	3	-			
Elias grupo II <sup>10</sup>	56,0	-	1.006 ± 810	6 ± 2,4	-	9	-			
Kiammanesh <sup>11</sup>	39,0	-	-	-	4	2	17 (8-61)			
Piso <sup>12</sup>	34,0	-	-	5 (2-10) s/HIPEC	6	-	14 (6-124)			
Bonastre <sup>13</sup>	-	-	-	9 (6-13)	-	-	25			

Datos de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal en series mixtas										
Descripción y efectividad	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)			
							1 año	2 años	3 años	5 años
Glehen <sup>14</sup>	2006	Serie de casos	96	-	-	CC0: 37,5	-	-	45 (4 años)	-
Roviello <sup>15</sup>	2006	Serie de casos	59	25 (+/-21)	-	CC0: 60,6	-	-	-	-
Levine <sup>16</sup>	2007	Serie de casos	133	55	16	RO-1: 52,7	-	-	-	-
Yan-Links <sup>17</sup>	2007	Serie de casos	140	16 (2-114)	30 (2-46)	CC0-1: 89	-	61	-	-
Ceelen <sup>18</sup>	2008	Serie de casos	32	14 (+/-6,4)	-	CC0: 60	80	-	-	-
Gusani <sup>19</sup>	2008	Serie de casos	28	36 (19-58)	-	CC0: 28,7	-	-	-	-
Van Leeuwen <sup>20</sup>	2008	Serie de casos	38	13 (2-37)	-	CC0: 47,6	-	64	-	-

Datos de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal en series mixtas (continuación)										
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad			
Glehen <sup>14</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Roviello <sup>15</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Levine <sup>16</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yan-Links <sup>17</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Ceelen <sup>18</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gusani <sup>19</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Van Leeuwen <sup>20</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal en series mixtas										
Seguridad	Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)		
									Glehen <sup>14</sup>	-
Roviello <sup>15</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-		
Levine <sup>16</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-		
Yan-Links <sup>17</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ceelen <sup>18</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-		
Gusani <sup>19</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-		
Van Leeuwen <sup>20</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-		

## 6.4. Hallazgos de los estudios

La Tabla 3 también muestra los resultados, en términos de efectividad y seguridad, de los 29 estudios que han evaluado la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Se observa variabilidad en la proporción de pacientes que, en cada una de las series, alcanzó una citorreducción completa (dato que se apunta en 13 de los 29 estudios). La proporción de sujetos con citorreducción completa varió, en los estudios que publican este dato, entre el 28,7% y el 100%. Esta heterogeneidad hace más difícil la interpretación de los resultados.

La Tabla 3 también muestra que la duración del seguimiento en los estudios disponibles ha sido muy variable (de 10 a 113 meses), y que en la mayoría de los casos es inferior a 5 años. Las medianas del tiempo de supervivencia después de la intervención variaron entre 13 y 35 meses, mientras que las tasas de supervivencia a los 5 años estuvieron entre el 11% y el 28%. El análisis del subgrupo de pacientes en quienes se alcanzó citorreducción quirúrgica completa mostró mejores resultados: la revisión sistemática encontró medianas del tiempo de supervivencia entre 28 y 60 meses, y tasas de supervivencia a los 5 años entre el 28% y el 49% para este tipo de pacientes. Ninguno de los estudios revisados ha evaluado la calidad de vida de los pacientes incluidos en las investigaciones.

Puede ser útil describir con mayor detalle los datos del único ensayo controlado aleatorio concluido que al parecer se ha realizado en este tumor, y que formó parte de la revisión sistemática<sup>12</sup>. Este estudio comparó el tratamiento con cirugía paliativa seguida de quimioterapia sistémica (grupo control, 51 pacientes) con cirugía citorreductora radical con quimioterapia intraperitoneal con hipertermia seguida por quimioterapia sistémica (grupo experimental, 54 pacientes). Los datos del ensayo muestran una diferencia significativa en el tiempo de supervivencia para estos dos grupos, variable principal del trabajo (razón de riesgos [*hazard ratio*] HR: 0,55; IC [intervalo de confianza] 95%: 0,32 a 0,95;  $p=0,032$ ). Las medianas de supervivencia fueron 13 y 22 meses, respectivamente, mientras que el porcentaje de pacientes supervivientes a los 2 años alcanzó el 22% y el 44%, respectivamente.

Un análisis exploratorio de subgrupos (género, edad, localización tumoral, origen primario) no identificó factores significativamente relacionados con la supervivencia en el grupo que recibió citorreducción e HIPEC respecto al grupo control. Sin embargo, se detectó una diferencia de supervivencia entre el subgrupo de pacientes que tenían una enfermedad limitada a cinco regiones abdominales sobre siete respecto a los que tenían seis o siete

regiones afectadas por la enfermedad ( $p < 0,0001$ ). También se puso en evidencia que la cumplimentación de la citorreducción era un factor pronóstico de supervivencia ( $p < 0,0001$ ), pues los pacientes que recibieron una cirugía macroscópicamente completa, definida como CC-R1, tenían mejor supervivencia que aquellos que recibieron una cirugía que no pudo ser completa y que dejó enfermedad residual limitada (CC-R2a) o difusa (CC-R2b).

La Tabla 3 también resume los hallazgos de los estudios que incluyen variables asociadas con el procedimiento y con su seguridad. La duración del procedimiento, referenciada en once series, varió entre 5 y 9 horas; sólo una de las series aclara que la duración corresponde a la cirugía de citorreducción sin contar el tiempo dedicado a la quimioterapia intraperitoneal, y dos que corresponde al total de la cirugía más la quimioterapia; las restantes no dan esta información. La pérdida de sangre (referida en seis series) estuvo entre 900 y 3.900 ml. Trece de las series publican datos de la morbilidad general, e informan que entre el 23% y el 56% de los casos presentan complicaciones quirúrgicas o médicas de gravedad variable. Las seis series que refieren la necesidad de nuevas intervenciones quirúrgicas mencionan que éstas fueron realizadas en el 4%-11% de los pacientes debido a complicaciones. Es necesario tener en mente que algunas de las complicaciones pueden derivarse de la cirugía misma, en tanto que otras guardan relación con el uso de la quimioterapia intraperitoneal y la hipertermia. Desafortunadamente, lo usual es que los artículos no den información completa sobre los dos tipos de complicaciones (quirúrgicas y médicas). Según los datos de los estudios que la describen (15), la mortalidad asociada estuvo entre el 0% y el 12%, en tanto que los promedios o las medianas de la duración de la estancia hospitalaria, descritas en 10 de las series, fluctuó entre 10 y 29 días.

En la Tabla 4 se describen de forma más detallada las complicaciones según las ocho series nuevas de pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal<sup>7-13</sup>. Como puede apreciarse, hay diversos tipos de complicaciones quirúrgicas (dehiscencia de suturas, fístulas, infección y abscesos, hemorragia, oclusión intestinal) y médicas (fallo renal, toxicidad hematológica, infección pulmonar, embolismo pulmonar). La tabla muestra la frecuencia de las complicaciones referidas en cada estudio. Ni en este proyecto, ni en la revisión sistemática previa, se han identificado estudios que proporcionarían datos de calidad de vida en pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal, aunque la revisión sistemática cita dos series de casos que valoraron este desenlace en una variedad de pacientes, sin que los autores de la revisión puedan extraer conclusiones al respecto.

**Tabla 4. Complicaciones descritas en las series de casos de carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal**

Zanon (2006) <sup>7</sup> N=25	Elias, third trial (2006) <sup>8</sup> N=24	Elias, fourth trial (2006) <sup>8</sup> N=39	Cavaliere (2006) <sup>9</sup> N=120
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dehiscencia de la anastomosis: 2 (8%)</li> <li>- Dehiscencias de la herida abdominal: 3 (12%)</li> <li>- Fallo renal transitorio: 1 (4%)</li> </ul> <p>% calculado sobre el número total de pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístula intestinal: 2 (12,5% (sobre 16 pacientes) y 4,3% (sobre 46 anastomosis)</li> <li>- Hemorragia: 5 (31,2%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Diarrea grado III: 81%</li> <li>- Toxicidad hematológica grado III-IV: 58%</li> <li>- Complicación no hematológica: 25%</li> <li>- No se observa neurotoxicidad</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Perforación intestinal: 5%</li> <li>- Fallo de anastomosis: 3,3%</li> <li>- Infecciones: 3,3%</li> <li>- Toxicidad locorregional:               <ul style="list-style-type: none"> <li>G1: 21,7%</li> <li>G2: 1,4%</li> <li>G3: 1,4%</li> <li>G4: 8,3%</li> </ul> </li> <li>- Toxicidad sistémica (clasificación WHO):               <ul style="list-style-type: none"> <li>G1: 9,1%</li> <li>G2: 8,3%</li> <li>G3: 2,5%</li> </ul> </li> <li>- Toxicidad gastrointestinal:               <ul style="list-style-type: none"> <li>G1: 8,0%</li> <li>G2: 2,0%</li> <li>G4: no observada</li> </ul> </li> </ul>

Elias grupo II (2007) <sup>10</sup> N=23	Kianmanesh (2007) <sup>11</sup> N= 43	Piso (2007) <sup>12</sup> N=32	Bonastre (2008) <sup>13</sup> N=48
<p>Complicaciones quirúrgicas: 9/23 (39,1%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fistula digestiva: 6/23 (26,0%)</li> <li>- Absceso intraabdominal: 2/23 (8,69%)</li> <li>- Hemorragia: 0/23 (0%)</li> <li>- Oclusión: 0/23 (0%)</li> <li>- Fistula urinaria: 0/23 (0%)</li> <li>- Pérdida por la herida: 1/23 (4,34%)</li> </ul> <p>Complicaciones médicas: 10/23 (43,4%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección respiratoria: 3/23 (13,0%)</li> <li>- Otras: 2/23 (8,69%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección de la herida 5: (11,6%)</li> <li>- Colección intraabdominal: 6 (13,9%)</li> <li>- Efusión pleural, infección respiratoria: 5 (11,6%)</li> <li>- Fistula entérica: 4 (9,30%)</li> <li>- Retraso del vaciamiento gástrico y/o ileo persistente: 6 (13,9%)</li> <li>- Fallo renal funcional: 3 (6,97%)</li> </ul> <p>% calculado sobre el número total de pacientes</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Oclusión intestinal: 4/32 (12,5%)</li> <li>- Fistula entérica: 2/32 (6,25%)</li> <li>- Pancreatitis: 2/32 (6,25%)</li> <li>- Pérdida biliar: 2/32 (6,25%)</li> <li>- Embolismo pulmonar: 2/32 (6,25%)</li> <li>- Toxicidad renal grado IV: 1/32 (3,12%)</li> </ul>	NR

## 6.5. Síntesis de la evidencia

La evidencia disponible en los diferentes estudios respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción quirúrgica con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia para la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal muestra que el tiempo de supervivencia posterior al procedimiento varía entre 13 y 35 meses, y que los porcentajes de supervivencia a los 5 años están entre el 11% y el 19%. La supervivencia a 2 años de estos pacientes es superior a la observada con el tratamiento sin citorreducción quirúrgica y quimioterapia intraperitoneal, según presenta un ensayo clínico aleatorizado debidamente finalizado. Los casos en los que se logra una citorreducción quirúrgica completa muestran mejores resultados, con tiempos de supervivencia y tasas a los 5 años que son, aproximadamente, el doble de los mencionados para el conjunto de los pacientes incluidos en las series. Por otra parte, se debe considerar que este tratamiento multidisciplinar se asocia con riesgos de muerte de hasta el 12%, y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) que afectan al 25%-50% de los sujetos intervenidos. No se dispone de datos de calidad de vida de los pacientes con carcinoma colorrectal sometidos al tratamiento multidisciplinar.

Esta evidencia, sin embargo, es intrínsecamente limitada, pues proviene fundamentalmente de estudios con limitaciones metodológicas intrínsecas. Aunque hay dos ensayos controlados aleatorios, sólo uno de ellos pudo concluir según lo planeado, mientras que el otro debió cerrarse prematuramente debido a las dificultades para el reclutamiento de pacientes. Así pues, la mayor parte de la evidencia disponible es de nivel 3 (series de casos, la mayoría de ellas “retrospectivas”). Parte de esta evidencia fue resumida en una revisión sistemática de la bibliografía de calidad intermedia.

## 6.6. Comentarios clínicos

Al igual que ocurría en el pasado con la enfermedad metastásica hepática de origen colorrectal, la diseminación peritoneal en el cáncer colorrectal habitualmente sigue siendo considerada como una diseminación tumoral generalizada y tratada mediante procedimientos paliativos. Desde hace años, el tratamiento locorregional de algunas lesiones hepáticas mediante la combinación de la cirugía hepática y la quimioterapia ha modificado conceptos y criterios terapéuticos previos y ha aportado importantes beneficios en la supervivencia de estos pacientes.

Actualmente la CP de origen colorrectal también se considera una manifestación tumoral locorregional confinada al abdomen, al menos durante un tiempo antes de generalizarse la enfermedad tumoral.

Durante este estadio de estabilización abdominal de la enfermedad, Sugarbaker propuso un abordaje de intensificación terapéutica locorregional mediante la combinación de una cirugía radical, seguida de la EPIC o la HIPEC. Los primeros estudios publicados con esta modalidad terapéutica ofrecían una amplia variabilidad en la aplicación del tratamiento, especialmente en lo referente al tipo y al momento de aplicación de la quimioterapia intraperitoneal y en el uso de la hipertermia. La variabilidad terapéutica y unos criterios muy amplios en la selección de los pacientes candidatos al tratamiento multidisciplinar dificultaron la interpretación de los resultados de estos estudios iniciales. La mayoría de estos trabajos destacan los beneficios conseguidos en la supervivencia comparados con los resultados referidos por los tratamientos históricos.

La incorporación de nuevos grupos de trabajo al tratamiento multidisciplinar generó nuevos conocimientos basados en ensayos fase I-II, en series de pacientes, estudios observacionales o simplemente desde el consenso de expertos que contribuyeron a la estandarización de algunos aspectos relacionados con la aplicación de la cirugía radical y el tratamiento quimiohipertérmico.

Los resultados de un ensayo fase III demostraron los beneficios clínicos del tratamiento multidisciplinar en comparación con la quimioterapia sistémica y la cirugía paliativa, y por primera vez se publicaron supervivencias a 5 años en el tratamiento de la CP de origen colorrectal<sup>21</sup>.

Elias refiere supervivencias a los 5 años del 48,5% de los pacientes, con un 34% de pacientes libres de enfermedad en este mismo período de tiempo y una supervivencia mediana de 60,1 meses utilizando la técnica abierta de la HIPEC y una quimioterapia de tipo bidireccional consistente en la aplicación, 1 hora antes de la HIPEC, de una dosis de 5-FU + ácido folínico vía sistémica. El quimioterápico intraperitoneal utilizado es el oxaliplatino en dosis de 460 mg/m<sup>2</sup> administrado durante 30 minutos a temperaturas abdominales reales de 43 °C. Los pacientes son posteriormente sometidos a quimioterapia complementaria. Los riesgos para obtener este beneficio clínico son de un 27% de posibilidades de desarrollar complicaciones grado III o una toxicidad elevada.

Estos resultados son equiparables a los conseguidos actualmente en el tratamiento radical de las metástasis hepáticas.

Existen algunas evidencias sobre el beneficio de la HIPEC aplicando la combinación de varios quimioterápicos por vía peritoneal. La combinación más estudiada es oxaliplatino + irinotecán.

En los últimos 10 años un importante número de centros especializados han incorporado esta modalidad terapéutica en el tratamiento de las enfermedades malignas del peritoneo, aportando mejoras en los procedimientos terapéuticos, en los criterios de selección de los pacientes, en el tratamiento quimioterápico adyuvante y en el seguimiento posterior de los pacientes para la detección de recidivas peritoneales tempranas y tributarias de nuevo rescate radical.

La estandarización de todo el proceso terapéutico se ha reflejado en mejores porcentajes de supervivencia a 3 y 5 años y en descensos en las cifras referidas de morbilidad y mortalidad, especialmente evidentes en aquellos estudios que incluyen a más de 100 pacientes en sus series. Se considera que 130 pacientes, tratados por un mismo equipo, constituyen el número adecuado de pacientes para cumplimentar la curva de aprendizaje con este tipo de tratamiento.

La morbilidad actualmente descrita con el tratamiento multidisciplinar en la CP de origen colorrectal no difiere de la referida para los pacientes sometidos a cirugía digestiva mayor, y tampoco la mortalidad referida es peor.

La mayoría de los grupos consideran muy importante la selección adecuada de los pacientes según su estado general, la extensión de la CP (cinco o menos regiones afectadas o ICP <25) y la ausencia de múltiples intervenciones y/o líneas de quimioterapia fallidas. La factibilidad de una citorreducción quirúrgica completa (CC0-CC1) es determinante como criterio de inclusión.

Parece demostrado que la supervivencia de la CP de origen colorrectal de los pacientes sometidos al tratamiento multidisciplinar depende mayoritariamente de la extensión de la CP en el momento del tratamiento quirúrgico y de la cumplimentación de la citorreducción quirúrgica. Casi todos los estudios coinciden en la importante repercusión que la citorreducción con ausencia de tumor residual macroscópico (CC0) implica en la supervivencia. Los pacientes en los que se logró una citorreducción completa tuvieron una supervivencia de casi el doble que aquellos pacientes en quienes no fue posible realizarla.

La falta de ensayos clínicos aleatorizados impide conocer con claridad el efecto de la HIPEC en los pacientes con CP de origen colorrectal.

Es importante realizar ensayos clínicos controlados que redefinan el papel de la HIPEC en la era de las nuevas moléculas biológicas y el efecto de la mejor selección de los pacientes, utilizando las posibilidades de los recientes estudios genómicos sobre el material biopsico, para poder establecer factores predictores relacionados con este tratamiento.

Los criterios de selección de pacientes para recibir el tratamiento multidisciplinar en la CP de origen colorrectal son:

- Carcinomatosis peritoneal de volumen tumoral peritoneal mínimo o moderado: enfermedad limitada a una parte del abdomen y no a su totalidad (menos de 8 zonas de 13, o ICP igual o inferior a 26 sobre 39).
- Ausencia de metástasis a distancia extraperitoneales: hepáticas voluminosas o más de tres, pulmonares, óseas... Para descartarlas es imprescindible realizar una TC toraco-abdomino-pélvica, y si fuera posible, tener confirmación por tomografía por emisión de positrones (PET).
- Obtención de una citorreducción quirúrgica macroscópicamente completa o con restos tumorales con profundidad no superior a 2,5 mm (CC0-CC1).
- Edad >18 años y <70 años.
- *Performance status* (según los criterios de la OMS) <2.
- Esperanza de vida >12 semanas.
- Balance hematológico correcto: PNN  $\geq 1,5 \times 10^9$ ; plaquetas  $\geq 100 \times 10^9/l$ .
- Buena reserva hematopoyética.
- Balance hepático correcto: bilirrubina total  $\leq 1,5 \times$  LSN, AST (SGOT) y ALT (SGPT)  $\leq 3 \times$  LSN, fosfatasas alcalinas  $\leq 3 \times$  LSN.
- Ausencia de enfermedad ganglionar retroperitoneal voluminosa.
- Ausencia de signos de oclusión intestinal.
- Ausencia de enfermedad grave cardíaca, pulmonar, hepática, renal o neurológica que contraindiquen la cirugía.
- Buen estado general y nutricional.

Los factores independientes de buen pronóstico descritos en los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal tratados con intención curativa son:

- Citorreducción quirúrgica completa (CC0-CC1).
- Extensión limitada de la carcinomatosis peritoneal (ICP  $\leq 26$ ).

- Edad inferior a 70 años.
- Uso de quimioterapia complementaria.

Los factores pronósticos independientes de mal pronóstico en estos pacientes son:

- Uso de quimioterapia neoadyuvante.
- Afectación ganglionar mesentérica voluminosa y/o retroperitoneal.
- Presencia de metástasis hepáticas.
- Pobre diferenciación histológica del tumor.

# 7. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario

## 7.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección

Bijelic *et al.* publicaron, en el año 2007, una revisión sistemática de la bibliografía que incluyó 14 estudios que habían evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal secundaria a carcinoma del ovario<sup>1</sup>. La búsqueda de estudios posteriores, con los términos que se describen en el Anexo 1, permitió identificar 16 estudios que fueron revisados en texto completo. De éstos, se excluyeron 14 estudios: dos por pequeño tamaño muestral<sup>2,3</sup>, uno por no haber sido posible localizarlo<sup>4</sup>, tres por ser HIPEC con *second-look*<sup>5-7</sup>, y ocho por motivos diversos. Como puede verse, para la carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario no se encontraron nuevas series que incluyeran los mismos pacientes aportados en la revisión sistemática previa ni que actualizaran los datos de dichos pacientes. Finalmente, dos publicaciones cumplieron con los criterios establecidos para ser incluidos en esta actualización de la evidencia<sup>8,9</sup>. Además, una serie de casos mixtos describió separadamente los hallazgos en las pacientes con carcinomatosis secundaria a cáncer de ovario<sup>10</sup>. Según esto, se reportan 17 estudios: los 14 de la revisión sistemática, 2 series de casos de carcinomatosis por cáncer de ovario y uno de carcinomatosis peritoneal mixta que describió por separado los datos de pacientes con origen ovárico.

## 7.2. Descripción de los estudios seleccionados

La revisión sistemática disponible no describe el período cubierto en su búsqueda de la bibliografía; el más reciente de los estudios incluidos en ella fue publicado en 2006. Los estudios seleccionados debían incluir a mujeres con cáncer de ovario en estadios III o IV (primario o recurrente) que hubieran recibido quimioterapia intraperitoneal inmediatamente después o durante los primeros 5 días posteriores a la cirugía. La revisión incluyó 12 estudios, todos ellos series de casos. Tan sólo una de estas series fue “prospectiva”, todas las restantes tuvieron carácter histórico<sup>1</sup>.

**Tabla 5. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática de estudios en carcinomatosis peritoneal de origen ovárico<sup>1</sup>**

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño, criterios de selección	Las preguntas, el diseño y los criterios de selección son claros, se plantearon antes de iniciar la revisión	
Reproducibilidad de la selección, evaluación de la calidad y extracción de los datos	Dos revisores extrajeron los datos	No se menciona si dos revisores hicieron la selección; al parecer no hubo una evaluación de la calidad
Búsqueda	Se mencionan los términos MeSH y las palabras clave	Sólo se consultó una base de bibliografía; no se describe la estrategia de la búsqueda; sólo se incluyeron estudios en inglés; no se hizo búsqueda de estudios no publicados
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	En el Anexo 2 se muestran los estudios incluidos	No hay una tabla que describa los estudios excluidos
Descripción de las poblaciones y los tratamientos	Hay una descripción adecuada de los tratamientos (Tabla 6)	No se describen en detalle las características de los pacientes
Evaluación de la calidad e impacto sobre los resultados de la revisión		No se evaluó la calidad de los estudios; tan sólo al final del artículo se menciona, en una sola frase, que algunas de las series pudieron presentar sesgos de selección. No se reconoce que la calidad de la evidencia es baja para casi todos los estudios incluidos. Esto no se considera para la interpretación de los hallazgos en otras secciones de la publicación
Metaanálisis adecuado	Los autores decidieron no adelantar un metaanálisis dada la heterogeneidad de los estudios en términos de poblaciones y de tratamientos empleados	
Sesgo de publicación		No se hace ninguna mención al posible sesgo de publicación
Conflictos de interés		No se menciona que uno de los revisores era también coautor en uno de los estudios primarios

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Esta revisión sistemática tiene numerosas e importantes limitaciones metodológicas que influyen sobre su calidad (Tabla 5). Si bien las preguntas que se pretendía responder y los métodos generales fueron establecidos a priori, los procedimientos para la búsqueda de los estudios fueron inadecuados: sólo se buscaron estudios publicados en inglés en una base de bibliografía biomédica, y no se incluyeron estrategias para localizar estudios no publicados. Es evidente que dos revisores extrajeron de manera independiente los datos y evaluaron la calidad de los estudios incluidos; sin embargo, no se menciona cuántos estuvieron a cargo de su selección. Aunque hay una buena descripción (en las tablas y en el texto) de las características de los tratamientos, ésta es menos adecuada para las características de las poblaciones estudiadas. Los autores no discuten el impacto potencial que podría tener la baja calidad de la evidencia (formada predominantemente por series de casos retrospectivas) sobre los hallazgos y las conclusiones de la revisión. De hecho, aunque en una de las tablas se menciona que los estudios correspondían a evidencia “clases 2 y 3”, no se describen los criterios ni las estrategias usadas para adjudicar estas calificaciones a la evidencia. En vista de la variabilidad de las poblaciones y de los tratamientos entre los estudios, los revisores decidieron no realizar un metaanálisis; esta decisión es adecuada. Por último, no se hace ninguna referencia a la posibilidad de sesgo de publicación ni a los posibles conflictos de intereses; uno de los revisores había sido coautor de uno de los estudios primarios incluidos en la revisión.

La actualización de la búsqueda permitió seleccionar tres series de casos más, dos de pacientes con cáncer de ovario y una más de casos mixtos de carcinomatosis peritoneal, pero que permitía extraer de manera separada la información de las pacientes con tumor del ovario. Estas series fueron publicadas en los años 2007 y 2008<sup>8-10</sup>.

### 7.3. Calificación del nivel de la evidencia

La Tabla 6 resume las características de los 15 estudios disponibles (los 12 incluidos en la revisión sistemática, los dos de cáncer de ovario y el adicional de origen mixto). Como puede apreciarse, todos los estudios corresponden a series de casos (nivel de evidencia 3). La mayor parte de estas series fueron de carácter “retrospectivo”; además, varios de los estudios que formaron parte de la revisión sistemática tuvieron pocos pacientes (9 incluyeron menos de 25 sujetos).

## 7.4. Hallazgos de los estudios

La Tabla 6 también muestra los resultados, en términos de efectividad y de seguridad, de los 15 estudios que han evaluado la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario. Los estudios que definen el grado de citorreducción alcanzado en la cirugía (14 de los 17) muestran variabilidad entre los estudios: entre el 48% y el 100% de las pacientes incluidas tuvieron citorreducción calificada como CC0. Siete de los estudios no hacen referencia a la media o la mediana de duración del seguimiento, que varió entre 9 y 47 meses, en los que sí incluyen el dato y que, en todos los casos, fue menor de 5 años. Las medianas de la duración de la supervivencia después del procedimiento variaron entre 22 y 46 meses, y las tasas de supervivencia a los 5 años (publicadas en nueve de las series), entre el 12% y el 63%. Al igual que se ha descrito en los casos de carcinomatosis de origen colorrectal, los datos disponibles en la revisión sistemática muestran asociación entre el grado de citorreducción alcanzado durante la cirugía y la supervivencia. Por último, aunque en la revisión sistemática se menciona que tres de los estudios incluyeron la evaluación de la calidad de vida, no se describen los hallazgos para este tumor.

Con referencia a la seguridad, tan sólo tres de las series ofrecen datos de la frecuencia global de morbilidad, que osciló entre el 13,6% y el 43%. De nuevo, no siempre es posible establecer si las complicaciones estuvieron asociadas con la cirugía, la quimioterapia intraperitoneal o la hipertermia. El rango de la toxicidad hematológica, evaluada en 7 estudios, fue del 0% al 15%. Sólo un estudio describió el volumen del sangrado (1.494 ml). Diez de las series hacen referencia al índice de reintervenciones quirúrgicas, entre el 0% y el 16%. La mortalidad perioperatoria fue descrita por todos los estudios excepto uno, y estuvo entre el 0% y el 10% en 13 estudios, alcanzando el 43,9% en el restante. La mediana o el promedio de la duración de la estancia hospitalaria, comunicada en 12 series, fluctuó entre 8 y 25 días.

**Tabla 6. Resumen de los estudios en carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario**

Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario <sup>1</sup>											
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Kober	1966	Serie de casos	12	9,2 <sup>a</sup>	-	CC0: 48	-	-	-	-	-
Fijimura	1999	Serie de casos	6	-	21,9	-	-	-	20	-	-
Van der Vange	2000	Serie de casos	5	-	-	CC0: 100	-	-	-	-	-
Kecmanovic	2003	Serie de casos	11	-	22,0	-	-	-	-	-	-
DeBree	2003	Serie de casos	19	30,0 <sup>a</sup>	54,0	CC0: 79	-	71	63	42,0	-
Chatzigeorgiou	2003	Serie de casos	20	-	-	CC0: 60	-	-	-	-	-
Ryu	2004	Serie de casos	57	46,7 <sup>a</sup>	-	CC0: 84	-	-	-	63,4	-
Zanon	2004	Serie de casos	30	18,9 <sup>a</sup>	28,1	CC0: 77	-	60	35	12,0	-
Piso	2004	Serie de casos	19	24,0	33,0 <sup>a</sup>	CC0: 47	-	-	-	15,0	-
Look	2004	Serie de casos	28	26,9	45,8	CC0: 57	-	60	-	-	-
Reichman	2005	Serie de casos	13	13,7	-	CC0: 85	-	-	55	-	-
Raspagliesi	2006	Serie de casos	40	26,1	31,5 <sup>a</sup>	CC0: 100	-	-	-	15,0	-
Hadi	2006	Serie de casos	6	-	-	CC0: 88	-	67	33	-	-
Rufian	2006	Serie de casos	30	-	48,0 <sup>a</sup>	CC0: 85	-	-	46	37,0	-

<sup>a</sup> Comunicado como la media

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>2</sup>

Continúa en la siguiente página

Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario <sup>1</sup> (continuación)												
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida		
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad					
Estudio	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad	Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida		
Kober	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Fijimura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Van der Vange	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Kecmanovic	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
DeBree	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Chatzigeorgiou	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Ryu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Zanon	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Piso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Look	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Reichman	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Raspagliesi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Hadi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Rufian	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario <sup>1</sup> (continuación)									
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)		
Estudio									
Kober	-	4	-	-	4	4,0	-		
Fijimura	-	-	-	-	8	0,0	-		
Van der Vange	-	0	-	-	-	0,0	25		
Kecmanovic	-	-	-	-	0	9,0	16		
DeBree	-	0	-	-	16	10,0	-		
Chatzigeorgiou	-	15	-	-	-	10,0	12		
Ryu	-	-	-	-	-	3,5	-		
Zanon	-	6	-	-	6	3,3	12		
Piso	-	-	-	-	16	5,2	25		
Look	-	-	-	-	4	0,0	-		
Reichman	-	-	-	-	-	0,0	8		
Raspagliesi	-	8	-	-	0	0,0	21		
Hadi	-	-	-	-	-	6,7	22		
Rufian	-	-	-	-	6	0,0	11		

Continúa en la siguiente página

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario											
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana (rango)	Supervivencia mediana (rango)	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Cotte <sup>8</sup>	2007	Serie de casos	81	47,1 (9,0-203,7)	-	CC0: 55,5	-	-	-	28,4	-
DiGiorgio <sup>9</sup>	2008	Serie de casos	47	-	24	CC0-1: 87,2	-	-	-	16,7	-

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario												
Efectividad Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida	
	1 año	2 años	3 años	5 años		Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad				
Cotte <sup>8</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	48,1	-
DiGiorgio <sup>9</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario										
Seguridad Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital el hospital (días)			
								Cotte <sup>8</sup>	13,6	2,5
DiGiorgio <sup>9</sup>	21,3	-	1.494 (100-4.900)	HIPEC incluida: 8,8 (3-13)	12,7	-	22,1 (8-93)			

Datos sobre carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario en series mixtas											
Descripción y efectividad	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana (rango)	Supervivencia mediana (rango)	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Levine <sup>10</sup>	2007	Serie de casos	46	55,4	28,5	-	66,8	-	40,0	27,8	-

Datos sobre carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario en series mixtas											
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad				
Levine <sup>10</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos sobre la carcinomatosis peritoneal a cáncer de ovario en series mixtas											
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)				
								Levine <sup>10</sup>	43,1	-	-

La Tabla 7 incluye una descripción más detallada de las complicaciones descritas en algunos de los dos nuevos estudios<sup>8,9</sup>. Se encontraron complicaciones quirúrgicas, tales como dehiscencia de anastomosis digestivas, fístulas intestinales e infecciones de la herida, y de carácter médico, como infecciones a distancia, toxicidad hematológica y fallo renal agudo. La revisión sistemática identifica tres series de casos que valoran la calidad de vida en conjuntos mixtos de pacientes, que incluyen entre 5 y 20 casos de carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario. Los autores de la revisión no comentan ni extraen conclusiones de estos trabajos.

<b>Tabla 7. Complicaciones descritas en las series de casos de carcinomatosis peritoneal por cáncer de ovario</b>	
<b>Cotte (2007)<sup>8</sup> N=81</b>	<b>DiGiorgio (2008)<sup>9</sup> N=47</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dehiscencia de anastomosis: 3 pacientes (3,7%)</li> <li>- Fístula pancreática: 1 paciente (1,2%)</li> <li>- Derrame pleural: 3 pacientes (3,7%)</li> <li>- Leucopenia grado III: 2 pacientes (2,46%)</li> <li>- Insuficiencia renal aguda: 1 paciente (1,2%)</li> </ul>	<p>Complicaciones menores (grado II): 10/47 (21,3%)</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Derrame pleural</li> <li>- Infección de herida</li> </ul> <p>Complicaciones (grado III): 10/47 (21,3%)</p>

## 7.5. Síntesis de la evidencia

La evidencia respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico muestra que el tiempo de supervivencia después del procedimiento varía en los diferentes estudios entre 22 y 46 meses, y que los porcentajes de supervivencia a los 5 años están entre el 12% y el 63%. Los casos en los que se logra una citorreducción quirúrgica completa muestran mejores resultados. Por otra parte, el procedimiento se asocia con riesgos de muerte de hasta el 10%, y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) que afectan hasta a 4 de cada 10 mujeres intervenidas.

Esta evidencia tiene aún más limitaciones que la descrita para el caso de la carcinomatosis de origen colorrectal. Todos los estudios disponibles son series de casos, en su mayor parte de carácter “retrospectivo”. No existen estudios que hayan incluido un grupo de comparación directo (ensayos controlados o estudios de cohortes). En otras palabras, toda la evidencia

disponible es de nivel 3 (series de casos). La mayor parte de estos estudios fueron resumidos en una revisión sistemática de la bibliografía que tiene serias limitaciones en su calidad metodológica.

## 7.6. Comentarios clínicos

Los dos factores independientes relacionados con la supervivencia del cáncer de ovario son la cirugía “óptima” y el tratamiento quimioterápico complementario basado en la utilización de platinos.

Recientemente se ha demostrado un beneficio suplementario en la supervivencia mediana en aquellas pacientes que fueron correctamente intervenidas y tratadas con quimioterapia endovenosa combinada con la quimioterapia intraperitoneal normotérmica administrada días después de la cirugía.

A pesar de la mejor aplicación de la cirugía citorreductora en las pacientes con cáncer avanzado de ovario y del uso más estandarizado de protocolos con quimioterápicos más eficaces, cerca de un 70% de las pacientes con cáncer de ovario avanzado desarrollan una recidiva de su enfermedad. Incluso aquellas pacientes que fueron sometidas a un *second look* que confirmó la ausencia de enfermedad durante esa revisión quirúrgica, recidivaron en un 30%-50% de los casos.

La CP de origen ovárico está considerada como un modelo clínico ideal de aplicación del tratamiento de intensificación locorregional. Muchos centros a nivel internacional han iniciado el uso del tratamiento multidisciplinar en la CP secundaria a cáncer de ovario asumiendo los resultados obtenidos con la utilización de este tratamiento en otros tipos de CP y el mal pronóstico que acompaña a los tratamientos actuales del cáncer avanzado de ovario.

Los estudios realizados con el tratamiento multidisciplinar en la CP ovárica presentan dificultad en la interpretación de sus resultados debido a la heterogeneidad de la población de pacientes incluidas: pacientes tratadas de inicio, pacientes tratadas por enfermedad recurrente, pacientes con diferentes tipos e intensidad de las recaídas, pacientes con manifestación metastásica múltiple, pacientes con enfermedad quimiorresistente, e incluso, en algunas series, se han incluido pacientes con enfermedad refractaria y con extensión masiva de la carcinomatosis peritoneal.

La calidad de la cirugía practicada en algunos trabajos no es homogénea, existiendo diferentes criterios en la definición de citorreducción “óptima”. No todos los estudios han utilizado el criterio de citorreducción CC0 como objetivo de la cirugía.

La selección de los quimioterápicos intraperitoneales también ha sido muy variable, aunque predomina el uso del cisplatino solo en dosis diversas o en combinación con la doxorubicina. El tiempo y la temperatura utilizados en la HIPEC también han sido muy variables, así como su tipo de aplicación.

El grupo de la Società Italiana di Terapie Integrate Locorregionali (SITILLO) condujo un estudio multicéntrico aleatorizado para determinar la eficacia de la citorreducción secundaria asociada a la HIPEC en pacientes con cáncer epitelial avanzado de ovario platino resistentes, basado en los buenos resultados aportados por ensayos clínicos fase I-II. Este estudio, que debía incluir en total a 200 pacientes y en el que participaban más de 20 centros europeos, fue cerrado debido a la pobre inclusión de pacientes.

Los estudios que han demostrado los beneficios que aporta el uso combinado de quimioterapia endovenosa y quimioterapia intraperitoneal administrada días después de la cirugía<sup>11</sup>, han aumentando las expectativas sobre el tratamiento multidisciplinar en el manejo de este tumor y actualmente son varios los centros que están desarrollando estudios dirigidos a establecer mejor el papel del tratamiento de intensificación regional en el cáncer recurrente de ovario y en el tratamiento de inicio de la enfermedad.

La gran variabilidad en las manifestaciones clínicas de este tumor, en la calidad de la cirugía aplicada y en el tratamiento quimioterápico complementario (con la dispersión que puede generar la utilización cada vez más frecuente de la quimioterapia neoadyuvante), así como el hasta ahora desconocido efecto de la propia biología del tumor, obligan a considerar múltiples grupos y subgrupos, que dificultan la realización de estudios fase III.

Es necesario realizar ensayos clínicos controlados en centros de excelencia con el apoyo de grupos cooperativos para determinar el papel de la HIPEC en las pacientes con cáncer de ovario en estados avanzados tratadas de inicio o bien en las pacientes con enfermedad peritoneal recurrente, y además, establecer el papel de la integración de la HIPEC con los quimioterápicos y moléculas biológicas emergentes. El futuro de la HIPEC en la CP de origen ovárico está ligado a los resultados que aporten estos estudios aleatorizados multicéntricos orientados a establecer la supervivencia y el período libre de enfermedad y a lograr una estandarización del tratamiento multidisciplinar.

# 8. Pseudomixoma peritoneal

## 8.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección

En el año 2006, Yan *et al.* publicaron una revisión sistemática de la bibliografía que incluyó diez estudios que habían evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal por pseudomixoma peritoneal<sup>1</sup>. La búsqueda de estudios posteriores, con los términos que se describen en el Anexo 1, permitió identificar 14 publicaciones que fueron revisadas en texto completo. De éstas, se excluyeron ocho estudios: cinco por incluir a los mismos pacientes que ya habían formado parte de la revisión sistemática del año 2006<sup>2-6</sup>, uno por pequeño tamaño muestral<sup>7</sup>, y dos estudios fueron excluidos por motivos diversos. Así, se incluyeron seis nuevas series de casos de pacientes con pseudomixoma peritoneal<sup>8-13</sup>. Dado que la nueva serie publicada por Baratti en 2007<sup>12</sup> parecía actualizar información sobre los pacientes publicados por el mismo grupo (Deraco *et al.*) que ya habían sido incluidos en la revisión sistemática, se decidió eliminar de la tabla de resumen de la revisión sistemática los casos publicados por Deraco; esto dejó nueve estudios en dicha revisión, en lugar de los diez referidos originalmente, y elevó a siete el número de series publicadas después de la revisión sistemática. En cambio, el trabajo de Yan publicado en 2007<sup>11</sup> actualiza, pero no sustituye, los datos presentados por Sugarbaker *et al.* en la revisión sistemática. Por último, seis series de casos mixtos describieron separadamente los hallazgos en las pacientes con carcinomatosis por pseudomixoma peritoneal<sup>14-19</sup>. En total, entonces, este análisis incluye 21 estudios.

## 8.2. Descripción de los estudios seleccionados

La revisión sistemática de Yan *et al.* se basó en estudios que hubieran incluido sólo a pacientes con pseudomixoma peritoneal diagnosticado intraoperatoriamente, y que tuvieran origen en el apéndice o en el ovario<sup>1</sup>. Todos los casos fueron tratados con cirugía de citorreducción seguida, en un plazo no mayor de 7 días, por quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia. Todos los estudios incluidos correspondieron a series de casos, es decir, que carecieron de un grupo control.

La evaluación de esta revisión sistemática empleando el instrumento AMSTAR muestra que su calidad fue intermedia (Tabla 8). Las preguntas

que se pretendía responder y los métodos generales fueron establecidos a priori. Para la búsqueda de estudios se usaron varias bases bibliográficas, y a través de expertos se indagó por estudios no publicados; sin embargo, no se describen los términos ni las estrategias empleadas para las búsquedas. Es evidente que dos revisores extrajeron de manera independiente los datos y evaluaron la calidad de los estudios incluidos, pero no se menciona cuántos estuvieron a cargo de la selección de los estudios. Hay una adecuada descripción (en las tablas y en el texto) de las características de los tratamientos, ésta es menos adecuada para las características de las poblaciones estudiadas. Se evaluó el diseño empleado en cada uno de los estudios primarios que, como se ha dicho, correspondió a series de casos. Los autores plantean claramente la necesidad de ser cautos en la interpretación de los hallazgos dado el bajo nivel de la evidencia. Los revisores no realizaron un metaanálisis de los estudios con el argumento de que ninguno de los estudios tenía un grupo control. Finalmente, los autores de la revisión no hacen ninguna referencia a la posibilidad de sesgo de publicación ni al potencial de conflictos de interés (factible dado que ellos mismos eran los investigadores de algunas de las series de casos incluidas en su revisión sistemática).

Como ya se ha mencionado, la actualización de la búsqueda llevó a la identificación de 13 series de casos adicionales (siete constituidas por pacientes con pseudomixoma peritoneal, y seis de casos mixtos de carcinomatosis peritoneal en las que fue posible extraer los datos de los pacientes con este tumor. Es necesario mencionar que estas series han incluido a pacientes con cualquier tipo histológico, que tienen pronósticos diferentes. Esta fuente de heterogeneidad clínica hace difícil la interpretación de los resultados.

**Tabla 8. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática de estudios por pseudomixoma peritoneal<sup>1</sup>**

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño y criterios de selección	Las preguntas y el diseño son claros, se plantearon antes de iniciar la revisión	
Reproducibilidad de la selección, evaluación de la calidad y extracción de los datos	Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad	No se menciona si dos revisores hicieron la selección
Búsqueda	Se consultaron varias bases de bibliografía; se hizo una búsqueda de estudios no publicados a través de expertos	No se mencionan los términos MeSH, las palabras clave ni la estrategia de la búsqueda
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	En el Anexo 3 se muestran los estudios incluidos	La Tabla 1 describe los estudios excluidos*
Descripción de las poblaciones y los tratamientos	Hay una descripción adecuada de los tratamientos (Tabla 9)	
Evaluación de la calidad y el impacto sobre los resultados de la revisión	Se evaluó la calidad de los estudios, básicamente su diseño, y se reconoce que la ausencia de estudios controlados es una limitación	
Metaanálisis adecuado	Los autores decidieron no adelantar un metaanálisis dado que ninguno de los estudios tenía grupo control	
Sesgo de publicación		No se hace ninguna mención al posible sesgo de publicación
Conflictos de interés		No se menciona que los revisores eran también los autores de varios de los estudios primarios

\*Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

### 8.3. Calificación del nivel de la evidencia

Como puede verse en la Tabla 9, que resume las características de los estudios disponibles (los 10 incluidos en la revisión sistemática de Yan y las 11 publicaciones restantes), la evidencia disponible se limita a series de casos (nivel de evidencia 3). Desafortunadamente, no es posible establecer si estas series fueron de tipo “prospectivo” o “retrospectivo”.

### 8.4. Hallazgos de los estudios

La Tabla 9 resume los resultados, en términos de efectividad y seguridad, de los 21 estudios que han evaluado la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para el pseudomixoma peritoneal. Diez de estos 21 trabajos incluyeron información respecto al porcentaje de pacientes que alcanzaron citorreducción quirúrgica completa, cuyas cifras variaron entre el 28,7% y el 100%. Cuatro de los estudios no definen la media o la mediana de la duración del seguimiento, que varió entre 13 y 66 meses en los que sí aportan la información y que, en todos los casos excepto uno, fue inferior a 5 años. Las medianas de la duración de la supervivencia después del procedimiento, referidas en sólo cinco de las series, variaron entre 26 y 156 meses. Las tasas de supervivencia a los 5 años (referidas en 13 series) estuvieron entre el 27,8% y el 90%, y las tasas a los 10 años (referidas en dos estudios distintos) estuvieron entre el 82% y el 85%. Como puede apreciarse, estas cifras son mayores que las descritas para la carcinomatosis de otros orígenes. Por último, uno de los estudios refiere hallazgos de calidad de vida<sup>13</sup>.

**Tabla 9. Resumen de los estudios en el pseudomixoma peritoneal**

Revisión sistemática en el pseudomixoma peritoneal <sup>1</sup>											
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
McGregor	2002	Serie de casos	11	26 <sup>a</sup>	-	-	-	-	60	-	-
Sugarbaker	2004	Serie de casos	501	48	156	-	-	-	-	72	55
Piso	2005	Serie de casos	28	-	51	-	-	-	-	-	-
Glehen	2005	Serie de casos	27	23	-	-	100	88	78	52	-
Sugarbaker	2006	Serie de casos	356	35	-	-	-	-	-	-	-
Zoetmulder	2006	Serie de casos	103	35	-	-	-	-	-	-	-
Zoetmulder	2006	Serie de casos	103	52	-	-	90	83	71	60	-
Loggie	2006	Serie de casos	110	35	64	-	80	59	-	53	-
Morris	2006	Serie de casos	50	22	-	-	89	76	69	69	-

<sup>1</sup> Comunicado como la media

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Continúa en la siguiente página

Revisión sistemática en el pseudomixoma peritoneal <sup>1</sup> (continuación)										
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad			
McGregor	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sugarbaker	-	-	-	-	47	15	32	-	-	-
Piso	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Glehen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sugarbaker	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zoetmulder	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zoetmulder	-	-	-	-	61	5	19	-	-	-
Loggie	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Morris	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Revisión sistemática en el pseudomixoma peritoneal <sup>1</sup>										
Seguridad	Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)		
		McGregor	56	-	-	-	-	-	18	-
Sugarbaker	-	-	-	-	-	-	-	-		
Piso	36	-	2.100	6,0 <sup>a</sup>	21	7	7	29 <sup>a</sup>		
Glehen	44	-	-	-	-	0	0	16		
Sugarbaker	40	5	-	-	11	2	2	21		
Zoetmulder	54	-	8.000	9,0	-	3	3	21		
Zoetmulder	-	-	-	-	-	-	-	-		
Loggie	38	4	-	10,5 <sup>a</sup>	-	-	-	-		
Morris	48	-	-	10,0 <sup>a</sup>	-	4	4	26 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Comunicado como la media  
Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Nuevas series en el pseudomixoma peritoneal												
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana (rango)	Supervivencia mediana (rango)	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)					
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años	
De Simone <sup>8</sup>	2006	Serie de casos	48	-	-	-	-	94	-	-	82	-
Deraco <sup>9</sup>	2006	Serie de casos	75	37 (1-110)	-	CC0-1: 96	-	-	-	-	78,5	-
Murphy <sup>10</sup>	2007	Serie de casos	83	22	-	CC0-1: 100	-	-	-	-	75	-
Yan (Sugarbaker 2004) <sup>11</sup>	2007	Serie de casos	402	66 (1-149)	-	CC0-1: 100	98	-	94	90	90	85
Baratti (Deraco 2004) <sup>12</sup>	2008	Serie de casos	95	37 (1-120)	-	CC0-1: 93,8	-	-	-	79,8	-	-
Jess <sup>13</sup>	2008	Serie de casos	23	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Nuevas series en el pseudomixoma peritoneal										
Efectividad Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	3 años	5 años	10 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad			
De Simone <sup>8</sup>	-	-	80,0	-	-	-	-	-	2 (a 6 m)	-
Deraco <sup>9</sup>	-	-	31,1	-	-	-	-	-	10,6 (a 30 m)	-
Murphy <sup>10</sup>	-	-	75,0	-	-	-	-	-	-	-
Yan (Sugarbaker 2004) <sup>11</sup>	88	76	70,0	63	-	-	-	27,6	-	-
Baratti (Deraco 2004) <sup>12</sup>	-	-	42,6	-	-	-	-	32,6	14,7	-
Jess <sup>13</sup>	-	-	-	-	-	-	-	14,0	-	Pendiente

Continúa en la siguiente página

Nuevas series en el pseudomixoma peritoneal (continuación)									
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas) (rango)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital el hospital (días)		
Estudio									
De Simone <sup>8</sup>	35	-	-	-	8,33	-	-	-	-
Deraco <sup>9</sup>	13	-	-	-	13,0	-	-	-	-
Murphy <sup>10</sup>	-	-	-	10 (4-16)	-	3,6	22 (11-109)	-	-
Yan (Sugarbaker 2004) <sup>11</sup>					24,4				
Baratti (Deraco 2004) <sup>12</sup>	-	-	-	-	-	1	-	-	-
Jess <sup>13</sup>	-	-	1.500 (200-3.500)	4 (1-8)	-	0	18 (2-46)	-	-

Series mixtas en el pseudomixoma peritoneal														
Descripción y efectividad	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana (rango)	Supervivencia mediana (rango)	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)							
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años			
Estudio														
Hadi <sup>4</sup>	2006	Serie de casos	23	-	-	CC0-1: 88,7	90,0	74,0	74,0	-	-	-	-	-
Portilla <sup>15</sup>	2007	Serie de casos	29	42	-	CC0-1: 83,0	-	-	-	-	-	-	-	-
Yan-Links <sup>16</sup>	2007	Serie de casos	69	16 (2-114)	-	CC0-1: 89,0	-	-	-	-	-	-	65,0	-
Levine <sup>17</sup>	2007	Serie de casos	163	55,4	63,5	CC0-1: 52,7	66,8	-	-	40,0	27,8	-	-	-
Gusani <sup>18</sup>	2008	Serie de casos	47	35,9 (19-58)	26,2	CC0: 28,7	-	-	-	66,7	-	-	-	-
Van Leeuwen <sup>19</sup>	2008	Serie de casos	47	13 (2-37)	-	CC0: 47,6	-	-	87,3	-	-	-	-	-

Datos sobre el pseudomixoma peritoneal en series mixtas (continuación)										
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad			
Hadji <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	0,3	-
Portilla <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yan-Links <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Levine <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gusani <sup>16</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Van Leeuwen <sup>17</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos sobre el pseudomixoma peritoneal en series mixtas										
Seguridad	Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas) (rango)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)	Estado de la enfermedad (%)	
									Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad
	Hadji <sup>2</sup>	39,4	-	Media: 7,9 U Mediana: 4 U	Media: 9 Mediana: 9 (2,5-21)	-	5,6	Media: 33,5 Mediana: 22 (8-306)	-	-
	Portilla <sup>3</sup>	47	22,9	4 unidades (0-11)	9,45 (4;15-16)	-	9,8	33 (1-300)	-	-
	Yan-Links <sup>4</sup>	Leve: 34 Moderada: 44 Grave: 20	-	Media: 7 U Mediana: 5 U	9 (2-24)	-	4	30 ± 35	-	-
	Levine <sup>5</sup>	43,1	-	-	9,3 (4,2-18)	-	4,39	-	-	-
	Gusani <sup>16</sup>	56,5 Mayor: 29,8	-	1.200 (10-14.000)	7,7 (4,2-14)	8	1,6	11,5	-	-
	Van Leeuwen <sup>17</sup>	56,3	-	1.200 (0-14.000)	10,5 (4-16,6)	29	-	15 (7-53)	-	-

La Tabla 10 muestra los cambios en las puntuaciones de los subtotales de las escalas física y mental de la versión abreviada del cuestionario (SF-36). Como puede apreciarse por los datos de este estudio, que incluyó un número relativamente bajo de pacientes, sólo se encontraron diferencias significativas respecto a la puntuación preoperatoria en la evaluación de la escala física a los 3 meses posteriores a la cirugía. No se encontraron diferencias en las restantes evaluaciones. La revisión sistemática identificó dos series de casos que evaluaron la calidad de vida en un conjunto mixto de pacientes, que incluían pacientes con pseudomixoma peritoneal, pero que no presentaban resultados desglosados para este tipo de pacientes, por lo que los autores no pueden extraer conclusiones sobre el desenlace de calidad de vida.

En relación con la seguridad, 15 de las 21 series aportan datos de la frecuencia global de morbilidad, que osciló entre el 13% y el 56,3%; el rango de la toxicidad hematológica, evaluada en sólo tres de las publicaciones, estuvo entre el 4% y el 22,9%. La frecuencia de reintervenciones quirúrgicas fue del 8% al 29%; este desenlace se constató en siete de las series. La mortalidad perioperatoria fue descrita en 14 de los estudios, y estuvo entre el 0% y el 18%. Doce estudios hicieron referencia a la mediana o al promedio de la duración de la estancia hospitalaria, que fluctuó entre 11,5 y 33,5 días.

En la Tabla 10 se describen con más detalle las complicaciones descritas que aparecieron en cuatro de los nuevos estudios<sup>3, 6, 10, 11</sup>. Entre las complicaciones de carácter quirúrgico se observó dehiscencia de suturas anastomóticas, aparición de perforación y fístulas digestivas, hemorragia e infecciones locales. Las complicaciones sistémicas más comunes corresponden a toxicidad hematológica, infecciones a distancia (pulmonares y renales), y compromiso de la función renal.

**Tabla 10. Complicaciones descritas en las series de casos de carcinomatosis por pseudomixoma peritoneal**

De Simone (2006) <sup>8</sup> N=48	Murphy (2007) <sup>10</sup> N=83	Baratti (2007) <sup>12</sup> N=95 – Deraco 2004 RS	Jess (2008) <sup>13</sup> N=23
<p>Tipos de complicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sepsis: 12 pacientes (25%)</li> <li>- Perforación intestinal o urinaria: 5 pacientes (10,4%)</li> <li>- Hemorragia postoperatoria: 2 pacientes (4,2%)</li> <li>- Dehiscencia de la pared abdominal: 1 paciente (2%)</li> </ul> <p>% calculado sobre el número total de pacientes</p>	<p>Tipos de complicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infecciones respiratorias</li> <li>- Complicaciones tromboembólicas</li> <li>- Dehiscencia de anastomosis</li> <li>- Reintervención por hemorragia</li> </ul>	<p>Complicaciones grado 3-5 (NCI CTCAE v3.0):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- 24 pacientes con 26</li> </ul> <p>Complicaciones quirúrgicas</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Toxicidad sistémica: 8 pacientes</li> </ul> <p>Tipos de complicaciones:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Quirúrgicas: 26</li> <li>- Dehiscencia anastomosis: 7</li> <li>- Perforación intestino delgado: 2</li> <li>- Perforación duodenal: 1</li> <li>- Fístula pancreática: 1</li> <li>- Fístula del árbol biliar: 1</li> <li>- Pancreatitis: 1</li> <li>- Hemorragias: 5</li> <li>- Complicaciones pulmonares: 3</li> <li>- Rabdomiólisis</li> <li>- Trombosis de la arteria iliaca: 1</li> <li>- Linfocite abdominal: 1</li> <li>- Toxicidad sistémica: 8</li> <li>- Trombocitopenia: 2</li> <li>- Neutropenia: 2</li> <li>- Leucopenia: 1</li> <li>- Insuficiencia renal: 3</li> </ul>	<p>Complicaciones:</p> <p>Quirúrgicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístula muñón rectal: 2</li> <li>- Fístula vaginal: 2</li> <li>- Ruptura del intestino delgado y sepsis: 1</li> <li>- Absceso intraabdominal, hernia ventral: 1</li> <li>- Perforación biliar: 1</li> <li>- Ileo prolongado: 1</li> </ul> <p>Infecciosas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Infección urinaria: 3</li> <li>- Neumonía: 1</li> <li>- Fiebre de causa desconocida: 4</li> </ul> <p>No quirúrgicas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Inestabilidad cardiovascular: 1</li> <li>- Hidronefrosis: 1</li> <li>- Abstinencia por dependencia preoperatoria de opiáceos: 1</li> </ul>

## 8.5. Síntesis de la evidencia

La evidencia respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para el pseudomixoma peritoneal, proveniente en su totalidad de series de casos, muestra que los tiempos de supervivencia después del procedimiento (que variaron entre 26 y 156 meses) y los porcentajes de supervivencia a los 5 y 10 años (descritos entre el 27,8% y el 90%, y entre el 82% y el 85%, respectivamente) son sensiblemente superiores a los observados en la carcinomatosis peritoneal de otros orígenes. Por otra parte, el procedimiento se asocia con riesgos de muerte de hasta el 18%, y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) que están entre el 13% y el 56%. Se dispone de datos de calidad de vida de un grupo pequeño de pacientes, en los que la calidad de vida no varía de forma significativa en los 24 meses posteriores al tratamiento respecto a la situación previa a la intervención.

Esta evidencia sobre la efectividad y la seguridad del procedimiento en el pseudomixoma peritoneal tiene las mismas limitaciones que se han descrito para la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico. Todos los estudios disponibles son series de casos. No existen estudios que hayan incluido un grupo de comparación directo (ensayos controlados o estudios de cohortes). En otras palabras, toda la evidencia disponible es de nivel 3 (series de casos). Parte de estos estudios fueron resumidos en una revisión sistemática de la bibliografía que tiene algunas limitaciones en su calidad metodológica.

## 8.6. Comentarios clínicos

La baja incidencia del pseudomixoma peritoneal (PP) motiva que aún hoy en día sea una enfermedad desconocida, salvo en aquellos centros de referencia con dedicación especial a esta patología. Actualmente este síndrome anatómico-clínico reagrupa tres variantes histológicas con muy diferente agresividad biológica tumoral. Cada una de estas variantes presenta un pronóstico y una supervivencia muy diferentes que dificultan la extracción de resultados, agravadas por la dificultad del patólogo de clasificar con exactitud cada una de estas variantes que, además, pueden modificarse durante la progresión de la enfermedad. En resumen, la pobre definición y confusión de términos en el PP, la baja incidencia de la enfermedad y la ausencia de estudios aleatorizados ha favorecido la inclusión de pacientes muy heterogéneos y ha limitado la calidad de la evidencia en cualquier tipo de tratamiento hasta ahora realizado.

La cirugía de *debulking* ha constituido hasta ahora el tratamiento estándar en el PP. Los estudios que han referido resultados con esta cirugía palia-

tiva presentan las mismas limitaciones metodológicas que actualmente presentan los estudios relacionados con el tratamiento multidisciplinar. Los resultados de la cirugía radical más la HIPEC y la cirugía de *debulking* no pueden compararse directamente.

La supervivencia a 5 años utilizando la cirugía radical y la HIPEC es del 74%-100% en pacientes con tumores de bajo grado histológico y del 28%-65% en pacientes con tumores de alto grado. En algunos estudios estas diferencias no son tan grandes cuando sólo se considera el grado histológico. De todas formas, los mejores resultados clínicos descritos en el PP corresponden a aquellos pacientes con tumores de bajo grado que recibieron una cirugía citorreductora completa: CC0-CC1.

Se describe una gran variabilidad en el tipo y el momento preciso de administración de la quimioterapia intraperitoneal, en la temperatura de administración y en el tiempo de exposición de los quimioterápicos durante la HIPEC. Algunos grupos han optado por la utilización de la EPIC o por la asociación de ésta con la HIPEC.

El tratamiento multidisciplinar del PP es especialmente complejo, desde el punto de vista técnico, debido a la extensa afectación tumoral peritoneal que suelen presentar estos pacientes en el momento del diagnóstico y a un historial clínico de múltiples intervenciones previas que dificultan la cirugía citorreductora radical y afectan directamente a los resultados a corto y largo plazo. Las tasas de morbilidad y mortalidad asociadas a este tratamiento en el PP son más altas que en otro tipo de CP y están más influidas por la experiencia del equipo quirúrgico.

El desarrollo de un ensayo clínico en fase III que evaluara los beneficios del tratamiento multidisciplinar frente a la cirugía de *debulking* sería de interés, pero presentaría varias dificultades, entre otras la obtención del consentimiento informado del paciente a ser asignado, de forma aleatoria, bien a un tratamiento con intención curativa o a otro de índole paliativa; y la necesidad de un seguimiento clínico muy prolongado, cercano a los 10 años.

El estudio óptimo debería considerar la asignación aleatoria de pacientes a un grupo de cirugía radical con la HIPEC y otro de cirugía radical sin la HIPEC.

El importante número de centros especializados en el tratamiento de la CP que se están constituyendo a nivel mundial puede facilitar la realización de estudios multicéntricos que analicen aspectos como la correcta caracte-

rización de los pacientes beneficiarios de este tratamiento, el tipo de quimioterapia más eficaz, la duración del tiempo de exposición del fármaco, la temperatura de administración y otros aspectos que ayuden a solventar la falta de evidencias sólidas en el tratamiento multidisciplinar del PP.

A pesar de la limitada evidencia, el tratamiento multidisciplinar en la CP por PP es la modalidad terapéutica que, según los resultados actualmente disponibles, se considera como el estándar en el tratamiento del PP.

La modalidad de HIPEC más utilizada en este tipo de tumores es la técnica abierta utilizando la combinación de mitomicina C ( $12,5 \text{ mg/m}^2$ ) y cisplatino ( $50 \text{ mg/m}^2$ ) en solución glucosada de diálisis al 1,5% y a temperaturas de  $43 \text{ }^\circ\text{C}$  durante 60-90 minutos.

# 9. Mesotelioma peritoneal maligno

## 9.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección

En 2007 Yan *et al.* publicaron una revisión sistemática de la bibliografía que incluyó siete estudios (publicados hasta mayo de 2006) que habían evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para el tratamiento del mesotelioma peritoneal maligno<sup>1</sup>. La búsqueda de evidencia posterior, con los términos que se describen en el Anexo 1, permitió identificar 13 estudios que fueron revisados en texto completo. De éstos, se excluyeron 11 estudios: cuatro por incluir los mismos pacientes que ya habían formado parte de la revisión sistemática del año 2007 y que no actualizaban la información ya descrita<sup>2-5</sup>, tres por pequeño tamaño muestral<sup>6-8</sup> y dos por no presentar datos clínicos. Así, dos publicaciones cumplieron con los criterios establecidos para ser incluidos en esta actualización de la evidencia<sup>9,10</sup>. Adicionalmente, dos series de casos de carcinomatosis peritoneal de diverso origen permitieron extraer los datos de los pacientes con mesotelioma peritoneal maligno. Esto significa que este análisis incluye un total de 11 estudios.

## 9.2. Descripción de los estudios seleccionados

La revisión sistemática de Yan *et al.* se basó en estudios que hubieran incluido sólo a pacientes con mesotelioma peritoneal maligno diagnosticado histológicamente<sup>1</sup>. Todos los casos fueron tratados con cirugía de citorreducción seguida, en un plazo no mayor a 7 días, por quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia. Todos los estudios incluidos correspondieron a series de casos, es decir, que carecieron de un grupo control.

La evaluación de esta revisión sistemática empleando el instrumento AMSTAR muestra que su calidad fue intermedia (Tabla 11). Las preguntas que se pretendía responder y los métodos generales fueron establecidos a priori. Para la búsqueda de estudios se usaron varias bases bibliográficas, se revisó la bibliografía de los estudios incluidos, y a través de expertos se indagó por estudios no publicados; sin embargo, no se describen los términos ni las estrategias empleadas para las búsquedas. Es evidente que dos revisores extrajeron de manera independiente los datos y evaluaron la calidad de los estudios

incluidos, pero no se menciona cuántos estuvieron a cargo de la selección de los estudios. Hay una adecuada descripción (en las tablas y en el texto) de las características de los tratamientos, ésta es menos adecuada para las características de las poblaciones estudiadas. Se evaluó el diseño empleado en cada uno de los estudios primarios que, como se ha dicho, correspondió a series de casos. Sin embargo, los autores de la revisión no discuten las consecuencias que se derivan de contar con evidencia de calidad limitada (series de casos). Los revisores no realizaron un metaanálisis de los estudios con el argumento de que ninguno de los estudios tenía un grupo control. Finalmente, los autores de la revisión no hacen ninguna referencia a la posibilidad de sesgo de publicación ni al potencial de conflictos de interés (factible dado que ellos mismos eran los investigadores de algunas de las series de casos incluidas en su revisión sistemática).

Como ya se ha mencionado, la actualización de la búsqueda llevó a la identificación de cuatro series de casos adicionales (dos de pacientes con mesotelioma peritoneal maligno<sup>9,10</sup>, y dos de casos mixtos en las que fue posible extraer los datos de los pacientes con este tipo de tumor<sup>11,12</sup>).

### 9.3. Calificación del nivel de la evidencia

Como puede verse en la Tabla 12 que resume las características de los estudios disponibles (los siete incluidos en la revisión sistemática de Yan y las cuatro publicaciones restantes), la evidencia disponible se limita a series de casos (nivel de evidencia 3). Tampoco aquí es posible establecer si estas series fueron de tipo “prospectivo” o “retrospectivo”.

### 9.4. Hallazgos de los estudios

La Tabla 12 resume los resultados, en términos de efectividad y seguridad, de los 12 estudios que han evaluado la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis secundaria a mesotelioma peritoneal maligno. La revisión sistemática no describe el grado de citorreducción alcanzado por la cirugía para ninguno de los siete estudios incluidos. Por su parte, este dato sí está disponible para las cuatro series de casos nuevas. Entre el 52,7% y el 96% de los pacientes incluidos en estas series alcanzaron niveles de citorreducción CC0 o CC1. Uno de los estudios no describió la media o la mediana de la duración del seguimiento, que varió entre 14 y 55 meses en los que sí refieren el dato; en todos los casos dicho seguimiento fue menor de 5 años. Las medianas de la duración de la supervivencia después del procedimiento, descritas en siete de las series, variaron entre

**Tabla 11 Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática de estudios en mesotelioma peritoneal maligno<sup>1</sup>**

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño y criterios de selección	Las preguntas y el diseño son claros, se plantearon antes de iniciar la revisión	
Reproducibilidad de la selección, evaluación de la calidad y extracción de los datos	Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad	No se menciona si dos revisores hicieron la selección
Búsqueda	Se consultaron varias bases de bibliografía; se hizo búsqueda de estudios no publicados a través de expertos	No se mencionan los términos MeSH, las palabras clave ni la estrategia de la búsqueda
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	Las tablas muestran los estudios incluidos	No hay una tabla con la descripción de los estudios excluidos
Descripción de las poblaciones y los tratamientos	Se dan datos del diseño (tamaño muestral, tipo de centro, nivel de evidencia, seguimiento) de las intervenciones (régimen de quimioterapia) y de los resultados (variables evaluadas y datos)	No se dan datos de los pacientes
Evaluación de la calidad e impacto sobre los resultados de la revisión	Se evaluó la calidad de los estudios con criterios específicos para series de casos (representatividad de la muestra, explicitación de los criterios de inclusión, similitud del estado clínico, adecuación de seguimiento, objetividad de las medidas de resultado, análisis de subseries)	No se considera el nivel de evidencia en la discusión. En la introducción se menciona que por la baja frecuencia del tumor, difícilmente se puede realizar un ensayo clínico por falta de pacientes y experiencia de los cirujanos
Metaanálisis adecuado	Los autores decidieron no adelantar un metaanálisis dado que ninguno de los estudios tenía grupo control	
Sesgo de publicación		No se hace ninguna mención al posible sesgo de publicación
Conflictos de interés		No se menciona que los revisores eran también los autores de varios de los estudios primarios

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>



Revisión sistemática <sup>1</sup> (continuación)									
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)		
Estudio									
Loggie	-	-	-	-	-	8	-		
Alexander	25	26	-	6,5 <sup>a</sup>	4	0	-		
Sugarbaker	36	8	590	8,0 <sup>a</sup>	11	3	23 <sup>a</sup>		
Sugarbaker	-	-	-	-	-	-	-		
Deraco	27	-	-	-	-	0	-		
Glehen	40	-	-	-	-	0	16		
Morris	36	-	-	9,6 <sup>a</sup>	7	7	23 <sup>a</sup>		

<sup>a</sup> Comunicado como la media  
Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Continúa en la siguiente página

Nuevas series en mesotelioma peritoneal maligno												
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana (rango)	Supervivencia mediana (rango)	Grado de citorrreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)					
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años	
Deraco <sup>9</sup>	2003	Serie de casos	61	-	28 <sup>a</sup>	CC0-1: 74	-	-	-	54	-	
Eilas <sup>10</sup>	2007	Serie de casos	26	54 (6-129)	40 <sup>a</sup>	CC0-1: 96	88	83	68	68 <sup>b</sup>	-	
Nuevas series en mesotelioma peritoneal maligno												
Efectividad Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida	
	1 año	2 años	3 años	5 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad				
Deraco <sup>9</sup>	-	-	-	37	-	-	-	-	-	-	-	
Eilas <sup>10</sup>	86	76	53	47 <sup>b</sup>	-	-	-	-	-	-	-	
Nuevas series en mesotelioma peritoneal maligno												
Seguridad Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas) (rango)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)					
								1 año	2 años	3 años	5 años	
Deraco <sup>9</sup>	23	1,6	-	-	-	-	-					
Eilas <sup>10</sup>	54	7,7	750 (100-3.000)	6,8 (4,7-12)	28,5	4	23 (13-92)					

<sup>a</sup> Mediana de supervivencia libre de enfermedad

<sup>b</sup> A 4 años

Datos sobre mesotelioma peritoneal maligno en series mixtas												
Descripción y efectividad	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana (rango)	Supervivencia mediana (rango)	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)					
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años	
Levine <sup>11</sup>	2007	Serie de casos	27	55,4	27,1	CCO-1: 52,7	66,8	-	40,0	27,8	-	-
Yan Links <sup>12</sup>	2007	Serie de casos	15	16 (2-114)	-	CCO-1: 89	-	55	-	-	-	-

Datos sobre mesotelioma peritoneal maligno en series mixtas												
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida	
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad					
Levine <sup>11</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yan Links <sup>12</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Datos sobre mesotelioma peritoneal maligno en series mixtas												
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)					
								Levine <sup>11</sup>	43	-	-	9,3 ± 2,9 <sup>b</sup>
Yan Links <sup>12</sup>	20-44	-	5 (0-43) <sup>a</sup>	9,0 ± 5,0 <sup>b</sup>	-	4,0	30,0 ± 35,0					

<sup>a</sup> Unidades de sangre

<sup>b</sup> Media ± desviación estándar

27 y 92 meses, mientras que las tasas de supervivencia a los 5 años (referidas en siete de las series) estuvieron entre el 28% y el 68%. Por último, ninguno de los estudios hace referencia a hallazgos de calidad de vida.

En relación con la seguridad del procedimiento, 9 de las 12 series describen datos de la frecuencia global de morbilidad asociada con los procedimientos terapéuticos, que osciló entre el 20% y el 54%; el rango de la toxicidad hematológica, evaluada en sólo cuatro de las publicaciones, estuvo entre el 1,6% y el 26%. La frecuencia de reintervenciones quirúrgicas fluctuó entre el 4% y el 28,5%; esta situación se describió en cuatro de las series. La mortalidad perioperatoria fue descrita por nueve de los estudios, y estuvo entre el 0% y el 8%. La mediana o el promedio de duración de la estancia hospitalaria fue de entre 15,3 y 30 días.

En la Tabla 13 se describen más detalladamente las complicaciones citadas en los dos nuevos estudios. Las complicaciones de carácter quirúrgico más frecuentes fueron fístulas intestinales, hemorragias e infecciones peritoneales, mientras que las de tipo médico incluyeron sepsis e infecciones pulmonares, insuficiencia renal, toxicidad hematológica asociada a la quimioterapia y embolismo pulmonar.

**Tabla 13. Complicaciones descritas en las series de casos de carcinomatosis por mesotelioma peritoneal**

Deraco (2003) <sup>9</sup> N=61	Elias (2007) <sup>10</sup> N=26
<p>Complicaciones grado III (20/14 pacientes [23%]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Fístulas digestivas: 8</li> <li>- Fallo renal grado IV: 2</li> <li>- Embolismo pulmonar: 2</li> <li>- Sepsis: 2</li> <li>- Coagulación intravascular diseminada: 1</li> <li>- Leucopenia grado III: 1</li> <li>- Otros tipos de complicaciones: 4</li> </ul> <p>Toxicidad grado III/IV relacionada con la HIPEC en 5 pacientes (8%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hematológica grado III: 1</li> <li>- Renal grado IV: 2</li> <li>- Renal grado III: 1</li> <li>- Alopecia grado III: 1</li> </ul>	<p>Complicaciones (14/26 pacientes [54%]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hemorragias: 3 (11,5%)</li> <li>- Abscesos intraabdominales: 2 (7,7%)</li> <li>- Toxicidad hematológica: 2 (7,7%)</li> <li>- Rabdomiólisis: 2 (7,7%)</li> <li>- Infección pulmonar: 2 (7,7%)</li> <li>- Embolismo pulmonar: 1 (4%)</li> <li>- Fístula digestiva: 1 (4%)</li> <li>- Fístula ureteral: 1 (4%)</li> </ul>

## 9.5. Síntesis de la evidencia

La evidencia respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis causada por un mesotelioma peritoneal maligno, que proviene en su totalidad de series de casos, muestra tiempos de supervivencia después del procedimiento que variaron entre 27 y 92 meses, y que los porcentajes de supervivencia a los 5 años publicados estuvieron entre el 28% y el 68%. Por otra parte, el procedimiento se asocia con riesgos de muerte de hasta el 8%, y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) que están entre el 23% y el 54%.

Esta evidencia sobre la efectividad y la seguridad del procedimiento en el mesotelioma peritoneal maligno tiene las mismas limitaciones que las descritas para la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico o el pseudomixoma peritoneal. Todos los estudios disponibles son series de casos. No existen estudios que hayan incluido un grupo de comparación directo (ensayos controlados o estudios de cohortes). En otras palabras, toda la evidencia disponible es de nivel 3 (series de casos). Parte de estos estudios fueron resumidos en una revisión sistemática de la bibliografía que tiene algunas limitaciones en su calidad metodológica.

## 9.6. Comentarios clínicos

El mesotelioma difuso peritoneal (MDP) es un tumor poco común relacionado con la exposición al asbesto, enfermedad considerada laboral en los países occidentales y, según recientes investigaciones, también asociada con el *simian virus* (SV40). Se calcula que la incidencia de esta enfermedad se incrementará en los próximos 10-20 años. En Estados Unidos suelen diagnosticarse entre 250 y 500 nuevos casos al año de las formas malignas de la enfermedad.

El reconocimiento temprano del MDP puede ser difícil debido a que es una entidad rara y con una presentación clínica muy inespecífica. Habitualmente se diagnostica en estadios avanzados y en las mujeres es frecuente que se confunda con una neoplasia de ovario. Estos hechos implican que se realicen tratamientos iniciales inadecuados antes de que el paciente sea admitido en un centro de referencia.

Hasta la fecha no existe un tratamiento universalmente aceptado para el mesotelioma peritoneal maligno (MPM). Ha sido tratado mediante quimioterapia sistémica o intraperitoneal, sola o en combinación con cirugía palia-

tiva, y en algunas ocasiones mediante radioterapia abdominal. Cualquiera de estas opciones terapéuticas está lejos de ser satisfactoria en términos de curación o paliación, y la mediana de supervivencia descrita para estos tratamientos paliativos es de cerca de un año, con una variabilidad de 9 a 15 meses.

Numerosas publicaciones de diferentes centros especializados hacen referencia a mejoras importantes en la supervivencia mediana de estos pacientes (del 28% al 68% de los pacientes a los 5 años) mediante el tratamiento de intensificación regional que incluye la cirugía radical y la HIPEC. Estas cifras de supervivencia son aún superiores en otras publicaciones.

Los datos disponibles del tratamiento multidisciplinar en el MPM se han obtenido de forma retrospectiva mediante series de casos históricos o por centros únicos en estudios prospectivos fase I-II.

Los datos extraídos permiten sugerir que esta estrategia terapéutica debería ser considerada como el nuevo estándar terapéutico de tratamiento del MPM.

Existen dificultades en plantear ensayos clínicos fase III, debido a lo excepcional de esta enfermedad y a la dificultad de comparar, mediante asignación aleatoria de los pacientes, un tratamiento potencialmente curativo con uno paliativo. Mientras no se desarrollen nuevos tratamientos, la cirugía radical asociada a la HIPEC es el que, en grupos seleccionados de pacientes con MPM, ofrece las mejores expectativas de supervivencia.

La modalidad de HIPEC más utilizada es la técnica abierta con cisplatino (50 mg/m<sup>2</sup>) asociada a la doxorubicina 15 mg/m<sup>2</sup> en solución de diálisis glucosada al 1,5% a temperaturas reales de 42 °C 43 °C durante 90 minutos.

Los criterios de inclusión aplicados con mayor frecuencia en la indicación del tratamiento multidisciplinar del MPM son:

- Diagnóstico de mesotelioma peritoneal maligno difuso confirmado histológicamente.
- Edad <75 años.
- *Performance status* (Eastern Cooperative Oncology Group)  $\leq 2$ .
- Buena función renal, cardíaca, hepática y medular.
- Ausencia de otra neoplasia concomitante.
- Consentimiento informado firmado.

Actualmente, los factores pronósticos descritos como más relevantes son:

- Edad (<52 / >52 años).
- *Performance status* (0 vs.1, 2 o 3).
- SCORE quirúrgico previo (0 vs. <-1).
- Tratamiento sistémico previo.
- Índice de Cáncer Peritoneal (<28 vs. >28).
- Cirugía citorrreductora (completa/no completa).
- Pautas de quimioterapia en la HIPEC (cisplatino + doxorubicina vs. cisplatino + mitomicina C).
- Tipo histológico (epitelioide vs. bifásico).
- Recuento mitótico / 50 HPF (<5 vs. >5).
- Grado nuclear (alto vs. bajo).

De éstos, se han identificado como factores predictores independientes la citorreducción quirúrgica completa (tumor residual inferior a 3 mm), y el recuento de mitosis.



# 10. Carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcoma abdominal

## 10.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección

A la fecha de redactar esta síntesis no se ha publicado una revisión sistemática de la bibliografía con los estudios que han evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal causada por sarcoma abdominal. La búsqueda realizada, con los términos que se describen en el Anexo 1, permitió identificar ocho estudios que fueron revisados en texto completo. De éstos, se excluyeron cuatro: dos por pequeño tamaño muestral<sup>1,2</sup> y dos por otros motivos. Finalmente, cuatro publicaciones cumplieron con los criterios establecidos para ser incluidos en esta actualización de la evidencia<sup>3-6</sup>. Además, una serie de casos mixtos permitió recuperar los datos correspondientes a sujetos con carcinomatosis por sarcoma abdominal<sup>7</sup>.

## 10.2. Descripción de los estudios seleccionados

Como ya se ha mencionado, la actualización de la búsqueda llevó a la identificación de cuatro estudios. Uno de ellos fue un ensayo controlado aleatorio<sup>5</sup>, los tres restantes fueron series de casos<sup>3,4,6</sup>. Por último, se pudo extraer información sobre casos de sarcoma con diseminación peritoneal de una serie de casos mixtos de carcinomatosis peritoneal<sup>7</sup>, para un total de cinco estudios.

En el ensayo controlado aleatorizado, Bonvalot *et al.* aleatorizaron en dos grupos de tratamiento a 38 sujetos con carcinomatosis por sarcoma abdominal, en quienes se había logrado citorreducción completa<sup>5</sup>. El grupo experimental, compuesto por 19 pacientes, recibió quimioterapia intraperitoneal diaria durante los 5 días siguientes a la cirugía sin hipertermia. El grupo control, también de 19 pacientes, fue manejado sin quimioterapia intraperitoneal postoperatoria. Los resultados, que se resumen en la Tabla 14 no mostraron diferencias significativas entre los tratamientos en términos de la mediana del tiempo de supervivencia global, objetivo principal del estudio, ni tampoco en otros desenlaces, como supervivencia libre de recurrencia local, supervivencia libre de metástasis o días de hospitalización (valores p no citados en la publicación). Es necesario mencionar que el estudio incluyó a los pacientes necesari-

rios para detectar un incremento del 40% en la supervivencia a 20 meses, por lo que no tenía potencia suficiente para demostrar diferencias menores.

Los restantes estudios fueron todos series de casos, sin grupo de comparación<sup>3,4,6,7</sup>. Tres de ellos estudiaron sólo a pacientes con carcinomatosis peritoneal por sarcoma<sup>3,4,6</sup>, y el cuarto corresponde a una serie mixta de carcinomatosis peritoneal que refiere por separado los datos de pacientes con sarcomatosis peritoneal<sup>7</sup>.

### 10.3. Calificación del nivel de la evidencia

Como puede verse en la Tabla 14, que resume las características de los estudios disponibles, en este grupo de estudios hubo un ensayo controlado aleatorio, cuya calificación de evidencia corresponde al nivel 1-. Esta calificación (-) se asigna porque el estudio pudo haber tenido limitaciones importantes en el tamaño de la muestra, lo que a su vez conlleva un riesgo relativamente alto de sesgo por un error tipo II. Los restantes estudios son series de casos (nivel de evidencia 3). Tampoco aquí es posible establecer si estas series fueron de tipo “prospectivo” o “retrospectivo”.

### 10.4. Hallazgos de los estudios

El ensayo controlado (Tabla 14) sólo incluyó a pacientes en quienes se logró una erradicación completa del tumor durante la cirugía, y no logró mostrar diferencias entre los tratamientos en términos de la mediana del tiempo de supervivencia global, que fue de 29 meses en ambos grupos. Los autores tampoco refieren diferencias en la mediana del tiempo de permanencia libre de enfermedad regional o de enfermedad a distancia. Es necesario mencionar, sin embargo, que debido al bajo número de pacientes el estudio pudo haber tenido bajo poder para descartar la existencia de una diferencia clínicamente importante entre los tratamientos.

Las cuatro series de casos, por su parte, describen proporciones variables de casos con citorreducción quirúrgica completa (entre el 52,7% y el 94,7%). Estos estudios mostraron medianas de supervivencia global de entre 16,9 y 36 meses. Sólo uno de los estudios, conducido por Rossi, refiere los porcentajes de pacientes vivos en diferentes tiempos de seguimiento, que alcanzaron el 50% a los 3 años de la cirugía.

En relación con la seguridad, la frecuencia global de morbilidad asociada con los procedimientos osciló entre el 16 y el 33% en las cuatro series que la describieron. Sólo dos de los estudios describen la toxicidad hematológica, que mostró gran variación (3,3 y 32%). La pérdida de sangre sólo fue descrita en un estudio, que encontró una mediana de transfusión sanguínea de seis unidades. Cuatro de las cinco series describieron la mortalidad asociada con el procedimiento, que fue del 0% en tres de los estudios y alcanzó el 7% en el cuarto. Ninguno de los estudios describió el índice de reintervenciones quirúrgicas. La duración de la estancia hospitalaria, medida en tres estudios, fue de entre 15 y 24 días, mientras que la mediana o el promedio de la duración del procedimiento, evaluada en cuatro de los estudios, tuvo un rango de 7,2 a 10 horas.

La Tabla 15 incluye una descripción más detallada de las complicaciones halladas en cuatro de los estudios disponibles<sup>3-6</sup>. Las de tipo quirúrgico fueron dehiscencia de anastomosis digestivas, fístulas intestinales, hemorragia e infecciones peritoneales. Las complicaciones de carácter médico incluyeron infecciones a distancia, fallo renal y hepático, toxicidad hematológica y del sistema nervioso central, desórdenes metabólicos y rabdomiólisis de extremidades.

**Tabla 14. Resumen de los estudios en carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcoma abdominal**

Nuevas series sarcoma en sarcomatosis peritoneal													
Descripción y efectividad	Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorrducción (%)		Tasa de supervivencia (%)				
							CC0-1: 62,8	CC0: 68	1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Berthel <sup>3</sup>		1999	Serie de casos	43	20	20	CC0-1: 62,8		-	-	-	0,3	-
Rossi <sup>4</sup>		2004	Serie de casos	60	28	36	CC0: 68		80	70	50	-	-
Bomvalot <sup>5</sup>		2005	ECA*	Exp 19 Con 19	60 60	29 29	CC0: 100		-	-	-	-	-
Lim <sup>6</sup>		2007	Serie de casos	19	-	16,9	CC0-1: 94,7		-	-	-	-	-
Nuevas series en sarcomatosis peritoneal													
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)												
	Estudio	1 año	2 años	3 años	5 años	Estado de la enfermedad (%)		Recidivas (%)		Mortalidad (%)		Calidad de vida	
Berthel <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad	-	-	-	-	-
Rossi <sup>4</sup>	61	50	30	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bomvalot <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Lim <sup>6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	79	-	-	-	-
Nuevas series en sarcomatosis peritoneal													
Seguridad Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)												
	Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas) (rango)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)					
Berthel <sup>3</sup>	19	-	6 U (0-35)	10 (4-19)	-	7	-	-					
Rossi <sup>4</sup>	33	3,3	-	7,2 (5,9-11)	-	0	12 (9-51)						
Bomvalot <sup>5</sup>	Exp 21 Con 21	-	-	7,7 7,0	-	0	24 (15-42) 22 (1-39)						
Lim <sup>6</sup>	16	32,0	-	-	-	0	15 (9-69)						

\* Sólo pacientes con citorrducción completa

Datos en series mixtas en sarcomatosis peritoneal												
Descripción y efectividad	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)					
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años	
Levine <sup>7</sup>	2007	Serie de casos	¿?	-	28,1	CCO-1: 52,7	-	-	-	-	-	
Datos en series mixtas en sarcomatosis peritoneal												
Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida	
	1 año	2 años	3 años	5 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad				
Levine <sup>7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Datos en series mixtas en sarcomatosis peritoneal												
Seguridad	Morbilidad (%)		Toxicidad hematológica (%)		Pérdida de sangre (ml)		Duración de la intervención (horas)		Reintervención (%)		Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital el hospital (días)
	Estudio	Levine <sup>7</sup>	Estudio	Levine <sup>7</sup>	Estudio	Levine <sup>7</sup>	Estudio	Levine <sup>7</sup>	Estudio	Levine <sup>7</sup>		
Levine <sup>7</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<b>Tabla 15. Complicaciones descritas en las series de casos de sarcomatosis peritoneal</b>			
<b>Berthet (1999)<sup>3</sup> N=43</b>	<b>Rossi (2004)<sup>4</sup> N=60</b>	<b>Bonvalot (2005)<sup>5</sup> N=19</b>	<b>Lim (2007)<sup>6</sup> N=19</b>
<p>Complicaciones (8 pacientes [19%]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Perforación duodenal: 2</li> <li>- Neumonía: 1</li> <li>- Infecciones intraabdominales: 3</li> <li>- Insuficiencia renal aguda: 1</li> </ul>	<p>Complicaciones quirúrgicas (14 pacientes [23%]):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dehiscencia de anastomosis: 8</li> <li>- Abscesos intraabdominales: 4</li> <li>- Hemoperitoneo: 5</li> <li>- Fistulas pancreáticas: 2</li> </ul> <p>Toxicidad locorregional:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grado I: 36 pacientes</li> <li>- Grado II: 6 pacientes</li> <li>- Grado III: 2 pacientes</li> <li>- Grado IV: 1 paciente</li> </ul> <p>Toxicidad sistémica:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Grado II (mielosupresión-leucopenia): 2 pacientes</li> <li>- Grado II (insuficiencia renal): 1 paciente</li> </ul>	<p>Grupo EPIC:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dehiscencia de anastomosis: 1 (5,26%)</li> <li>- Hemorragias: 2 (10,5%)</li> <li>- Rabdomiólisis: 1 (5,26%)</li> </ul>	<p>Grado III y IV (NCI de toxicidad):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Sistema nervioso central: 1 (5%)</li> <li>- Gastrointestinal: 11 (58%)</li> <li>- Hematológica: 6 (32%)</li> <li>- Pulmonar: 3 (16%)</li> <li>- Renal: 7 (37%)</li> <li>- Hepática: 11 (58%)</li> <li>- Metabólica: 8 (42%)</li> <li>- Infecciones: 4 (21%)</li> </ul>

## 10.5. Síntesis de la evidencia

La evidencia respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal por sarcoma abdominal incluye un ensayo controlado aleatorio. Este estudio no logró demostrar, en sujetos con resección quirúrgica completa, diferencias en la mediana del tiempo de vida al comparar resección más quimioterapia intraperitoneal con resección sin quimioterapia. Sin embargo, como se dijo, es factible que este estudio haya tenido un bajo poder estadístico. En cuanto a las series de casos, muestran medianas en la supervivencia que alcanzaron hasta 36 meses después del procedimiento. Llama la atención que sólo una de ellas describió porcentajes de supervivencia a los 3 años, del 50%. Por otra parte, el procedimiento se asocia con riesgo de muerte de hasta el 7%, y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) que están entre el 16% y el 33%.

Esta evidencia sobre la efectividad y la seguridad del procedimiento en la carcinomatosis peritoneal por sarcoma abdominal es de calidad ligeramente superior a la de la mayoría de las otras condiciones, debido a la existencia de un ensayo controlado aleatorio. Sin embargo, como se ha dicho repetidamente, el pequeño tamaño de la muestra de este ensayo puede haber reducido de manera significativa el poder del estudio para descartar una diferencia clínicamente importante entre los tratamientos estudiados.

## 10.6. Comentarios clínicos

La sarcomatosis peritoneal se define como la extensión de tejido blando sarcomatoso a través del abdomen, en ausencia de diseminación extraabdominal. La presentación tumoral con extensión abdominal constituye el factor clínico dominante y el principal objetivo terapéutico.

Los sarcomas de tejido blando retroperitoneal son los que más frecuentemente dan lugar a la enfermedad abdominal diseminada. Los liposarcomas presentan el mayor riesgo de diseminación abdominal debido al voluminoso tamaño que suelen presentar, a la multinodularidad o incluso a la multifocalidad con las que suele asociarse y a la tendencia natural a permanecer confinados en el abdomen. También los tumores pélvicos pueden dar lugar a sarcomatosis peritoneal, como el leiomiomasarcoma uterino que recae en forma de masas dispersas del tumor a través del abdomen. Los tumores del estroma

gastrointestinal (GIST) metastatizan fundamentalmente en dos localizaciones: peritoneo e hígado. Otras entidades mesenquimatosas raras pueden metastatizar a través del abdomen, tal como el tumor abdominal de célula redonda pequeña desmoplásico en adultos jóvenes o adolescentes, típicamente diseminado en forma de múltiples tumores nodulares por toda la superficie peritoneal. La incidencia de todos estos tumores es rara y la afectación peritoneal múltiple; como única manifestación, ocurre aún con menor frecuencia.

El pronóstico de la sarcomatosis abdominal es generalmente malo, con supervivencias descritas a los 5 años muy bajas, salvo en el caso de los liposarcomas, que suelen evolucionar lentamente, y los GIST, gracias a los beneficios aportados por las nuevas terapias médicas. En los GIST las lesiones peritoneales suelen beneficiarse menos que las hepáticas del tratamiento con las nuevas moléculas (imatinib).

Los tratamientos actualmente utilizados son mayoritariamente de tipo paliativo, con limitaciones importantes y una gran variabilidad en función del tipo de tumor.

La rareza de estos tumores y la diversidad en sus manifestaciones clínicas hace difícil emprender ensayos clínicos formales.

La histología del tumor y la forma de presentación clínica determinan el tipo del tratamiento médico que, por el momento, se considera el estándar en la sarcomatosis peritoneal. Después de una respuesta óptima del tumor, la cirugía se utiliza a menudo en los sarcomas, y también podría usarse en la sarcomatosis peritoneal.

La cirugía radical con HIPEC debe considerarse como línea de investigación en los sarcomas retroperitoneales y/o pélvicos y en la sarcomatosis peritoneal.

Los beneficios aportados por el imatinib, y la disponibilidad de una segunda línea adicional mediante agentes moleculares, hacen difícil encontrar un espacio al tratamiento multidisciplinar en pacientes avanzados con GIST, incluso cuando la enfermedad está confinada al peritoneo.

El tratamiento multidisciplinar debería evaluarse en ensayos clínicos controlados multicéntricos.

Con los datos disponibles actualmente, los criterios de inclusión de pacientes en estos estudios deberían considerar:

- Diagnóstico de sarcoma (primario multifocal o enfermedad local recurrente) intraabdominal o retroperitoneal. No GIST.
- Residuo tumoral tras cirugía citorreductora <3 mm.
- Ausencia de metástasis a distancia en TC/RM toracoabdominal.

La selección de los pacientes se debe basar en un estudio preoperatorio detallado. La estadificación intraoperatoria debe incluir el ICP. La citorreducción debe seguir los criterios ya descritos y establecidos para los procedimientos de peritonectomías. La HIPEC se debe basar en la doxorubicina y el cisplatino a temperaturas de 43 °C y durante una exposición peritoneal del fármaco de 90 minutos.

Los factores pronósticos hasta ahora definidos y relacionados con el tratamiento multidisciplinar en este tipo de pacientes son:

- Edad (<50 / >50 años).
- Sexo (hombres/mujeres).
- Tratamiento previo (sí/no).
- Tratamiento complementario quimioterápico post-HIPEC (sí/no).
- Histología tumoral (liposarcoma/GIST/otros).
- Grado de diferenciación tumoral (bajo/alto).
- Índice de cáncer peritoneal (ICP): <6 / >6.
- Presentación clínica: primaria/recurrente.
- Cirugía citorreductora: completa/incompleta.
- Temperatura de la HIPEC: <41,3 / >41,3 °C.
- Dosis de doxorubicina: <60 / >60 mg/m<sup>2</sup>.

Los factores pronósticos más determinantes son la citorreducción completa (tumor residual inferior a 3 mm) y el grado de diferenciación tumoral (mejor pronóstico en pacientes con tumores de bajo grado).



# 11. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer gástrico

## 11.1. Resultados de la búsqueda y del proceso de selección

Existía una revisión sistemática de la bibliografía con los estudios que han evaluado la eficacia y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis peritoneal por carcinoma gástrico<sup>1</sup>. La búsqueda de publicaciones posteriores, con los términos que se describen en el Anexo 1, permitió identificar cuatro estudios que fueron revisados en texto completo. De éstos, se excluyeron dos, uno que no ha sido posible obtener<sup>2</sup> y otro por otros motivos. Finalmente, dos publicaciones cumplieron con los criterios establecidos para ser incluidas en esta actualización de la evidencia<sup>3,4</sup>. Por otra parte, dos series de casos mixtos de carcinomatosis peritoneal refirieron los datos de los pacientes con carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico<sup>5,6</sup>. Así, este análisis se basa en los 13 estudios de la revisión sistemática, 2 nuevas series de casos de sujetos con carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico y 2 series mixtas de carcinomatosis peritoneal, para un total de 17 estudios.

## 11.2. Descripción de los estudios seleccionados

La revisión sistemática de Yan *et al.*, publicada en 2007, se basó en 13 experimentos controlados aleatorios que habían incluido a pacientes con cáncer gástrico o de la unión gastroesofágica confirmado histológicamente, y que habían sido sometidos a una resección quirúrgica potencialmente curativa<sup>1</sup>. Se definió cáncer gástrico avanzado local como la presencia de invasión macroscópica de la serosa pero sin evidencia de metástasis a distancia o de carcinomatosis peritoneal. Los pacientes de estos estudios debían haber sido asignados a recibir cirugía combinada con quimioterapia intraperitoneal o cirugía sin quimioterapia intraperitoneal. Los autores decidieron incluir cualquier tipo de quimioterapia intraperitoneal, que clasificaron en cinco categorías: 1) quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia; 2) quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria sin hipertermia; 3) quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana; 4) cualquier forma combinada de quimioterapia intraperitoneal, y 5) quimioterapia intraperitoneal postoperatoria tardía. La búsqueda de los estudios para esta revisión se extendió hasta diciembre de 2006. En total la revisión sistemática incluyó 13 estudios.

La evaluación de esta revisión sistemática empleando el instrumento AMSTAR muestra que su calidad fue buena (Tabla 16). Las preguntas que se pretendía responder y los métodos generales fueron establecidos a priori. Para la búsqueda de estudios se usaron varias bases bibliográficas, se revisó la bibliografía de los estudios incluidos, y a través de expertos se indagó por estudios no publicados; sin embargo, en la publicación no se describen los términos ni las estrategias empleadas para las búsquedas. Es evidente que dos revisores extrajeron de manera independiente los datos y evaluaron la calidad de los estudios incluidos, pero no se menciona cuántos estuvieron a cargo de la selección de los estudios a partir de los recuperados en las búsquedas. Para la evaluación de la calidad se empleó una escala de siete preguntas; los autores consideraron que la calidad era adecuada o alta cuando el estudio original cumplía al menos cuatro de los siete parámetros evaluados. Sólo los estudios con calidad adecuada o alta fueron incluidos en el metaanálisis, que se realizó empleando tanto el modelo de efectos fijos como el de efectos aleatorios. La variable de interés principal para este metaanálisis fue la supervivencia global, y se incluyeron como desenlaces secundarios la incidencia de recurrencias, la morbilidad y la mortalidad, y la calidad de vida. Durante el metaanálisis se exploró la presencia de heterogeneidad estadística; cuando se encontraba que ésta era “sustancial” se exploraron cualitativamente sus causas clínicas y metodológicas. Los autores de la revisión no hacen ninguna referencia a la posibilidad de sesgo de publicación. Finalmente, se mencionan las fuentes de financiación de la revisión y se hace explícito que los autores declararon no tener conflictos de interés.

Como ya se ha dicho, la actualización de la búsqueda llevó a la identificación de dos series de casos adicionales de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico<sup>3,4</sup>, y dos series mixtas describieron separadamente los datos de los pacientes con este tipo de tumor<sup>5,6</sup>.

### 11.3. Calificación del nivel de la evidencia

La calidad de esta evidencia es buena. De acuerdo con la escala de calificación de la evidencia (Tabla 16) sería de nivel 1+, correspondiente a un metaanálisis de buena calidad con experimentos controlados con bajo riesgo de sesgo. Si bien la calidad metodológica de la revisión sistemática es buena, no se asigna la máxima puntuación (1++) por considerar que ninguno de los 13 experimentos fue calificado como de alta calidad, y que 10 tuvieron calidad adecuada y fueron incluidos en el metaanálisis. Esta reducción en la calidad de la información primaria afecta, de alguna manera, a la calidad global de la revisión sistemática. Por su parte, no parece haber

**Tabla 16. Resumen de las fortalezas y debilidades de la revisión sistemática de estudios en carcinomatosis peritoneal de origen gástrico<sup>1</sup>**

Aspecto	Fortalezas	Debilidades
Pregunta, diseño y criterios de selección	Las preguntas y el diseño son claros, se plantearon antes de iniciar la revisión	
Reproducibilidad de la selección, evaluación de la calidad y extracción de los datos	Dos revisores extrajeron los datos y evaluaron la calidad	No se menciona si dos revisores hicieron la selección
Búsqueda	Se consultaron varias bases de bibliografía; se hizo una búsqueda de estudios no publicados a través de expertos	No se mencionan los términos MeSH, las palabras clave ni la estrategia de la búsqueda
Descripción de los estudios incluidos y excluidos	Las tablas muestran los estudios incluidos	No hay una tabla con la descripción de los estudios excluidos
Descripción de las poblaciones y los tratamientos	Se dan datos del diseño (tamaño muestral, tipo de centro, nivel de evidencia, seguimiento), de las intervenciones (régimen de quimioterapia) y de los resultados (variables evaluadas y datos)	No se dan datos de los pacientes
Evaluación de la calidad e impacto sobre los resultados de la revisión	Se evaluó la calidad a partir de siete aspectos (método de aleatorización, ocultación asignación, compatibilidad pronóstica basal, criterios de inclusión explícitos, cegamiento de los evaluadores del resultado, pérdidas de seguimiento, análisis ITT)	
Metaanálisis adecuado	En el metaanálisis sólo se incluyeron los estudios con calidad alta o aceptable. Se evaluó la homogeneidad (p. ej., $X^2$ , $I^2$ ). Se usaron los modelos fijos y aleatorios, aunque en la publicación sólo presentan el modelo aleatorio	2
Sesgo de publicación		No se hace ninguna mención al posible sesgo de publicación
Conflictos de interés	Se mencionan las fuentes de financiación y que los autores no tenían conflictos de interés	

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

nuevos experimentos controlados aleatorios después de la publicación de la revisión sistemática que los resumió en el año 2007. Los dos nuevos estudios encontrados, así como los dos estudios de casos mixtos de carcinomatosis peritoneal pero que permiten extraer la información de los pacientes con cáncer gástrico, corresponden a series de casos (evidencia de nivel 3).

## 11.4. Hallazgos de los estudios

Como ya se ha adelantado, la revisión sistemática disponible incluyó 13 ensayos controlados aleatorios, que en total estudiaron 1.648 pacientes, 873 asignados a quimioterapia intraperitoneal adyuvante y 775 a no recibir quimioterapia intraperitoneal<sup>1</sup>. Desafortunadamente, la revisión sistemática no especifica el porcentaje de pacientes que alcanzó un alto grado de citorreducción quirúrgica de las lesiones peritoneales en cada estudio. Lo único que se especifica es que los participantes habían “sido sometidos a una resección potencialmente curativa”. En total, estos 13 ensayos evaluaron 15 grupos con diversas formas de quimioterapia intraperitoneal. Cuatro ensayos evaluaron la eficacia de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia y cinco de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria sin hipertermia; uno de estos cinco estudios agregó quimioterapia sistémica al grupo de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria sin hipertermia, comparando con cirugía sola. Dos estudios evaluaron la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana, dos el efecto combinado de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia y de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana, y dos de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria tardía.

La Tabla 17 resume parte de la información sobre los ensayos controlados incluidos en la revisión sistemática. Desafortunadamente, el estudio no incluye la mayor parte de la información de cada estudio que forma parte de dicha tabla, aun cuando los estudios individuales puedan haberla presentado en su publicación. Por su parte, el metaanálisis encontró una mejoría significativa en la supervivencia global a favor de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia (tres estudios con 362 pacientes; razón de riesgos [*hazard ratio*] HR: 0,60; IC 95%: 0,43 a 0,83;  $p=0,002$ ), y de la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia combinada con quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (dos estudios con 276 pacientes; HR: 0,45; IC 95%: 0,29 a 0,68;  $p=0,0002$ ). No se encontraron diferencias significativas en la supervivencia con la quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria sin hipertermia (cuatro estudios con 660 pacientes; HR: 0,67; IC 95%: 0,44 a 1,01;  $p=0,06$ ), con la quimioterapia intraperitoneal postoperatoria temprana (dos estudios con 404 pacientes; HR: 0,64; IC 95%: 0,37 a 1,10;

p=0,11) ni con quimioterapia intraperitoneal postoperatoria tardía (un estudio con 67 pacientes; HR: 0,89; IC 95%: 0,51 a 1,55; p=0,68). No hubo heterogeneidad sustancial entre los ensayos incluidos en estos análisis.

Seis de los estudios incluidos en la revisión sistemática evaluaron la frecuencia y los sitios de recurrencia de la enfermedad. Dado que estos ensayos no describieron de la misma forma la presencia de metástasis, no fue posible adelantar un metaanálisis para este desenlace. Cuatro de estos estudios (uno de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia y tres con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria sin hipertermia) describieron la frecuencia de recurrencia peritoneal, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas con la quimioterapia intraperitoneal.

Las series de casos nuevas (dos de carcinomatosis gástrica y dos mixtas) describen que la proporción de pacientes que alcanzaron resección completa o casi completa de las lesiones durante la cirugía fue de entre el 21,6% y el 52,7% (Tabla 16). Estos estudios tuvieron seguimientos de entre 29 y 99 meses<sup>3-6</sup>. La mediana del tiempo de supervivencia global varió entre 6 y 11 meses. Dos de las series hicieron referencia a la proporción de pacientes que lograron sobrevivir 5 años después del procedimiento, y describen el 12% y el 28%, respectivamente.

Con referencia a la seguridad del procedimiento, la revisión sistemática no describe la frecuencia de las complicaciones halladas, sino que evalúa la asociación de algunos desenlaces indeseables con el tipo de procedimiento utilizado en cada estudio. A partir de los diez estudios incluidos en el metaanálisis se encontró que no hubo diferencias significativas entre los dos brazos de los estudios en el riesgo de mortalidad perioperatoria (RR [riesgo relativo]: 1,03; IC 95%: 0,28 a 3,75; p=0,96). Tampoco se encontró asociación entre el tipo de procedimiento y la frecuencia de fugas anastomóticas (siete estudios), de fístula intestinal (cuatro estudios), ni de fístula pancreática (tres estudios). El metaanálisis de los cuatro estudios que evaluaron la frecuencia de absceso intraabdominal mostró un incremento en el riesgo de esta complicación en el grupo de quimioterapia intraperitoneal (727 pacientes; RR: 2,37; IC 95%: 1,32 a 4,26; p=0,003). El metaanálisis de los ocho estudios que evaluaron la frecuencia de neutropenia también mostró que esta complicación es más frecuente en el grupo con quimioterapia intraperitoneal (1.075 pacientes; RR: 4,33; IC 95%: 1,49 a 12,61; p=0,007).

Por su parte, las cuatro series de casos describieron tasas de morbilidad postoperatoria de entre el 22,7% y el 43%, y de mortalidad perioperatoria del 2,5% al 10,8%. Ninguna de estas nuevas series refirió la frecuencia de

<b>Tabla 17. Resumen de los estudios en carcinomatosis peritoneal secundaria a cancer gástrico</b>											
<b>Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico<sup>1</sup></b>											
Descripción y efectividad del estudio	Años	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Hamazoe	1983/1986	ECA <sup>a</sup>	Exp 42 Con 40	-	-	-	-	-	-	-	-
Fujimoto	1987/1996	ECA <sup>a</sup>	Exp 71 Con 70	-	-	-	-	-	-	-	-
Yonemura	1988/1993	ECA <sup>a</sup>	Exp 92 Con 47	-	-	-	-	-	-	-	-
Zhang	1990/1993	ECA <sup>b</sup>	Exp 37 Con 26	-	-	-	-	-	-	-	-
Takahashi	1987/1992	ECA <sup>a</sup>	Exp 56 Con 57	-	-	-	-	-	-	-	-
Shimoyama	1991/1993	ECA <sup>b</sup>	Exp 13 Con 16	-	-	-	-	-	-	-	-
Miyashiro	1993/1998	ECA <sup>a</sup>	Exp 135 Con 133	-	-	-	-	-	-	-	-
Rosen	1994/1997	ECA <sup>a</sup>	Exp 72 Con 68	-	-	-	-	-	-	-	-
Yu	1990/1995	ECA <sup>a</sup>	Exp 125 Con 123	-	-	-	-	-	-	-	-
Wei	1999/2001	ECA <sup>a</sup>	Exp 101 Con 55	-	-	-	-	-	-	-	-
Gao	1997/2002	ECA <sup>a</sup>	Exp 60 Con 60	-	-	-	-	-	-	-	-

Sautner	1985/1989	ECA <sup>a</sup>	Exp 33 Con 34	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zuo	1998/2000	ECA <sup>b</sup>	Exp 36 Con 46	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

### Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico<sup>1</sup>

Efectividad	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad			
Hamazoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fujimoto	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yonemura	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zhang	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Takahashi	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shimoyama	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Miyashiro	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rosen	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yu	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wei	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gao	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sautner	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zuo	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

<sup>a</sup> Calidad adecuada

<sup>b</sup> Calidad pobre

Continúa en la siguiente página

Revisión sistemática de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico <sup>1</sup> (continuación)									
Seguridad	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas) (rango)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)		
Estudio									
Hamazoe	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Fujimoto	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yonemura	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zhang	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Takahashi	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Shimoyama	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Miyashiro	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Rosen	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Yu	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Wei	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gao	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Sautner	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zuo	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Tablas y resultados correspondientes a la publicación evaluada<sup>1</sup>

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico											
Descripción y efectividad del estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediano	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Cheong <sup>3</sup>	2007	Serie de casos	154	29	-	COO: 24	-	-	-	12,2	-
Scaringi <sup>4</sup>	2008	Serie de casos	37	-	-	COO-1: 21,6	-	-	-	-	-

Nuevas series en carcinomatosis peritoneal de origen gástrico											
Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida
	1 año	2 años	3 años	5 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad			
Cheong <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	89,6	-
Scaringi <sup>4</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	50	-	-

Nuevas series de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico										
Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital el hospital (días)			
								Cheong <sup>3</sup>	22,70	-
Scaringi <sup>4</sup>	27,02	-	-	-	13,5	10,8	16			

Continúa en la siguiente página

Datos de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico en series mixtas											
Descripción y efectividad Estudio	Año	Nivel de evidencia	N	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Grado de citorreducción (%)	Tasa de supervivencia (%)				
							1 año	2 años	3 años	5 años	10 años
Levine <sup>5</sup>	2007	Serie de casos	42	55,4	6,1	CC0-1: 52,7	66,8	-	40,0	27,8	-
Glehen <sup>6</sup>	2006	Serie de casos	49	99,0	10,0	CC0: 37,5	-	-	-	-	-

Datos de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico en series mixtas												
Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)					Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida	
	1 año		2 años		3 años		5 años					Muerto con enfermedad
	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad						
Levine <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	
Glehen <sup>6</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	

Datos de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico en series mixtas										
Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)			
							15,3	17,9 <sup>a</sup>		
Levine <sup>5</sup>	43,1	-	-	9,3 ± 2,9 <sup>a</sup>	-	4,4	15,3	17,9 <sup>a</sup>		
Glehen <sup>6</sup>	27,0	-	-	-	-	4,1	-	-		

<sup>a</sup> Comunicada como el promedio ± la desviación estándar

toxicidad hematológica o de reintervenciones quirúrgicas, así como la cuantía del sangrado quirúrgico. La duración del procedimiento, descrita en sólo uno de los estudios, fue de 9,3 horas en promedio. Por último, dos estudios describieron la duración de la estancia hospitalaria, que varió entre 15,3 y 16 días. La Tabla 18 describe con mayor detalle las complicaciones encontradas en las dos series de pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen gástrico. De modo similar a lo descrito para los otros tipos de carcinomatosis peritoneal, las complicaciones quirúrgicas más comunes incluyeron dehiscencia de las suturas digestivas, fístulas intestinales o pancreáticas, peritonitis u otras infecciones locales y hemorragia, mientras que las de tipo médico fueron infección pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.

**Tabla 18. Complicaciones descritas en las series de casos de carcinomatosis peritoneal de origen gástrico**

Cheong (2007) <sup>3</sup> N=154	Scaringi (2008) <sup>4</sup> N=37
Complicaciones: 35/154 pacientes (22,7%) Tipos de complicaciones: - Pulmonar: 9 pacientes (5,8%) - Oclusión intestinal: 8 (5,2%) - Absceso intraabdominal: 5 (3,2%) - Complicaciones del catéter intraperitoneal: 4 (2,6%) - Peritonitis química: 3 (1,9%) - Dehiscencia anastomosis digestiva: 3 (2,0%) - Dehiscencia del muñón vaginal: 1 - Pancreatitis: 2 (1,3%) - Complicaciones cerebrovasculares: 1 - Morbilidad neurológica: 1 - Mortalidad: 4 (2,3%)	Tipos de complicaciones: - Fístula digestiva: 9 (24,3%) - Sepsis: 7 (18,9%) - Peritonitis: 5 (13,5%) - Infecciones de la herida: 4 (10,8%) - Hemorragia postoperatoria: 4 (10,8%) - Síndrome de distrés respiratorio agudo: 4 (10,8%) - Neumonía: 1 (2,7%)

## 11.5. Síntesis de la evidencia

La evidencia respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal para la carcinomatosis por cáncer gástrico es de buena calidad, y está constituida, fundamentalmente, por una buena revisión sistemática que resumió 13 experimentos controlados aleatorios, cuya calidad, a su vez, en general es aceptable (10 estudios). La evidencia sugiere que el uso de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria con hipertermia se asocia con una mejoría estadísticamente significativa en la supervivencia

global. Adicionalmente se encontró una tendencia, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, para el aumento en la supervivencia global con otras formas de quimioterapia intraperitoneal (intraoperatoria sin hipertermia y postoperatoria temprana). En cuanto a la seguridad, esta misma evidencia sugiere que no hay diferencias en el riesgo de muerte perioperatoria ni de algunas complicaciones quirúrgicas perioperatorias, pero que el uso de la quimioterapia intraperitoneal se asocia con una mayor frecuencia de abscesos intraabdominales y de neutropenia.

## 11.6. Comentarios clínicos

La carcinomatosis peritoneal de origen gástrico es frecuente y suele producirse en fases tempranas de la enfermedad. Se estima que del 15% al 50% de los pacientes con neoplasia gástrica que infiltran la serosa se evidencia enfermedad peritoneal durante la cirugía. Estas proporciones pueden ser incluso más elevadas, si se buscan mediante lavado peritoneal células tumorales exfoliadas o marcadores tumorales, de la misma manera que si se tienen en cuenta los hallazgos de las autopsias.

La carcinomatosis peritoneal de origen gástrico, una vez establecida, se asocia con una supervivencia pobre, con medianas que van de 1-6 a 3-9 meses, y con un 0% de supervivencia a los 5 años.

La diseminación peritoneal es la causa más común de fallo después de un tratamiento quimioterápico intensivo en el cáncer gástrico, y el efecto de la quimioterapia sistémica es muy limitado contra la carcinomatosis peritoneal ya establecida.

Las distintas técnicas de imagen presentan importantes limitaciones en el diagnóstico y la clasificación preoperatorios de la enfermedad peritoneal, aunque la TC tiene muy buena sensibilidad en la detección de metástasis en el omento o evidencias indirectas de tumor, tales como la presencia de ascitis, retracción mesentérica, o de asas intestinales en “coraza”.

La estadificación por laparoscopia ha llegado a aceptarse como una parte del pretratamiento en la evaluación de los pacientes en los que se sospecha una neoplasia gástrica avanzada. La mayoría de los pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen gástrico son diagnosticados en el momento de la cirugía sobre el tumor primario.

Hasta el momento actual, los pacientes a los que se detecta enfermedad metastásica peritoneal durante la laparoscopia, o durante una laparotomía, se consideran incurables y suelen ser sometidos a procedimientos paliativos.

Se han descrito dos momentos de aplicación del tratamiento multidisciplinar de intensificación locorregional en la carcinomatosis de origen gástrico: una modalidad, que se podría denominar de carácter profiláctico, consiste en la aplicación de la quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia después de la cirugía sobre tumores gástricos que presentan afectación macroscópica de la serosa sin evidencia de enfermedad peritoneal; y otra modalidad de carácter terapéutico sobre la enfermedad peritoneal establecida y visible, que consiste en realizar la cirugía radical seguida de la HIPEC.

La cirugía radical con HIPEC se recomienda en la CP de origen gástrico de extensión limitada sin evidencia de metástasis hepáticas ni nódulos linfáticos a distancia, pero no en los pacientes con nódulos voluminosos o múltiples distribuidos en el mesenterio o en la serosa del intestino delgado. La clasificación de la extensión peritoneal (ICP) en el cáncer gástrico es difícil de establecer en aquellas diseminaciones infiltrantes difusas del peritoneo. Esta circunstancia es importante por la dificultad de determinar las posibilidades reales de una citorreducción completa en este tipo de CP. La dificultad de la citorreducción completa en la CP de origen gástrico queda reflejada en el limitado porcentaje de pacientes en quienes se puede realizar (sólo en el 44%-51% de los pacientes), incluso en manos de equipos muy experimentados. Si la citorreducción no puede convertirse en CCR-0 o CCR-1, la cirugía radical y la HIPEC no están indicadas.

El tratamiento multidisciplinar parece tener gran importancia en la prevención de la carcinomatosis peritoneal del cáncer gástrico después de la gastrectomía. La quimioterapia intraperitoneal se ha manifestado como una opción terapéutica importante en los pacientes con pT3-T4.

La cirugía radical con HIPEC en los pacientes con diseminación peritoneal del cáncer gástrico de extensión limitada y sin presencia de ascitis abundante puede ofrecer mejoras en la supervivencia estadísticamente significativas, del orden de 21,3 meses de mediana y del 29,4% de los pacientes a los 5 años.

Las colecciones y abscesos intraabdominales son las complicaciones más referidas a este tratamiento y están más relacionadas con la EPIC.

Los fármacos más utilizados para la CP de origen gástrico en la HIPEC, de forma aislada o en combinación, son la mitomicina C en dosis de 10 mg/m<sup>2</sup>, el cisplatino en dosis de 60-100 mg/m<sup>2</sup> y la doxorubicina en dosis de 15 mg/m<sup>2</sup> con la solución de diálisis glucosada al 1,5%. El volumen de perfusión es de 4-6 litros administrado a un flujo de perfusión de 500 ml/min. La temperatura media es de 42 °C 43 °C durante un tiempo de exposición real de 90 minutos.

Los criterios de inclusión específicos de estos pacientes para un tratamiento multidisciplinar son:

- Edad <70 años.
- Histología confirmada de adenocarcinoma de origen gástrico.
- Carcinomatosis peritoneal sincrónica o metacrónica.
- Ausencia de enfermedad tumoral extraabdominal (confirmada por TC/PET).

Los factores de mal pronóstico identificados en estos pacientes son:

- Tumor metacrónico vs. sincrónico.
- Presencia de abundante ascitis.
- Tumor no resecable de inicio.
- pN2-3.
- Volumen extendido de la carcinomatosis peritoneal.
- Cirugía citorrreductora incompleta.
- No cumplimentación de la HIPEC.
- No administración de tratamiento quimioterápico complementario.

El factor pronóstico independiente descrito como más importante ha sido la citorreducción quirúrgica completa.

# 12. Discusión

## 12.1. Discusión clínica

En los últimos 20 años se han generado importantes conocimientos sobre los mecanismos de implantación y posterior diseminación de las células tumorales en el peritoneo y la cavidad abdominal. Hasta entonces, tal y como también ocurrió con las metástasis hepáticas, la manifestación tumoral peritoneal primaria o secundaria a tumores de diferentes orígenes era considerada como una enfermedad generalizada y tratada mediante quimioterapia sistémica y/o cirugía con criterios paliativos. En los pacientes así tratados, la supervivencia media alcanzada era pobre, sin supervivencias descritas a los 5 años.

Actualmente, de forma más amplia, se acepta que la CP es una enfermedad que, al menos durante un período de tiempo, se mantiene confinada y estable en la cavidad abdominal y como tal podría responder a tratamientos eficaces sobre el control de la enfermedad tumoral locorregional.

La enfermedad tumoral abdomino-peritoneal puede ser abordada con criterios terapéuticos radicales mediante un tratamiento que combine, simultáneamente, una cirugía citorreductora radical orientada a eliminar por completo el tumor macroscópico, y un tratamiento quimioterápico intraperitoneal, preferentemente asociado a la hipertermia, para erradicar el tumor de tamaño mínimo o microscópico residual tras la cirugía (tratamiento de intensificación locorregional).

Las técnicas quirúrgicas radicales dirigidas a lograr citorreducciones peritoneo-abdominales completas fueron, ya de inicio, bien definidas y estandarizadas (procedimientos de peritonectomías), mientras en el tratamiento quimioterápico intraperitoneal se han ido introduciendo diversas modificaciones basadas en el mejor conocimiento de la farmacocinética de los quimioterápicos, en la aparición de fármacos más eficaces con efecto intraperitoneal y en la demostración del efecto sinérgico/potenciador que produce la hipertermia sobre determinados quimioterápicos. Los primeros estudios realizados con este tratamiento combinado asociaron la cirugía radical a la administración de la quimioterapia intraperitoneal días después de la cirugía; más tarde esta misma quimioterapia se aplicó durante la cirugía y en los días inmediatos a ésta (EPIC). Actualmente la quimioterapia intraperitoneal se asocia a la hipertermia durante el mismo acto quirúrgico (HIPEC). La modalidad técnica de aplicación de la HIPEC más utilizada y

que ha demostrado una mejor difusión de los fármacos y el calor es la técnica abierta (técnica de *coliseum*). La técnica de la HIPEC, tanto en la modalidad abierta como en la cerrada, está bien estandarizada y existen datos sobre su factibilidad y seguridad de uso, incluso en referencia a las repercusiones sobre el personal sanitario. La evolución tecnológica de las máquinas y del material de aplicación de la HIPEC ha aportado mejoras en el control y la calidad del procedimiento.

Paralelamente a la introducción de estas modificaciones relacionadas con los aspectos técnicos del tratamiento multidisciplinar, también se ha avanzado en los criterios de selección de los pacientes. La edad, el estado general, el origen y la extensión de la carcinomatosis, y muy especialmente el logro de una cirugía radical, son los criterios de inclusión más tenidos en consideración para indicar este tratamiento. La asociación de enfermedad extraabdominal, una mala diferenciación histológica del tumor y un historial de tratamientos previos fallidos son criterios considerados de mal pronóstico.

La gran diversidad de tipos y manifestaciones clínicas de la CP, la variabilidad en la aplicación del tratamiento multidisciplinar, junto a la dispersión en los criterios de selección de los pacientes, han dificultado la comparación de los resultados entre los diferentes estudios publicados sobre esta modalidad terapéutica y las series de pacientes sometidos a tratamientos históricos.

La mayoría de los avances conseguidos sobre la selección de los pacientes, el papel de las pruebas diagnósticas y la aplicación del tratamiento combinado se deben a estudios fase II, a resultados obtenidos sobre series de pacientes y a las recomendaciones surgidas en las reuniones de consenso entre expertos.

A pesar de los escasos ensayos clínicos controlados realizados sobre el tratamiento multidisciplinar de la CP, limitados a la carcinomatosis de origen colorrectal, gástrica y a la sarcomatosis, el tratamiento multidisciplinar se ha popularizado en Estados Unidos y en Europa, en donde se han implementado, en los últimos 10 años, grupos de trabajo especializados en el tratamiento de las enfermedades malignas del peritoneo en más de 40 centros, sustentado en los buenos resultados publicados en términos de supervivencia y de calidad de vida y en la ausencia de otras alternativas terapéuticas, salvo las paliativas convencionales. En casi todos los tipos de CP en los que se ha aplicado el tratamiento multidisciplinar (pseudomixoma peritoneal, carcinomatosis colorrectal, mesotelioma peritoneal...), especialmente cuando fue utilizado en pacientes jóvenes, con enfermedad peritoneal limitada y en tumores de bajo grado histológico, se han descrito supervivencias a los 5 años.

La morbilidad y el porcentaje de complicaciones quirúrgicas asociadas al tratamiento multidisciplinar son elevados, aunque corresponden a los que se esperaban después de una cirugía mayor abdominal. La asociación de varias modalidades terapéuticas en un mismo tratamiento (cirugía mayor, quimioterapia e hipertermia), realizadas en el contexto de pacientes con enfermedad avanzada y con tratamientos previos agresivos, explica en buena medida estos resultados y obliga a extremar el control y los cuidados inmediatos de estos pacientes.

Es importante destacar que las complicaciones referidas en los estudios y series publicadas más recientemente son menos numerosas, lo que puede significar una selección de los pacientes más adecuada y una mayor experiencia de los equipos terapéuticos. La complejidad del tratamiento, especialmente el abordaje quirúrgico, obliga al desarrollo de una curva de aprendizaje de los grupos que se inician en este tratamiento. Los resultados clínicos están relacionados con la experiencia del equipo quirúrgico.

Los pacientes han de cursar el postoperatorio inmediato en una unidad de cuidados intensivos sometidos a protocolos específicos para esta patología y bajo el control de personal especializado.

El coste de la HIPEC por año de vida salvado es aceptable dada la severidad y la gravedad de la carcinomatosis peritoneal, para la que no hay otro tratamiento curativo alternativo. Estos resultados son más favorables que con otras situaciones clínicas comparables por gravedad y pronóstico (trasplante hepático, imatinib en GIST o trastuzumab en cáncer de mama metastásico). La HIPEC es un tratamiento coste-efectivo en pacientes con CP seleccionados.

Actualmente, el tratamiento multidisciplinar de la CP está considerado por grupos de expertos en centros especializados como el tratamiento de referencia para el síndrome de pseudomixoma peritoneal o enfermedad gelatinosa del peritoneo. Es muy recomendado para el tratamiento del mesotelioma maligno peritoneal y las carcinomatosis peritoneales secundarias a los tumores apendiculares y colorrectales, y existe un amplio consenso para la utilización del mismo en pacientes con neoplasias de ovario platinorresistentes con período libre de enfermedad prolongado y en casos seleccionados de sarcomatosis peritoneal. Aunque en la carcinomatosis de origen gástrico algunos grupos japoneses emplean el tratamiento multidisciplinar y existe un nivel de evidencia bueno, el papel del tratamiento multidisciplinar en este tipo de carcinomatosis está en curso de evaluación en Europa. También es motivo de discusión entre los expertos la aplicación del tratamiento multidisciplinar en los infrecuentes tumores primarios serosos del peritoneo

y los aún más raros psammocarcinomas y tumores desmoplásicos de células pequeñas que afectan a pacientes jóvenes. Estas indicaciones fueron recientemente objeto de consenso en la Journée Nationale du Traitement des Carcinomes Péritonéales par Chirurgie et Chimiothérapie Intrapéritoneale (París, mayo 2008), y anteriormente debatidas en el Fourth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy (Madrid, diciembre 2004); en el Peritoneal Surface Malignancy Workshop - Consensus Statement (Milán, noviembre 2006) y en la Primera Jornada Internacional sobre Carcinomatosis Peritoneal (Barcelona, noviembre 2007).

Se calcula que, aproximadamente, un 10% de los pacientes afectados por CP pueden beneficiarse de este tipo de tratamiento con criterios curativos.

Extrapolando a España los datos referenciados en Francia sobre la probable incidencia de desarrollo de una CP en cada una de las diferentes patologías consideradas actualmente tributarias de este tratamiento, se estima que en nuestro país, a partir de los datos de incidencia de dichos tumores y de la población, de 550 a 700 pacientes se beneficiarían anualmente de este tratamiento radical de la CP. Si se incluyen además los pacientes afectados de las patologías para las cuales el tratamiento está en evaluación, la cifra podría superar los 700 pacientes/año.

El tratamiento multidisciplinar es un procedimiento terapéutico complejo, agresivo y costoso, con índices altos de morbilidad y mortalidad. Se recomienda que su aplicación se realice en centros de referencia con recursos e interés por procedimientos complejos y por equipos especializados que hayan desarrollado una adecuada curva de aprendizaje.

Es recomendable que los clínicos y los especialistas que manejan a los pacientes con CP conozcan las posibilidades terapéuticas que puede aportar el tratamiento multidisciplinar en algunos tipos de CP, los criterios generales de inclusión de los pacientes y, además, dispongan de mecanismos y circuitos de consulta o derivación hacia los centros especializados en el manejo de estos complejos tumores.

La realidad de los resultados hasta ahora conocidos plantea la necesidad de continuar investigando, mediante estudios mejor diseñados y más amplios que ayuden en la mejora de las indicaciones y en la homogeneización del tratamiento. Aunque no existe certeza en el uso óptimo del tratamiento, no se ha de olvidar que un porcentaje importante de pacientes tratados de esta forma sobreviven a los 5 años y que esta circunstancia no se había logrado con los tratamientos convencionales.

## 12.2. Discusión metodológica

Ésta es una revisión global o de conjunto que pretendió establecer, en la medida de lo posible, la efectividad (en términos de supervivencia y de calidad de vida) y la seguridad (en términos de frecuencia y gravedad de los efectos adversos) de la cirugía de citorreducción asociada con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia en el tratamiento de los tumores primarios del peritoneo y de la carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal, cáncer de ovario, sarcoma abdominal, cáncer gástrico y pseudomixoma peritoneal.

Siguiendo un orden secuencial lógico, la evaluación de una intervención en salud debería fundamentarse en ensayos clínicos controlados que se resumen críticamente en una revisión sistemática y, de ser posible, en un metaanálisis. Cuando existen varias revisiones sistemáticas sobre la misma intervención cuya calidad y resultados son variables o contradictorios, se requiere una revisión de conjunto que permita alcanzar unas conclusiones tan claras y fundamentadas como sea posible. En otras palabras, una revisión global compila las revisiones sistemáticas existentes para sintetizar la mejor evidencia disponible sobre el tema en cuestión.

Sin embargo, esta estrategia conlleva numerosas dificultades metodológicas potenciales en las distintas etapas del proceso, a las que a menudo se agregan aspectos intrínsecos a la condición que se pretende prevenir o tratar, así como de la intervención misma. Estas dificultades metodológicas hacen difícil una evaluación según los parámetros convencionales de la medicina basada en la evidencia. A continuación se describen brevemente algunas de las limitaciones metodológicas que ha debido afrontar el presente trabajo, y que se centran en dos aspectos fundamentales: la heterogeneidad clínica asociada con la gran variedad de manifestaciones tumorales y del procedimiento terapéutico, y la limitada calidad de los estudios que han evaluado la efectividad y la seguridad de este procedimiento terapéutico.

### Heterogeneidad clínica de la manifestación metastásica y del tratamiento multidisciplinar

Como se ha expuesto en la introducción de esta revisión global, la carcinomatosis peritoneal puede ser el resultado de diversas condiciones primarias y secundarias, que tienen, per se, manifestaciones clínicas y pronósticos variados. Mientras algunas de ellas tienen un curso agresivo asociado con un pobre pronóstico clínico (por ejemplo, la secundaria a carcinomas de colon, recto u ovario), otras pueden tener un curso más “benigno” (como es el caso

del pseudomixoma peritoneal). Con objeto de controlar esta fuente de heterogeneidad en el curso de esta revisión global, se decidió revisar y resumir de manera separada la evidencia disponible para cada uno de los tumores. En otras palabras, esta revisión global es, en realidad, la suma de seis revisiones globales que deben considerarse independientemente. Debe también quedar claro para el lector que los hallazgos de la revisión respecto a la efectividad y la seguridad de la intervención para la carcinomatosis secundaria a un tumor no pueden extrapolarse a la carcinomatosis de otro origen.

Por otra parte, incluso cuando se considera la bibliografía existente para un sólo tumor, surgen otras fuentes de heterogeneidad clínica que hacen difícil conducir la revisión e interpretar sus resultados. Incluso cuando se agrupan los estudios que evaluaron la intervención en una sola patología primaria, es evidente que entre ellos hay diferencias importantes en términos de lo avanzado del compromiso peritoneal de base, y quizás más importante aún, en la extensión en la que la cirugía de citorreducción logra eliminar los vestigios macroscópicos de lesiones peritoneales. La citorreducción quirúrgica “completa” de las lesiones peritoneales se asocia con un mejor pronóstico a largo plazo, cuando se compara con citorreducciones menos exitosas. Si bien durante la revisión se trató de “controlar” este aspecto extrayendo la información correspondiente de los estudios primarios, es desafortunado que muchos autores no describan en sus informes el grado de citorreducción quirúrgica alcanzada en los pacientes evaluados.

Finalmente, otro aspecto que introduce heterogeneidad clínica es la variabilidad en las formas de administrar la quimioterapia intraperitoneal. Esta variabilidad incluye modificaciones en el momento en el que, en relación con la cirugía, se administra la quimioterapia intraperitoneal, en el uso o no de hipertermia durante la misma, y en los fármacos utilizados. En un intento de controlar la primera de estas fuentes de heterogeneidad (el momento de la quimioterapia) se tomó la decisión de limitar la selección de estudios a aquellos en los que el tiempo entre el acto quirúrgico y la quimioterapia intraperitoneal no fuera superior a 7 días. Esto, sin embargo, no significa que clínicamente sea igual administrar la quimioterapia intraperitoneal en el quirófano inmediatamente después de la cirugía, con el abdomen aún abierto, que hacerlo después del cierre de aquél o incluso al cabo de unos pocos días. Los otros factores mencionados (el uso de hipertermia y la variación en los fármacos usados) también influyen en la heterogeneidad observada en los estudios, y son de difícil homogeneización al conducir la revisión.

La importancia que pueda tener cada uno de los aspectos mencionados en la efectividad y la seguridad de la intervención es, sin duda, variable, y aunque

en algunos casos puede considerarse poco relevante, siempre hará más difícil la interpretación de la evidencia. Por ello, esta revisión global puede dar solamente respuesta a las cuestiones más generales relacionadas con la eficacia de la cirugía de citorreducción asociada con quimioterapia intraperitoneal.

## Calidad de los estudios que han evaluado el tratamiento multidisciplinar

La segunda limitación metodológica para conducir esta revisión global fue la calidad de la evidencia que ha evaluado la efectividad y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal en la carcinomatosis peritoneal. Está bien establecido que el diseño más adecuado para evaluar una intervención es el ensayo controlado aleatorio. Desafortunadamente, y con la notoria excepción de los estudios que han evaluado la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal en el cáncer gástrico, la gran mayoría de los estudios de esta intervención han sido series de casos, es decir, estudios que carecen de un grupo control. El reconocimiento anticipado de esta situación llevó a que al planear esta revisión de conjunto se optara por incluir estudios experimentales y no experimentales controlados, así como series de casos.

La ausencia de un grupo control concurrente con el cual comparar los hallazgos de las series de casos hace difícil establecer con certeza si los resultados observados con el tratamiento son diferentes, y en qué magnitud, de los esperados sin la intervención. La comparación de los resultados de las series con los “históricos” observados en los centros de los estudios antes de la intervención no permite descartar que otros factores, además de la intervención misma, puedan explicar, al menos en parte, las eventuales diferencias encontradas. Estos otros factores incluyen una selección diferente de los casos, modificaciones en otros aspectos del tratamiento (por ejemplo, en las medidas de soporte intraoperatorio y postoperatorio o del manejo de complicaciones), o incluso cambios en el comportamiento de los pacientes o del personal sanitario que maneja a los pacientes durante el curso del estudio, secundarios al llamado efecto “Hawthorne”, por el cual quienes participan en el estudio cambian su forma de actuar o de comportarse al saberse observados.

Adicionalmente, las series de casos encontradas pueden tener otras limitaciones intrínsecas que reducirían aún más su calidad. Aunque la mayor parte de los autores no lo menciona de forma explícita, es posible que varias de ellas correspondan a series de pacientes recolectados de manera “retrospectiva”, es decir, en la que los datos de interés para el estudio se hayan

recuperado a partir de la información consignada en los expedientes clínicos de cada paciente. Esto podría explicar por qué algunas de las series no incluyen información clínica importante, tal como el grado de citorreducción alcanzado durante la cirugía, y podría afectar también a la validez interna de los hallazgos del estudio, que se basarían en datos recogidos de manera no sistemática.

Por último, la carencia de un grupo control adecuado y de una evaluación ciega de los resultados podría introducir sesgos en la medición de desenlaces de carácter subjetivo, tanto en los que son evaluados por observadores clínicos como en los que comunica el mismo paciente. Un ejemplo de esta situación es la medición de la calidad de vida, cuya evaluación se basa principalmente en lo que percibe el mismo paciente. Este sesgo potencial, atribuible al efecto placebo, tiende, en general, a sobreestimar el efecto del tratamiento que se está evaluando.

Un lector poco cauto podría considerar que contar con revisiones sistemáticas de los estudios disponibles para cinco de las condiciones que causan carcinomatosis peritoneal significa que la calidad de la evidencia es satisfactoria<sup>1-5</sup>. Esta conclusión sería incorrecta. Se reconoce ampliamente que uno de los factores que limita la calidad de una revisión sistemática de la bibliografía es la calidad de los estudios primarios que se pretende resumir. De hecho, una de las preguntas del instrumento AMSTAR, utilizado para evaluar la calidad de las revisiones incluidas en la revisión de conjunto, explora explícitamente este aspecto<sup>6</sup>. La razón es fácil de entender: incluso si la revisión emplea una metodología rigurosa, la calidad de sus conclusiones no puede ser superior a la de los estudios primarios en los que se basa. En otras palabras, las limitaciones descritas para las series de casos también limitan la calidad de los hallazgos de las revisiones sistemáticas que las resumen. Por ello, en casi todos los casos se concluyó que la calidad de la evidencia era pobre.

Es necesario en este punto mencionar que en tres de las condiciones primarias (carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal, por sarcoma abdominal y por cáncer gástrico) se han identificado ensayos controlados aleatorios. Si bien el número de estos estudios en los dos primeros tumores mencionados es muy limitado (dos y un ensayo, respectivamente), el metaanálisis de la bibliografía para la carcinomatosis peritoneal por cáncer gástrico se basó en diez ensayos controlados aleatorios. Esto hace que la calidad de la evidencia para esta condición sea de mejor calidad que la disponible para los restantes. Sin embargo, también para estos ensayos controlados aleatorios podría haber algunas limitaciones. Los diez ensayos incluidos en el

metaanálisis en carcinomatosis de origen gástrico fueron calificados como de calidad aceptable, sin que ninguno alcanzara la calificación de bueno. Más aún, los autores de la revisión decidieron excluir tres ensayos más, cuya calidad fue considerada pobre. Esto limitó de manera parcial la calidad de la revisión sistemática correspondiente, pese a que su metodología fue, en general, adecuada. Por su parte, uno de los ensayos controlados en carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal fue terminado prematuramente, antes de alcanzar el número de participantes requerido, mientras que el ensayo en sarcomatosis peritoneal incluyó un número pequeño de pacientes, lo cual pudo haber reducido su capacidad para demostrar diferencias clínicamente importantes entre los tratamientos. Esto quiere decir que no basta con realizar ensayos controlados aleatorios, sino que éstos deben ser de buena calidad.

Es cierto que realizar ensayos controlados aleatorios de buena calidad para evaluar procedimientos quirúrgicos plantea desafíos mayores que los del mismo diseño para probar la calidad de las intervenciones médicas<sup>7</sup>. Estos desafíos son de tipo diverso. Por una parte, muchos procedimientos quirúrgicos fueron introducidos y aceptados antes de que se estableciera el ensayo controlado aleatorio como la forma óptima de evaluar una intervención. Una vez aceptados como terapia, es muy difícil pretender evaluar dichos procedimientos en ensayos controlados. También se ha mencionado que puede ser difícil lograr objetividad respecto a procedimientos quirúrgicos que desempeñan un papel importante en términos de la reputación de un cirujano o de una institución, e incluso que puede haber casos en los que intereses de carácter económico, relacionados con los ingresos asociados a los procedimientos, puedan llevar a resistencias hacia su evaluación en ensayos controlados. Por otro lado, algunas intervenciones quirúrgicas se emplean en casos poco comunes, lo que hace difícil completar los tamaños de muestra requeridos por los ensayos controlados. Éste bien puede ser el caso para algunos de los tipos de carcinomatosis discutidos en esta revisión global, que constituyen condiciones de muy baja frecuencia.

Hay también limitaciones de carácter más técnico<sup>7,8</sup>. Se reconoce que hay una curva de aprendizaje asociada con todo nuevo procedimiento, lo que hace que algunos cirujanos sólo acepten someterse a la comparación intrínseca de un ensayo controlado cuando hayan adquirido un nivel adecuado de habilidad en la nueva técnica y no a partir del primer paciente. Además, es frecuente que los cirujanos introduzcan modificaciones menores a medida que utilizan un procedimiento, lo que hace difícil estandarizar las intervenciones dentro del proceso de realización del ensayo controlado. También es posible que dichas modificaciones afecten a los resultados de las

intervenciones. Por otra parte, la comparación de intervenciones quirúrgicas con otras no quirúrgicas, especialmente en el caso de condiciones que amenazan la vida, puede llevar a los pacientes a rechazar su participación en los estudios y a buscar la intervención que perciben como superior en ámbitos ajenos a los ensayos. Finalmente, la evaluación ciega de los desenlaces, tanto por miembros del equipo de investigadores como por los pacientes, plantea desafíos especiales para la evaluación de procedimientos quirúrgicos.

Todos estos desafíos pueden explicar que se hayan realizado muy pocos ensayos controlados aleatorios en la evaluación de la cirugía de citorreducción asociada a quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. Si ello es así, ¿cómo explicar que haya al menos 13 ensayos controlados en carcinomatosis por cáncer gástrico, mientras hay tan pocos en las otras condiciones?

Una posible explicación es que la carcinomatosis peritoneal se manifieste más frecuentemente en este tumor que en los otros. Si bien esto puede ser cierto para patologías como el pseudomixoma peritoneal o el mesotelioma, es menos aceptable para el caso del carcinoma de colon y recto o de ovario, que no son patologías tan raras. De hecho, en este momento se está realizando un ensayo controlado aleatorio y multicéntrico por parte de SITILO (Società Italiana di Terapie Integrate Locoregionali), que evaluará la efectividad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal en pacientes con cáncer avanzado de ovario<sup>9</sup>, pero el ensayo está presentando serias dificultades en la reclusión de las pacientes. Debería ser factible realizar ensayos controlados para evaluar la efectividad y la seguridad de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal en pacientes con los tipos más frecuentes de carcinomatosis peritoneal.

Para superar, en la medida de lo posible, un conjunto tan numeroso, importante y variado de dificultades y limitaciones, el presente trabajo ha seguido la metodología habitual en este tipo de revisiones de conjunto: búsqueda exhaustiva de todas las revisiones sistemáticas, así como de los ensayos clínicos, de otros estudios controlados y de series de casos publicados con posterioridad a las mismas; selección de los documentos a partir de unos criterios de elegibilidad previamente establecidos; síntesis cualitativa; redacción consensuada de las conclusiones y de la clasificación final de la evidencia.

Pese a ello, la heterogeneidad clínica y en especial la baja calidad de los estudios, llevan a concluir que no hay evidencias suficientemente sólidas que demuestren una mayor eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal, asociada o no a la hipertermia, para el tratamiento

de los diversos tipos de carcinomatosis peritoneales. Quizás la excepción sea la carcinomatosis por cáncer gástrico, en la que una evidencia de calidad superior muestra que la supervivencia de estos pacientes es significativamente superior a la observada con el manejo sin citorreducción y quimioterapia intraperitoneal.

Finalmente, quizá sea útil mencionar que tres evaluaciones similares a ésta, conducidas de manera independiente por agencias sanitarias en Inglaterra (NICE), en Canadá y en Cataluña, han llegado a conclusiones similares<sup>10-12</sup>. Debido a las limitaciones en la evidencia, dichas evaluaciones recomiendan emplear esta intervención en pacientes seleccionados, intervenidos en centros especializados que cuenten con la experiencia necesaria y, a ser posible, en el contexto de nuevas investigaciones conducidas de manera rigurosa. Los médicos que deseen emplear el procedimiento deben asegurarse de que los pacientes entienden la incertidumbre existente respecto a la efectividad y la seguridad del procedimiento.



# 13. Conclusiones

## 13.1. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal

La evidencia disponible respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia para la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal demuestra que la supervivencia de estos pacientes es superior a la observada con el manejo sin citorreducción y quimioterapia intraperitoneal, aunque debe tenerse en cuenta que este procedimiento se asocia con un riesgo elevado de muerte y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) que afectan a más de una cuarta parte de los sujetos intervenidos. Los casos en los que se logra una citorreducción quirúrgica completa muestran mejores resultados, aproximadamente el doble, que para el conjunto de los pacientes. La eficacia de este tratamiento en esta indicación no puede considerarse definitivamente establecida pues sólo existe un ensayo clínico controlado de pocos pacientes, con criterios de inclusión heterogéneos y sin datos sobre calidad de vida. No hay evidencia sólida para aplicar rutinariamente ninguno de estos tratamientos por separado (cirugía citorreductora o quimioterapia intraperitoneal [EPIC] o quimioterapia intraperitoneal más hipertermia [HIPEC]).

## 13.2. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario

No hay evidencias suficientemente sólidas que demuestren la eficacia de la cirugía de citorreducción con HIPEC para la carcinomatosis peritoneal de origen ovárico, pues no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado. Los casos en los que se logra una citorreducción quirúrgica completa muestran mejores resultados de supervivencia, aunque el procedimiento se asocia con un riesgo elevado de muerte y de complicaciones mayores que afectan hasta al 40% de las mujeres intervenidas. Los datos sobre calidad de vida son poco valorables. Debería realizarse al menos un ensayo clínico controlado suficientemente amplio para resolver las incertidumbres existentes.

### 13.3. Pseudomixoma peritoneal

No hay evidencias suficientemente sólidas que demuestren la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia para el tratamiento del pseudomixoma peritoneal, pues no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado (es difícil de realizar debido a la baja incidencia de la enfermedad). La supervivencia de los pacientes con pseudomixoma peritoneal sometidos a este procedimiento es sensiblemente superior a la de los observados en pacientes con carcinomatosis de otros orígenes neoplásicos, aunque el riesgo de muerte y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) es más elevado que en el resto de localizaciones. Existen escasos datos disponibles sobre la calidad de vida de estos pacientes.

### 13.4. Mesotelioma peritoneal maligno

No hay evidencias suficientemente sólidas sobre la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia para el tratamiento del mesotelioma peritoneal maligno, pues no se ha realizado ningún ensayo clínico controlado, debido en parte a la baja incidencia de la enfermedad. La supervivencia de los pacientes con mesotelioma peritoneal sometidos a este procedimiento es sensiblemente superior a la de los pacientes con carcinomatosis de otros orígenes neoplásicos, aunque el riesgo de muerte y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) es igualmente elevado.

### 13.5. Carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcoma abdominal

La evidencia disponible sobre la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia para la carcinomatosis por sarcomatosis peritoneal no demuestra diferencias significativas con respecto a la cirugía sola, aunque está basada en un único ensayo clínico controlado de pocos pacientes. La supervivencia de los pacientes con sarcomatosis peritoneal sometidos a este procedimiento es sensiblemente superior a la observada en pacientes con carcinomatosis de otros orígenes neoplásicos, aunque el riesgo de muerte y de complicaciones mayores (quirúrgicas o médicas) es igualmente elevado.

## 13.6. Carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer gástrico

La evidencia disponible respecto a la eficacia de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia para la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico muestra que la supervivencia de estos pacientes es significativamente superior a la observada con el manejo sin citorreducción y quimioterapia intraperitoneal. Esta misma evidencia sugiere que no hay diferencias en el riesgo de muerte perioperatoria ni de algunas complicaciones quirúrgicas perioperatorias, pero también que el uso de la quimioterapia intraperitoneal se asocia con una mayor frecuencia de abscesos intraabdominales y de neutropenia. La eficacia de este tratamiento en esta indicación puede considerarse razonablemente establecida pues solamente existen un buen número de ensayos clínicos de calidad aceptable. No hay evidencia suficiente para aplicar ninguno de estos tratamientos por separado (EPIC o HIPEC).



# 14. Bibliografía

## Referencias de la introducción

1. Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, et al. Peritoneal carcinosis in non-gynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63:364-7.
2. Simpson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol*. 1931;7:423-43.
3. Jacquet P, Jelinek JS, Steves MA, et al. Evaluation of computed tomography in patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer*. 1993;72:1631-6.
4. Targarona EM, Martínez J, Nadal A, et al. Cancer dissemination during laparoscopic surgery. *World J Surg*. 1998;22:55-60.
5. Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoo A, et al. *Cancer Statistics, 2005*. *CA Cancer J Clin*. 2005;55:10-30.
6. Poveda A. Ovarian cancer treatment: what is new. *Int J Gynecol Cancer*. 2003;13:241-50.
7. Minsky BD, Mies C, Rich TA, Recht A, Chaffey JT. Potentially curative surgery of coloncancer: patterns of failure and survival. *J Clin Oncol*. 1988;6:106-18.
8. Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following potentially curative resection of colonic carcinoma: implications for adjuvant therapy. *Dis Colon Rectum*. 1991;34:723-7.
9. Dawson LE, Russell AH, Tong D, Wisbeck WM. Adenocarcinoma of the sigmoid colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *J Surg Oncol*. 1983;22:95-9.
10. Tong D, Russell AH, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE, et al. Adenocarcinoma of the cecum: natural history and clinical patterns of recurrence following radical surgery. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:357-60.
11. Russell AH, Tong D, Dawson LE, Wisbeck WM, Griffin TW, Laramore GE, et al. Adenocarcinoma of the retroperitoneal ascending and descending colon: sites of initial dissemination and clinical patterns of recurrence following surgery alone. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 1983;9:361-5.
12. De Bree E, Witkamp A, Zoetmuler FA. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. Review article. *J Surg Oncol*. 2002;79:46-61.
13. Okajima K, Yamada S. Surgical treatment of far-advanced gastric cancer. *Jpn J Cancer Clin*. 1986;32:1203-9.

14. Sugarbaker PH, Yonemura Y. Clinical pathway for the management of resectable gastric cancer with peritoneal seeding: best palliation with a ray of hope for cure. *Oncology*. 2000;58:96-107.
15. Boku T, Nakane Y, Minoura T, Takada H, Yamamura M, Hioki K, Yamamoto M. Prognostic significance of serosal invasion and free intraperitoneal cancer cells in gastric cancer. *Br J Surg*. 1990;77:436-9.
16. Price B. Analysis of current trends in the United States of mesothelioma incidence. *Am J Epidemiol*. 1997;45:211-8.
17. Moran BJ, Cecil TD. The etiology, clinical presentation, and management of pseudomyxoma peritonei. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:585-603.
18. Barrios P, Dexeus D, Camacho L, Losa F, Ramos I, Bachs E. Secondary ovarian tumors: pseudomyxoma peritonei and primary peritoneal carcinoma. *J Gyn Oncol*. 2004;9:168-88.
19. Bilimoria MM, Holtz DJ, Mirza NQ, Feig BW, Pisters PW, Patel S, et al. Tumor volume as a prognostic factor for sarcomatosis. *Cancer*. 2002; 94(9):2441-6.
20. Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in nongynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer*. 1989;63:364-7.
21. Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, et al. Peritoneal carcinosis from nongynecologic malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicenter prospective study. *Cancer*. 2000; 88:358-63.
22. Folprecht G, Kohne CH, Lutz MP. Systemic chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Cancer Treat Res*. 2007;134:425-40.
23. Willet CG, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch CE. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Surgery*. 1984; 200(6):685-90.
24. Dubè P, Lasser PH, Elias D. Traitement de la carcinose peritoneale d'origine colorectal. *J Chir Paris*. 1997;134:233-6.
25. Comella P, Massidda B, Filippelli G, Palmeri S, Natale D, Farris A, et al. Oxaliplatin plus high dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (OXAFUFU) versus irinotecan plus high-dose folinic acid and 5-fluorouracil i.v. bolus (IRIFUFU) in patients with metastatic colorectal carcinoma: a Southern Italy Cooperative Oncology Group phase III trial. *Ann Oncol*. 2005;16:878-86.
26. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, James RD, Karasek P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer: a multicentre randomized trial. *Lancet*. 2000;355:1041-7.

27. De Gramont A, Figer A, Seymour M, Homerin M, Hmissi A, Cassidy J, et al. Leucovorin and fluorouracil with or without oxaliplatin as first-line treatment in advanced colorectal cancer. *J Clin Oncol.* 2000; 18:2938-47.
28. Tournigand C, Andre T, Achille E, Lledo G, Flesh M, Mery-Mignard D, et al. FOLFIRI followed by FOLFOX6 or the reverse sequence in advanced colorectal cancer: a randomized GERCOR study. *J Clin Oncol.* 2004;22:229-37.
29. Hurwitz H, Fehrenbacher L, Novotny W. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer. *N Engl J Med.* 2004;350:2335-42.
30. Jaquet P, Elias D, Sugarbaker PH. Tumor implantation in cicatrization sites following surgery for digestive cancer. *J Chir Paris.* 1996;133:175-82.
31. Weiss I. Metastatic inefficiency. *Adv Cancer Res.* 1990;54:159-211.
32. Yonemura Y, Nojima N, Kawamura T, Kim BS, Fujita H, Nosaki S, et al. Mechanisms of formation of peritoneal dissemination. En Yonamura Y, (ed). *Peritoneal dissemination. Molecular mechanisms and the latest therapy.* Kanazawa: Maeda Shoten Co. Ltd; 1998.
33. Sugarbaker PH. Intraperitoneal chemotherapy for treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Dis Colon Rectum.* 1994;37:S115-S122.
34. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, et al. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:509-14.
35. Glehen O, Gilly FN. Peritoneal carcinomatosis from digestive tract cancer: new management by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemohyperthermia. *Lancet Oncol.* 2004;5:209-28.
36. Jacquet P, Sugarbaker PH. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat Res.* 1996;82:359-74.
37. Glehen O, Gilly FN. Quantitative prognostic indicators of peritoneal surface malignancy: carcinomatosis, sarcomatosis and peritoneal mesothelioma. *Surg Oncol Clin N Am.* 2003;12:649-71.
38. Kober F, Heiss A. Diffuse and gross peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal hypertemic chemoperfusion. En: Sugarbaker PH (ed). *Peritoneal carcinosis: principles of management.* Boston: Kluwer Academic publishers; 1996:211-9.
39. Elias D, Laurent S, Antoun S, et al. Pseudomyxoma peritonei treated with complete resection and immediate intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol. Clin Biol.* 2003;27:407-12.

40. Sugarbaker PH. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.* 2006;7:69-76.
41. Glehen O, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, De Simone M, Barone R, 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. Esquivel J, Sticca R, Sugarbaker PH, et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in management of peritoneal surface malignancies of colonic origin: a consensus statement. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:128-33.
43. Miner TJ, Shia J, Jaques DP, et al. Long-term survival following treatment of pseudomyxoma peritonei: analysis of surgical therapy. *Ann Surg.* 2005;241:300-8.
44. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antinini N, Zoetmuler FA. Survival analysis of pseudomyxoma peritonei patients treated by cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg.* 2007; 245:104-9.
45. Sugarbaker PH. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy as a curative approach to pseudomyxoma peritonei syndrome. *Eur J Surg Oncol.* 2001;27:239-43.
46. Elias D, Delperro JR, 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.
47. Sugarbaker PH. Perinectomy procedures. *Ann Surg.* 1995;221:29-42.
48. González-Moreno S, Sugarbaker PH. Right hemicolectomy does not confer a survival advantage in patients with mucinous carcinoma of appendix and peritoneal seeding. *Br J Surg.* Mar 2004;91(3):304-11.
49. Barrios P, Mas J, Fernández-Trigo V, Arias JC, González JA. Técnicas de peritonectomías en la citorreducción "óptima" del cáncer epitelial avanzado de ovario. *Perspectives in Surgery.* Ed. española 2003.
50. Gilly FN. Rationale for peritonectomy and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Peritoneal surface malignancy.* Basingstoke; 2002.
51. Elias D, Detroz B, Debaene B, Damia E, Leclercq B, Rougier P, Lasser P. Treatment of peritoneal carcinomatosis by intraperitoneal chemohyperthermia: reliable and unreliable concepts. *Hepatogastroenterology.* 1994;41:207-13.
52. Elias D, Ouellet JF. Intraperitoneal chemohyperthermia: rationale, technique, indications, and results. *Surg Oncol Clin N Am.* 2001;10:915-33.

53. Van de Vaart PJ, van der Vange N, Zoetmulder FA, van Goethem AR, van Tellingen O, tenBokkel Huinink WW, et al. Intraperitoneal cisplatin with regional hyperthermia in advanced ovarian cancer: pharmacokinetics and cisplatin-DNA adduct formation in patients and ovarian cancer cell lines. *Eur J Cancer*. 1998;34:148-54.
54. Van Ruth S, Verwaal VJ, Hart AA, van Slooten GW, Zoetmulder FA. Heat penetration in locally applied hyperthermia in the abdomen during intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Anticancer Res*. 2003;23:1501-8.
55. Dudar TE, Jain RK. Differential response of normal and tumor microcirculation to hyperthermia. *Cancer Res*. 1984;44:605-12.
56. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Kanayama H, Osaki Y. Treatment of implanted peritoneal cancer in rats by continuous hyperthermic peritoneal perfusion in combination with an anticancer drug. *Cancer Res*. 1984;44:1840-2.
57. Antoun S, Meshaka P, Soltani D, Blot F, Ducreux M, Lasser P, et al. Complications and tolerance of heated intraperitoneal chemotherapy and cytoreductive surgery for peritoneal carcinomatosis: results of a phase I-II study of peritoneal carcinomatosis from different sources. *Bull Cancer*. 2000;87:665-70.
58. Stuart OA, Stephens AD, Welch L, Sugarbaker PH. Safety monitoring of the coliseum technique for heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy with mitomycin C. *Ann Surg Oncol*. 2002;9:186-91.
59. González-Bayón L, González-Moreno S, Ortega-Pérez G. Safety considerations for operating room personnel during hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy perfusion. *EJSO*. 2006; 32:619-24.
60. Sarnaik AA, Sussman JJ, Ahmad SA, Lowy AM. Technology of intraperitoneal chemotherapy administration: a survey of technique with a review of morbidity and mortality. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:849-63.
61. Butterworth SA, Panton ON, Klaassen DJ, Shah A, Mand McGregor GI. Morbidity and mortality associated with peritoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Am J Surg*. 2002;183:529-32.
62. Smeenk R, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: report of 103 procedures. *EJSO*. (En prensa.)
63. Stephens AD, Alderman R, Chang D, Edwards GD, Esquivel J, Sebbag G, et al. Morbidity and mortality analysis of 200 treatments with cytoreductive surgery and hyperthermic intraoperative intraperitoneal chemotherapy using coliseum technique. *Ann Surg Oncol*. 1999;6:790-96.
64. Elias DM, Pocad M. Treatment and prevention of peritoneal carcinosis from colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2003;12:543-59.

65. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Rusell GM, Fleming RA, Shen P, et al. Long term survivorship and quality of life after cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2003;10:155-62.
66. McQuellon RP, Loggie BW, Fleming RA, et al. Quality of life after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy (IPHC) for peritoneal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol*. 2001;27:65-73.
67. Alexander HR, Mavroukakis SM, Libutti SK, et al. Impact of tumour resection and intraperitoneal chemotherapy on health related quality of life in patients with peritoneal surface malignancies. En: *Proceedings of 57th Annual Society of Surgical Oncology Cancer Symposium*. 2004. Filadelfia: Lippincott, Williams and Wilkins.
68. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G, Pocard M, Estphan G, Elias D. Coûts et financement de la chimiohyperthermie intrapéritonéale (CHIP) associée à une chirurgie d'exérèse. *Ann Chir*. 2005;130: 553-61.
69. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, Classe JM. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value in Health* 2008;11(3):347-53.
70. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):153-8.
71. González-Moreno S. Peritoneal surface oncology: A progress report. *EJSO*. 2006;32:593-6.
72. Glehen O. Deuxième journée nationale du traitement des carcinomes péritonéales par chirurgie et chimiothérapie intrapéritonéale. Paris, Mayo 2008.
73. Verwaal VJ, Smeenk R, Zoetmulder FAN, et al. Learning curve of cytoreduction and hyperthermic intra peritoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis of colorectal origin and pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:46.

## Referencias de la metodología

1. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol*. 2006;24:4011-9.
2. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol*. 2007;18:1943-50.

3. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2007; 14:484-92.
4. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. 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.
5. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and metaanalysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2702-13.
6. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Proposed Evaluation Tools for COMPUS. Disponible en: [http://cadth.ca/media/pdf/COMPUS\\_Evaluation\\_Methodology\\_draft\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/COMPUS_Evaluation_Methodology_draft_e.pdf) [Fecha de consulta: 29 de julio de 2008].
7. Oxman AD, Schünemann HJ, Fretheim A. Improving the use of research evidence in guideline development: 8. Synthesis and presentation of evidence. *Health Res Policy Syst.* 2006;4:20.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (April 2007). The guidelines manual. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence. Disponible en: [www.nice.org.uk](http://www.nice.org.uk) [Fecha de consulta: 28 de julio de 2008].
9. Harbour RT, Editor (2008). SIGN 50. A Guidelines developer's handbook. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf> [Fecha de consulta: 28 de julio de 2008].

## Referencias de estudios mixtos no incluidos en otras secciones

1. Elias D, Goere D, Blot F, et al. Optimization of hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with oxaliplatin plus irinotecan at 43 degrees C after complete cytoreductive surgery: Mortality and morbidity in 106 consecutive patients. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(6):1818-24.
2. Gómez Portilla A, Barrios P, Rufian S, et al. Management of peritoneal surface malignancy with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32(6):628-31.
3. Kusamura S, Baratti D, Antonucci A, et al. Incidence of postoperative pancreatic fistula and hyperamylasemia after cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(12):3443-52.

4. Kusamura S, Baratti D, Younan R, et al. Impact of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy on systemic toxicity. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(9):2550-8.
5. Kusamura S, Younan R, Baratti D, et al. Cytoreductive surgery followed by intraperitoneal hyperthermic perfusion: Analysis of morbidity and mortality in 209 peritoneal surface malignancies treated with closed abdomen technique. *Cancer.* 2006;106(5):1144-53.
6. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, et al. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(3):1105-13.
7. McQuellon RP, Russell GB, Shen P, Stewart IV JH, Saunders W, Levine EA. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol.* 2008;15(1):125-33.
8. Schmidt U, Dahlke MH, Klempnauer J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(1):53-8.
9. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, Knutsen A. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13(12):1627-32.
10. Yan TD, Zappa L, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Perioperative outcomes of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for non-appendiceal peritoneal carcinomatosis from a prospective database. *J Surg Oncol.* 2007;96(2):102-12.
11. Younan R, Kusamura S, Baratti D, et al. Bowel complications in 203 cases of peritoneal surface malignancies treated with peritonectomy and closed-technique intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2005;12(11):910-8.

## Referencias de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer colorrectal

1. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4011-9.

2. Da Silva RG, Sugarbaker PH. Analysis of prognostic factors in seventy patients having a complete cytoreduction plus perioperative intraperitoneal chemotherapy for carcinomatosis from colorectal cancer. *J Am Coll Surg.* 2006;203:878-86.
3. Yan TD, Chu F, Links M, Kam PC, Glenn D, Morris DL. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma: non-mucinous tumour associated with an improved survival. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:1119-24.
4. Gilly FN; International Registry of Colorectal Carcinomatosis. Phase II studies: International registry of colorectal carcinomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:648-54.
5. Bijelic L, Yan TD, Sugarbaker PH. Failure analysis of recurrent disease following complete cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2281-8.
6. Mura G, Framarini M, Vagliasindi A, Cavaliere D, Tauceri F, Solfrini G, et al. Preliminary experience with hyperthermic intraperitoneal chemo-perfusion with oxaliplatin for the treatment of peritoneal carcinomatosis due to colorectal carcinoma. *Chir Ital.* 2007;59:217-23.
7. Zanon C, Bortolini M, Chiappino I, Simone P, Bruno F, Gaglia P, et al. Cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia for the treatment of advanced colon cancer. *World J Surg.* 2006;30:2025-32.
8. Elias D, Matsuhisa T, Sideris L, Liberale G, Drouard-Troalen L, Raynard B, et al. Heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin plus irinotecan after complete resection of peritoneal carcinomatosis: pharmacokinetics, tissue distribution and tolerance. *Ann Oncol.* 2004;15:1558-65.
9. Cavaliere F, Valle M, De Simone M, Deraco M, Rossi CR, Di Filippo F, et al. 120 peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer treated with peritonectomy and intraabdominal chemohyperthermia: a SITILO multicentric study. *In Vivo.* 2006;20:747-50.
10. Elias D, Benizri E, Di Pietrantonio D, Menegon P, Malka D, Raynard B. Comparison of two kinds of intraperitoneal chemotherapy following complete cytoreductive surgery of colorectal peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:509-14.
11. Kianmanesh R, Scaringi S, Sabate JM, Castel B, Pons-Kerjean N, Coffin B, et al. Iterative cytoreductive surgery associated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin with or without liver metastasis. *Ann Surg.* 2007;245:597-603.

12. Piso P, Dahlke MH, Ghali N, Iesalnieks I, Loss M, Popp F, et al. Multimodality treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: first results of a new German centre for peritoneal surface malignancies. *Int J Colorectal Dis.* 2007;22:1295-300.
13. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health.* 2008;11:347-53.
14. Glehen O, Cotte E, Lifante JC, Arvieux C, Moles N, Brigand C, et al. Peritoneal carcinomatosis in digestive cancers: cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia. The experience in Centre Hospitalier et Universitaire Lyon Sud (CHLS). *Acta Chir Belg.* 2006;106:285-90.
15. Roviello F, Marrelli D, Neri A, Cerretani D, de Manzoni G, Pedrazzani C, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemoperfusion (IHCP): postoperative outcome and risk factors for morbidity. *World J Surg.* 2006;30:2033-40.
16. Levine E, Stewart I, Russell G, Geisinger K, Loggie B, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: Experience with 501 Procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;5:943-53.
17. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V, Morris DL. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy-a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2270-80.
18. Ceelen WP, Peeters M, Houtmeyers P, Breusegem C, De Somer F, Pattyn P. Safety and efficacy of hyperthermic intraperitoneal chemoperfusion with high-dose oxaliplatin in patients with peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:535-41.
19. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:754-63.
20. Van Leeuwen B, Graf W, Pahlman L, Mahteme H. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2008;3:745-53.
21. 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.

## Referencias de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer de ovario

1. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:1943-50.
2. Helm CW, Randall-Whitis L, Martin RS 3rd, Metzinger DS, Gordinier ME, Parker LP, Edwards RP. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in conjunction with surgery for the treatment of recurrent ovarian carcinoma. *Gynecol Oncol.* 2007;105:90-6.
3. De Bree E, Rosing H, Filis D, Romanos J, Melissourgaki M, Daskalakis M, et al. Cytoreductive surgery and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with paclitaxel: a clinical and pharmacokinetic study. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:1183-92.
4. Markman M. Intraperitoneal chemotherapy as primary treatment of advanced ovarian cancer: Efficacy, toxicity, and future directions. *Re Recent Clin Trials.* 2007;2(3):169-73.
5. Bae JH, Lee JM, Ryu KS, Lee YS, Park YG, Hur SY, et al. Treatment of ovarian cancer with paclitaxel or carboplatin based intraperitoneal hyperthermic chemotherapy during secondary surgery. *Gynecol Oncol.* 2007;106:193-200.
6. Gori J, Castaño R, Toziano M, Häbich D, Staringer J, De Quirós DG, Felci N. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy in ovarian cancer. *Int J Gynecol Cancer.* 2005 Mar-Apr;15(2):233-9.
7. Zivanovic O, Barakat RR, Sabbatini PJ, Brown CL, Konner JA, Aghajanian CA, et al. Prognostic factors for patients with stage IV epithelial ovarian cancer receiving intraperitoneal chemotherapy after second-look assessment: results of long-term follow-up. *Cancer.* 2008;112:2690-7.
8. Cotte E, Glehen O, Mohamed F, Lamy F, Falandry C, Golfier F, Gilly FN. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemo-hyperthermia for chemo-resistant and recurrent advanced epithelial ovarian cancer: prospective study of 81 patients. *World J Surg.* 2007;31:1813-20.
9. Di Giorgio A, Naticchioni E, Biacchi D, Sibio S, Accarpio F, Rocco M, et al. Cytoreductive surgery (peritonectomy procedures) combined with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of diffuse peritoneal carcinomatosis from ovarian cancer. *Cancer.* 2008;113:315-25.

10. Levine E, Stewart I, Russell G, Geisinger K, Loggie B, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;5:943-53.
11. Armstrong DK, Bundy BN, Alberts DS, et al. Intraperitoneal cisplatin and paclitaxel in ovarian cancer. *N Engl J Med.* 2006;354:34-43.

## Referencias de pseudomixoma peritoneal

1. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:484-92.
2. Deraco M, Gronchi A, Mazzaferro V, Inglese MG, Pennacchioli E, Kusamura S, et al. Feasibility of peritonectomy associated with intraperitoneal hyperthermic perfusion in patients with pseudomyxoma peritonei. *Tumori.* 2002;88:370-5.
3. Deraco M, Kusamura S, Gronchi A. Cytoreductive surgery (peritonectomy) and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: an innovative and effective approach to the treatment of pseudomyxoma peritonei. *Tumori.* 2003;89:54-5.
4. Smeenk RM, Verwaal VJ, Zoetmulder FA. Toxicity and mortality of cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in pseudomyxoma peritonei: a report of 103 procedures. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:186-90.
5. Yan T, Links M, Xu Z, Kam P, Glenn D, Morris D. Cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei from appendiceal mucinous neoplasms. *Br J Surg.* 2006;10:1270-6.
6. Smeenk RM, Verwaal VJ, Antonini N, Zoetmulder FAN. Progression of pseudomyxoma peritonei after combined modality treatment: Management and outcome. *Ann Surg Oncol.* 2007;14(2):493-9.
7. Hsu KH, Chou CY, Chang YC. Intraperitoneal hyperthermia in the management of pseudomyxoma peritonei. *Hepatogastroenterology.* 2007;54:47-52.
8. De Simone M, Vaira M, Caponi A, Ciaccio B, Fiorentini G, Turrisi G, et al. Ten years experience in the treatment of pseudomyxoma peritonei by cytoreduction, peritonectomy and semi-closed hyperthermic antitlastic peritoneal perfusion. *In Vivo.* 2006;20:725-7.

9. Deraco M, Kusamura S, Laterza B, Favaro M, Fumagalli L, Costanzo P, Baratti D. Cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) in the treatment of pseudomyxoma peritonei: ten years experience in a single center. *In Vivo*. 2006;20:773-6.
10. Murphy EM, Sexton R, Moran BJ. Early results of surgery in 123 patients with pseudomyxoma peritonei from a perforated appendiceal neoplasm. *Dis Colon Rectum*. 2007;50:37-42.
11. 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(8):2289-99.
12. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Langer M, Andreola S, Favaro M, et al. Pseudomyxoma peritonei: clinical pathological and biological prognostic factors in patients treated with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol*. 2008;15:526-34.
13. Jess P, Iversen LH, Nielsen MB, Hansen F, Laurberg S, Rasmussen PC. Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study. *Dis Colon Rectum*. 2008;51:868-74.
14. Hadi R, Saunders V, Utkina O, Clingan P, Kam P, Links M, Morris DL. Review of patients with peritoneal malignancy treated with peritonectomy and heated intraperitoneal chemotherapy. *ANZ J Surg*. 2006;76:156-61.
15. Gómez Portilla, A. Carcinomatosis peritoneal. Diez años de aplicación de un nuevo tratamiento triple combinado. *Cir Esp*. 2007 Dec; 82(6):346-51.
16. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V, Morris DL. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol*. 2007;14:2270-80.
17. Levine E, Stewart I, Russell G, Geisinger K, Loggie B, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg*. 2007;5:943-953.
18. Gusani NJ, Cho SW, Colovos C, Seo S, Franko J, Richard SD, et al. Aggressive surgical management of peritoneal carcinomatosis with low mortality in a high-volume tertiary cancer center. *Ann Surg Oncol*. 2008;15:754-63.
19. Van Leeuwen B, Graf W, Pahlman L, Mahteme H. Swedish experience with peritonectomy and HIPEC. HIPEC in peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol*. 2008;3:745-53.

## Referencias de mesotelioma peritoneal maligno

1. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. 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.
2. Deraco M, Nonaka D, Baratti D, Casali P, Rosai J, Younan R, et al. Prognostic analysis of clinicopathologic factors in 49 patients with diffuse malignant peritoneal mesothelioma treated with cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:229-37.
3. Yan TD, Edwards G, Alderman R, Marquardt CE, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality assessment of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma: a prospective study of 70 consecutive cases. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:515-25.
4. Yan TD, Brun EA, Cerruto CA, Haveric N, Chang D, Sugarbaker PH. Prognostic indicators for patients undergoing cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:41-9.
5. Sugarbaker PH, Yan TD, Stuart OA, Yoo D. Comprehensive management of diffuse malignant peritoneal mesothelioma. *Eur J Surg Oncol.* 2006;32:686-91.
6. Brigand C, Monneuse O, Mohamed F, Sayag-Beaujard AC, Isaac S, Gilly FN, Glehen O. Peritoneal mesothelioma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy: results of a prospective study. *Ann Surg Oncol.* 2006 Mar;13(3):405-12.
7. Baratti D, Kusamura S, Nonaka D, Oliva GD, Laterza B, Deraco M. Multicystic and well-differentiated papillary peritoneal mesothelioma treated by surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC). *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2790-7.
8. Harrison L, Bryan M, Pliner L, Saunders T. Phase I trial of pegylated liposomal doxorubicin with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients undergoing cytoreduction for advanced intraabdominal malignancy. *Ann Surg Oncol.* 2008;5:1407-1413.
9. Deraco M, De Simone M, Rossi CR, Cavaliere F, Di Filippo F, Scuderi S, et al. An Italian Multicentric Phase II study on peritonectomy and intra peritoneal hyperthermic perfusion (IPHP) to treat patients with peritoneal mesothelioma. *J Exp Clin Cancer Res.* 2003;22:41-5.

10. Elias D, Bedard V, Bouzid T, Duvillard P, Kohneh-Sharhi N, Raynard B, Goere D. Malignant peritoneal mesothelioma: treatment with maximal cytoreductive surgery plus intraperitoneal chemotherapy. *Gastroenterol Clin Biol.* 2007;31:784-8.
11. Levine E, Stewart I, Russell G, Geisinger K, Loggie B, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;5:943-53.
12. Yan TD, Links M, Fransi S, Jacques T, Black D, Saunders V, Morris DL. Learning curve for cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal surface malignancy: a journey to becoming a Nationally Funded Peritonectomy Center. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2270-80.

## Referencias de carcinomatosis peritoneal secundaria a sarcoma abdominal

1. Berthet B, Sugarbaker PH. The role of intraperitoneal chemotherapy after curative excision of primary abdominopelvic sarcoma. *Ann Chir.* 1998;52:607-11.
2. Kusamura S, Raspagliesi F, Baratti D, Gronchi A, Casali P, Deraco M. Uterine sarcoma treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic perfusion: A feasibility study. *J Chemother.* 2004; Suppl 5:19-22.
3. Berthet B, Sugarbaker TA, Chang D, Sugarbaker PH. Quantitative methodologies for selection of patients with recurrent abdominopelvic sarcoma for treatment. *Eur J Cancer.* 1999 Mar;35(3):413-9.
4. Rossi CR, Deraco M, De Simone M, Mocellin S, Pilati P, Foletto M, et al. Hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy after cytoreductive surgery for the treatment of abdominal sarcomatosis: clinical outcome and prognostic factors in 60 consecutive patients. *Cancer.* 2004;100:1943-50.
5. Bonvalot S, Cavalcanti A, Le Péchoux C, Terrier P, Vanel D, Blay JY, et al. Randomized trial of cytoreduction followed by intraperitoneal chemotherapy versus cytoreduction alone in patients with peritoneal sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31:917-23.
6. Lim SJ, Cormier JN, Feig BW, Mansfield PF, Benjamin RS, Griffin JR, et al. Toxicity and outcomes associated with surgical cytoreduction and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) for patients with sarcomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2309-18.

7. Levine E, Stewart I, Russell G, Geisinger K, Loggie B, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;5:943-53.

## Referencias de carcinomatosis peritoneal secundaria a cáncer gástrico

1. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and metaanalysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2702-13.
2. Xue S, Hu M. Catheter-related complications in postoperative intraperitoneal chemotherapy for gastric cancer. *Chin J Cancer Res.* 2007;3:222-6.
3. Cheong JH, Shen JY, Song CS, Hyung WJ, Shen JG, Choi SH, Noh SH. Early postoperative intraperitoneal chemotherapy following cytoreductive surgery in patients with very advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:61-8.
4. Scaringi S, Kianmanesh R, Sabate JM, Facchiano E, Jouet P, Coffin B, et al. Advanced gastric cancer with or without peritoneal carcinomatosis treated with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: A single western center experience. *Eur J Surg Oncol* (2008). DOI:10.1016/j.ejso.2007.12.003.
5. Levine E, Stewart I, Russell G, Geisinger K, Loggie B, Shen P. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: experience with 501 procedures. *J Am Coll Surg.* 2007;5:943-53.
6. Glehen O, Cotte E, Lifante JC, Arvieux C, Moles N, Brigand C, et al. Peritoneal carcinomatosis in digestive cancers: cytoreductive surgery combined with intraperitoneal chemohyperthermia. The experience in Centre Hospitalier et Universitaire Lyon Sud (CHLS). *Acta Chir Belg.* 2006;106:285-90.

## Referencias de la discusión

1. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. Systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal carcinoma. *J Clin Oncol.* 2006;24:4011-9.

2. Bijelic L, Jonson A, Sugarbaker PH. Systematic review of cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis in primary and recurrent ovarian cancer. *Ann Oncol.* 2007;18:1943-1950.
3. Yan TD, Black D, Savady R, Sugarbaker PH. A systematic review on the efficacy of cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy for pseudomyxoma peritonei. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:484-92.
4. Yan TD, Welch L, Black D, Sugarbaker PH. 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.
5. Yan TD, Black D, Sugarbaker PH, Zhu J, Yonemura Y, Petrou G, Morris DL. A systematic review and metaanalysis of the randomized controlled trials on adjuvant intraperitoneal chemotherapy for resectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:2702-13.
6. Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment. Proposed Evaluation Tools for COMPUS. Disponible en: [http://cadth.ca/media/pdf/COMPUS\\_Evaluation\\_Methodology\\_draft\\_e.pdf](http://cadth.ca/media/pdf/COMPUS_Evaluation_Methodology_draft_e.pdf) [Fecha de consulta: 29 de julio de 2008].
7. McCulloch P, Taylor I, Sasako M, Lovett B, Griffin D. Randomized trials in surgery: problems and possible solutions. *BMJ.* 2002;324:1448-51.
8. Brown MB. Control groups appropriate for surgical interventions: ethical and practical issues. *Gastroenterology.* 2004;126:S164-S168.
9. Raspagliesi F, Kusamura S, Campos Torres JC, et al. Cytoreduction combined with intraperitoneal hyperthermic perfusion chemotherapy in advanced/recurrent ovarian cancer patients: The experience of National Cancer Institute of Milan. *EJSO.* 2006;32:671-5.
10. National Institute For Clinical Excellence. Interventional Procedures Programme. Interventional procedures overview of complete cytoreduction and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (Sugarbaker technique) in patients with peritoneal carcinomatosis. 2004.
11. Comité de l'évolution des pratiques en oncologie (CÉPO). Guide sur le traitement de la carcinomatose péritonéale par cytoréduction chirurgicale et chimiothérapie hyperthermique intrapéritonéale peropératoire. Québec; 2006.
12. Pons JMV. Cirurgia citoreductora en la carcinomatosi peritoneal. Necessitats i oportunitats de realització en un hospital de tercer nivell. Barcelona: Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques; Dic 2006.



# 15. Anexos

## Anexo 1. Estrategias de búsqueda de la información

### Búsquedas en MEDLINE (Accedido a través de PubMed)

1. Sugarbaker[tw] OR intraperitoneal chemotherapy[tiab] OR (intraperitoneal[ti] AND therapy[ti]) OR intraperitoneal hypertherm\*[tiab] OR intraperitoneal chemohypertherm\*[tiab] OR chemohypertherm\*[ti] OR (hyperthermic[tiab] AND peritoneal perfusion[tiab]) OR hyperthermic chemoperfusion[tiab] OR Cytoreductive surgery[tiab] OR Peritonectomy[tiab] OR HIPEC[tiab]
2. Colorectal Cancer\* [tw]
3. Ovarian Cancer\* [tw]
4. Pseudomyxoma\* [tw]
5. Mesothelioma\* [tw]
6. Sarcoma\* [tw]
7. Gastric\* [tw]
8. 1 AND (2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7)

### Búsquedas en EMBASE (Accedido a través de Ovid)

1. Sugarbaker.mp. OR intraperitoneal chemotherapy.ti,ab. OR (intraperitoneal.ti. AND therapy.ti.) OR intraperitoneal hypertherm\$.ti,ab. OR intraperitoneal chemohypertherm\$.ti,ab. OR chemohypertherm\$.ti. OR (hyperthermic.ti,ab. AND peritoneal perfusion.ti,ab.) OR hyperthermic chemoperfusion.ti,ab. OR Cytoreductive surgery.ti,ab. OR peritonectomy.ti,ab. OR HIPEC.ti,ab.
2. colorectal.mp. or exp Colorectal Cancer/
3. ovarian.mp. or ovary.mp. or exp Ovary Cancer/
4. exp PERITONEUM PSEUDOMYXOMA/ or pseudomyxoma.mp.
5. exp MESOTHELIOMA/
6. mesothelioma.mp.
7. exp SARCOMA/
8. sarcoma.mp.
9. exp Stomach Cancer/
10. gastric.mp.

11. stomach.mp.
12. 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
13. 1 AND 12

## Búsquedas en CENTRAL (Accedido a través de la Biblioteca Cochrane Plus)

1. Sugarbaker
2. intraperitoneal chemotherapy
3. (intraperitoneal AND therapy)
4. intraperitoneal hypertherm\*
5. intraperitoneal chemohypertherm\*
6. chemohypertherm\*
7. (hyperthermic AND peritoneal perfusion)
8. hyperthermic chemoperfusion
9. Cytoreductive surgery
10. Peritonectomy
11. HIPEC
12. 1 OR 2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8 OR 9 OR 10 OR 11
13. Colorectal Cancer\*
14. Ovarian Cancer\*
15. Pseudomyxoma\*
16. Mesothelioma\*
17. Sarcoma\*
18. gastric\*
19. 13 OR 14 OR 15 OR 16 OR 17 OR 18
20. 12 AND 19

## Anexo 2. Resumen de los resultados de calidad de vida identificados

La calidad de vida es una condición muy importante en todas las patologías, incluyendo el cáncer y la carcinomatosis peritoneal. Se ha prestado un interés especial a los estudios que han evaluado este aspecto en pacientes sometidos a cirugía de citorreducción seguida de quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia. Como se hace evidente en las tablas de resumen de los estudios incluidos para cada tumor, muy pocos estudios han evaluado la calidad de vida. La búsqueda permitió encontrar cinco publicaciones<sup>1-5</sup>, que se describen más detalladamente en los párrafos que siguen. Cuatro de estos estudios no han podido ser incluidos en los capítulos anteriores por referirse a pacientes con tipos muy diversos de CP, sin presentar resultados desglosados para cada tipo de CP.

Schmidt *et al.* midieron la calidad de vida en 20 pacientes que habían sobrevivido una media de 4 años al tratamiento de cirugía e HIPEC (rango 1 a 8 años), pertenecientes a una serie de 67 pacientes con carcinomatosis de diversos orígenes<sup>1</sup>. La Tabla 19 resume las principales características de este estudio. La calidad de vida fue medida usando el instrumento European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30, que presenta una puntuación global de calidad de vida/estado global de salud, más cinco escalas funcionales, tres escalas de síntomas y valoraciones de seis síntomas específicos. Los autores presentan los resultados observados en los 20 pacientes evaluados, comparando estos resultados con los generales de la población noruega de edad similar, publicados por la European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC).

Tuttle *et al.* midieron la calidad de vida antes de la cirugía, y luego cada 4 meses durante 1 año en 35 pacientes con carcinomatosis de diversos orígenes<sup>2</sup>. La Tabla 19 resume las principales características de este estudio. La calidad de vida fue medida usando la Escala de Evaluación Funcional de Terapia del Cáncer - Subescala de Colon (FACT-C). En esta escala una puntuación mayor representa una mayor calidad de vida. Se obtuvieron datos basales en 34 participantes, dado que uno de ellos no cumplimentó la escala de forma completa. La Tabla 20 muestra la evolución en los datos de la calidad de vida en las evaluaciones subsecuentes. Como puede apreciarse, hubo un incremento en el promedio de la puntuación del FACT-C desde un basal de  $90,6 \pm 22,9$  hasta  $109,3 \pm 24,9$  ( $p=0,0371$ ) a los 12 meses. Los autores concluyen que, a pesar de la toxicidad inicial, el tratamiento puede mejorar las puntuaciones de la calidad de vida.

McQuellon *et al.* publicaron dos estudios. Dado que el centro donde se realizaron estos dos estudios y los períodos de tiempo son los mismos, es muy probable que los 36 pacientes con carcinomatosis de origen apendicular referidos en la primera publicación estén incluidos en los 58 casos descritos en el segundo estudio. Desafortunadamente, no es posible excluir de la primera serie los datos de los pacientes que al parecer forman parte de la segunda. Por esta razón, se hace referencia a los dos estudios.

El primero de los estudios, realizado entre 1998 y 2005, incluyó a 96 pacientes con carcinomatosis de origen diverso, principalmente apendicular y colorrectal<sup>3</sup>. Con referencia a la población, llama la atención que en 18 pacientes se consideró que el origen de la carcinomatosis era “misceláneo”. Los pacientes fueron evaluados antes de la cirugía y luego a los 3, 6, 12 y 24 meses empleando cinco escalas diferentes (Tabla A2-1). Las evaluaciones postoperatorias fueron adelantadas mediante cuestionarios enviados por correo. Los autores encontraron diferencias estadísticamente significativas en las diferencias de los promedios (basal vs. 12 meses) de las puntuaciones obtenidas con las escalas FACT-C, CES-D (Tabla A2-2), así como en seis de las ocho subescalas del instrumento SF-36 y en la intensidad del máximo dolor medido con la escala BPI. Por otra parte, no se encontró un aumento en la proporción de pacientes con restitución funcional completa después del tratamiento, señalada por una calificación de 0 de la escala ECOG-PSR (Tabla A2-2). Los autores concluyen que “se puede obtener una aceptable calidad de vida, retorno del estado funcional y reducción del dolor entre 3 y 6 meses después del tratamiento, aunque persisten algunos déficit en la salud general. Los síntomas depresivos son comunes y deben vigilarse”.

La segunda serie publicada por McQuellon, en el año 2008, incluyó a 58 pacientes con carcinomatosis peritoneal de origen apendicular (como ya se dijo, es muy probable que entre estos pacientes se incluyeran los 36 casos apendiculares incluidos en la primera publicación)<sup>4</sup>. La metodología empleada fue muy similar a la de la primera serie. Los pacientes fueron evaluados antes de la cirugía y luego a los 3, 6, 12 y 24 meses. Las escalas utilizadas fueron las mismas de la serie anterior, excepto por la omisión de la evaluación del dolor con la BPI (Tabla A2-1). No se encontraron diferencias significativas en el cambio de los promedios de la escala FACT-C, ni de la CES-D (Tabla A2-2). Con referencia a la evaluación empleando SF-36, los autores refieren un “marcado efecto general” en tres de las ocho subescalas, así como en la puntuación total. No se encontraron diferencias significativas en la proporción de pacientes que refirieron funcionalidad completa (calificación de 0 en la escala ECOG-PSR). En sus conclusiones los autores mencionan que “la supervivencia de pacientes con cáncer peritoneal por cáncer del

apéndice es buena, y puede alcanzarse el año sin mayor repercusión en la calidad de vida”.

Finalmente, Jess *et al.* publicaron en 2008 sus observaciones en 23 pacientes con carcinomatosis por pseudomixoma peritoneal evaluados entre los años 2000 y 2006<sup>5</sup>. Este estudio incluyó a 21 pacientes en quienes se alcanzó una citorreducción quirúrgica con residuos microscópicos menores de 2,5 mm. Los autores evaluaron la calidad de vida con tres escalas que aplicaron antes de la cirugía y luego en seis oportunidades, aunque sólo se comunican los resultados de cuatro evaluaciones postquirúrgicas (Tabla A2-1). Es quizá conveniente señalar que este estudio, a diferencia de los tres anteriores, inició la quimioterapia intraperitoneal 2 días después de la cirugía, continuando nuevos ciclos cada 2 semanas durante un total de 3 meses. Los autores refieren que no encontraron diferencias en las evaluaciones postoperatorias en comparación con la basal, excepto para una menor puntuación (que indica deterioro en la calidad de vida) en la puntuación física de la escala SF-36 a los 3 meses de la cirugía. Los autores concluyen que, pese a su magnitud y su alta morbilidad, la práctica de la cirugía de citorreducción con quimioterapia intraperitoneal se asocia con reducciones leves y temporales de la calidad de vida.

La interpretación de la evidencia de estos cinco estudios es difícil por varios factores.

Primero, hay heterogeneidad clínica dada por variación en el tipo de patología de base, el grado de citorreducción quirúrgica y la forma de administrar la quimioterapia intraperitoneal.

En segundo término, también hay heterogeneidad metodológica entre los estudios, en particular variaciones en las escalas utilizadas para medir la calidad de vida.

En tercer lugar, los resultados de los estudios no son consistentes. Mientras que algunas de las evaluaciones sugieren que hay mejoría en la calidad de vida, ésta no logró detectarse con todas las escalas en los estudios que emplearon más de un instrumento de medición (inconsistencias intraestudio), ni es consistente de estudio a estudio.

Cuarto, aun si se asume que puede haber un cambio en la calidad de vida, su validez es difícil de aceptar dado que toda la información proviene de estudios no controlados. Esta carencia de un grupo control no permite establecer si las modificaciones observadas a lo largo del tiempo son real-

mente diferentes a las que se observarían en sujetos sometidos a otras formas de tratamiento.

En quinto lugar, muchas de las diferencias encontradas eran de unas pocas unidades en las puntuaciones obtenidas en los diversos momentos de observación. La importancia clínica de estas variaciones es difícil de establecer.

Finalmente, no se puede descartar que las aparentes mejorías en las puntuaciones después de la cirugía se deban a que los pacientes con enfermedad más severa hayan sucumbido a la enfermedad más tempranamente después de ser operados. Dicho de otra forma, la población de base evaluada antes de la cirugía pudo haber incluido una mezcla de casos con enfermedades de severidad diversa. La inclusión de casos severos (en los que se espera un mayor compromiso de la calidad de vida) en la evaluación de base reduciría el promedio de la puntuación obtenida en este momento. La muerte posterior de los pacientes más afectados al ingreso, dejando como supervivientes a aquellos con enfermedad más benigna, llevaría a un aumento artificial de las puntuaciones en las evaluaciones postquirúrgicas, incluso si en realidad no cambiara la calificación de cada uno de los individuos. De hecho, llama la atención que ninguno de los estudios mencionados haber empleado pruebas estadísticas pareadas para comparar los promedios observados a lo largo del tiempo (como sería lo correcto, dado que se compara la puntuación de cada participante con la que ese mismo paciente había obtenido previamente).

## Referencias anexo evaluación de la calidad de vida identificados

1. Schmidt U, Dahlke MH, Klemptner J, Schlitt HJ, Piso P. Perioperative morbidity and quality of life in long-term survivors following cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Eur J Surg Oncol.* 2005;31(1):53-8.
2. Tuttle TM, Zhang Y, Greeno E, Knutsen A. Toxicity and quality of life after cytoreductive surgery plus hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2006;13:1627-32.
3. McQuellon RP, Danhauer SC, Russell GB, Shen P, Fenstermaker J, Stewart JH, Levine EA. Monitoring health outcomes following cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *Ann Surg Oncol.* 2007;14:1105-13.
4. McQuellon RP, Russell GB, Shen P, Stewart JH, Saunders W, Levine EA. Survival and health outcomes after cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of appendiceal origin. *Ann Surg Oncol.* 2008;15:125-33.
5. Jess P, Iversen LH, Nielsen MB, Hansen F, Laurberg S, Rasmussen PC. Quality of life after cytoreductive surgery plus early intraperitoneal postoperative chemotherapy for pseudomyxoma peritonei: a prospective study. 2008;51:868-74.

**Tabla 19. Resumen de los estudios de calidad de vida en carcinomatosis peritoneal**

Descripción general de los estudios y escalas usadas						
Estudio	Año	Nivel de evidencia	Pacientes	Tratamiento	Medición de la calidad de vida	Tiempo de medición
Schmidt <sup>1</sup>	2005	Serie de casos	67: apéndice: 22 ovario: 15 colon: 7 peritoneo: 4 gástrico: 3 páncreas: 3 hígado: 3 intestino delgado: 3 sarcoma retroperitoneal: 2 útero: 1 desconocido: 3	Cirugía de citorreducción con HIPEC (mitomicina C, cisplatino o mitoxantrona) por técnica abierta	- European Organisation of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30. Escalas <sup>a</sup> y síntomas <sup>b</sup>	Después del tratamiento (media 4 años, rango 1 a 8)
Tuttle <sup>2</sup>	2006	Serie de casos	35: apéndice: 19 colon: 7 mesotelioma: 3 gástrico: 2 intestino delgado: 1 vesícula: 1 desconocido: 1	Cirugía de citorreducción con HIPEC (mitomicina C) por técnica cerrada	- Functional Assessment of Cancer Therapy – Colon subscale (FACT-C) <sup>a</sup>	Basal, 4, 8 y 12 meses

McQuellon A <sup>3</sup>	2007	Serie de casos	96: apéndice: 36 colon y recto: 24 mesotelioma: 9 ovario: 5 gástrico: 4 "misceláneo": 18	Cirugía de citorreducción con HIPEC (mitomicina C) por técnica cerrada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Functional Assessment of Cancer Therapy - Colon subscale (FACT-C)<sup>a</sup></li> <li>- Medical Outcomes Study Health Survey - Short Form (SF-36)<sup>b</sup></li> <li>- Brief Pain Inventory - Short Form (BPI)<sup>c</sup></li> <li>- Center for Epidemiologic Studies Depression Scale (CES-D)<sup>d</sup></li> <li>- Eastern Cooperative Oncology Group Performance Status Rating Scale (ECOG-PSR)<sup>e</sup></li> </ul>	Basal, 3, 6 y 12 meses
McQuellon B <sup>4</sup>	2007	Serie de casos	58 con carcinomatosis de origen apendicular	Cirugía de citorreducción con HIPEC (mitomicina C) por técnica cerrada	<ul style="list-style-type: none"> <li>- SF-36 (acute version)<sup>a</sup></li> <li>- European Organization of Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core 30 (EORTC QLQ-C30 [versión 2.0])</li> <li>- EORTC QLQ-CR38<sup>a</sup></li> </ul>	Basal, 3, 6, 12, 18 y 24 meses
Jess <sup>5</sup>	2008	Serie de casos	23 por pseudomixoma peritoneal	Cirugía de citorreducción seguida de HIPEC (5-fluorouracilo y florinato de calcio) iniciando 2 días después de la cirugía y continuando cada 14 días durante 3 meses		

<sup>a</sup> Mayor puntuación = mejor resultado; <sup>b</sup> Mayor puntuación = peor resultado; <sup>c</sup> El segundo estudio de McQuellon no incluyó la escala BPI. HIPEC: quimiohipertermia peritoneal

Tabla A2-2. Resultados de las mediciones de calidad de vida										
Estudio	Grado de resección (%)	Seguimiento mediana	Supervivencia mediana	Resultados de la calidad de vida						
				EORTC QLQ-C30 <sup>ad</sup>	-	-	-	-	4 años, rango 1 a 8 (n=20): 62,6 (24,5)	
Schmidt <sup>1</sup>	CC0: 58	-	-	EORTC QLQ-C30 <sup>ad</sup>	-	-	-	-	-	4 años, rango 1 a 8 (n=20): 62,6 (24,5)
Tuttle <sup>2</sup>	CC0: 43; CC1: 14	-	21,4	FACT-C <sup>a</sup> p = 0,0371	Basal (n=34) 90,6 (22,9)	4 m (n=29) 91,9 (24,0)	8 m (n=19) 104,6 (21,8)	12 m (n=12) 109,3 (24,9)	-	12 m (n=12) 109,3 (24,9)
McQuellon A <sup>3</sup>	-	-	-	FACT-Ca p = 0,008	Basal (n=96) 101,0 (18,2)	3 m (n=32) 103,2 (17,1)	6 m (n=32) 109,3 (16,0)	12 m (n=24) 111,1 (13,1)	-	12 m (n=24) 111,1 (13,1)
				CES-D p=0,024	Basal (n=96) 13,8 (9,6)	3 m (n=32) 11,5 (7,8)	6 m (n=32) 10,3 (7,4)	12 m (n=24) 10,6 (9,1)	-	12 m (n=24) 10,6 (9,1)
				ECOG+PSR = 0 <sup>b</sup> p=NR	Basal (n=96) 54 (57%)	3 m (n=32) 8 (23%)	6 m (n=32) 17 (53%)	12 m (n=24) 14 (58%)	-	12 m (n=24) 14 (58%)
McQuellon B <sup>4</sup>	-	27,1	39,6	FACT-Ca p = 0,24	Basal (n=58) 103,2 (17,8)	3 m (n=35) 104,5 (19,0)	6 m (n=33) 108,7 (16,4)	12 m (n=28) 107,7 (21,8)	-	12 m (n=28) 107,7 (21,8)
				SF-36 P=0,002	Basal (n=58) 59,5 (11,4)	3 m (n=34) 56,6 (12,7)	6 m (n=32) 63,1 (11,7)	12 m (n=28) 64,5 (12,4)	-	12 m (n=28) 64,5 (12,4)
				CES-D P=0,079	Basal (n=57) 13,1 (9,9)	3 m (n=34) 12,7 (8,6)	6 m (n=33) 10,9 (8,6)	12 m (n=27) 11,7 (12,5)	-	12 m (n=27) 11,7 (12,5)
				ECOG+PSR = 0 <sup>b</sup> p=NR	Basal (n=58) 33 (57%)	3 m (n=35) 12 (34%)	6 m (n=30) 15 (50%)	17 m (65%)	-	17 m (65%)
Jess <sup>5</sup>	CC0: 100	-	-	SF-36 física	Basal (n=13) 50,9 (5,6)	3 m (n=12) 41 (8,5)c	6 m (n=14) 49,4 (8,8)	24 m (n=14) 46,8 (9,1)	-	24 m (n=14) 46,8 (9,1)
				SF-36 mental	47,5 (12,2)	53,3 (9,2)	52,7 (8,4)	49,4 (13,2)	-	49,4 (13,2)

<sup>1</sup>Mayor puntuación = mejor resultado; <sup>2</sup>Mayor puntuación = peor resultado; <sup>3</sup>Diferencia estadísticamente significativa respecto a la puntuación basal;

<sup>4</sup>Evaluación de 20 supervivientes en un período indeterminado (media 4 años, rango 1 a 8)

Otros resultados clínicos referidos en los estudios de calidad de vida												
Estudio	Supervivencia libre de progresión (%)				Estado de la enfermedad (%)			Recidivas (%)	Mortalidad (%)	Calidad de vida		
	1 año	2 años	3 años	5 años	Sin enfermedad	Vivo con enfermedad	Muerto con enfermedad					
Schmidt <sup>1</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
Tuttle <sup>2</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
McQuellon A <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		
McQuellon B <sup>4</sup>	-	64	59,8	-	-	-	-	-	-	-		
Jess <sup>5</sup>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-		

Estudio	Morbilidad (%)	Toxicidad hematológica (%)	Pérdida de sangre (ml)	Duración de la intervención (horas)	Reintervención (%)	Mortalidad postoperatoria (%)	Estancia en el hospital (días)
Schmidt <sup>1</sup>	34	-	-	7,0	22	4,5	-
Tuttle <sup>2</sup>	51	-	300	7,0	-	0	9
McQuellon A <sup>3</sup>	-	-	-	-	-	-	-
McQuellon B <sup>4</sup>	-	15	-	-	-	3,4	16,7 (21)
Jess <sup>5</sup>	-	-	1.500	4,8	-	0	18

## Anexo 3. Resumen de los resultados de coste-efectividad identificados

La introducción de nuevas técnicas quirúrgicas necesita una valoración de su coste-efectividad, relacionando el coste que requiere con relación a los beneficios que produce. Sólo hemos identificado dos estudios sobre el coste-efectividad de la cirugía peritoneal asociada a la quimioterapia intraperitoneal con o sin hipertermia<sup>1,2</sup>.

En el más reciente trabajo de Bonastre<sup>1</sup>, se analiza una muestra retrospectiva (de enero de 1998 a diciembre de 2003) de pacientes con carcinomatosis peritoneal (CP) por carcinomatosis colorrectal, constituida por un grupo de 48 pacientes tratados con HIPEC y un grupo control de 48 pacientes con características similares, tratados con quimioterapia paliativa sistémica debido a la imposibilidad logística de ser tratados con HIPEC (pacientes tratados en hospitales donde la técnica no estaba disponible y que no podían ser derivados a otros centros por problemas de capacidad asistencial).

Los costes se calcularon centrándose en el tratamiento hospitalario durante 3 años desde el diagnóstico de la CP. Las unidades de coste se tomaron correspondientes al año 2002 en el centro donde se realizó el tratamiento multidisciplinar.

En ambos grupos se consideraron tres tipos de ingresos hospitalarios relacionados con la CP: 1) cirugía seguida de HIPEC u otros tipos de quimioterapia intraperitoneal; 2) quimioterapia sistémica, y 3) tratamiento paliativo. En los ingresos hospitalarios relacionados con la HIPEC se utilizó un enfoque de *microcosting*, evaluando la estancia hospitalaria, la duración total del tratamiento (cirugía más HIPEC), el tipo de fármaco, la dosis y el número de días de ingreso en la planta y en la UCI. El coste de las otras estancias hospitalarias se calculó mediante el sistema de DRG (*diagnosis related group*). Todas las otras estancias hospitalarias fueron multiplicadas por el coste medio dado por el mismo DRG, y derivada de la “French National Hospital Costs Survey” del 2004. El coste de la estancia por la quimioterapia fue calculado aparte, excluyendo el coste por medicación del coste medio por DRG, dado que contaban con los datos detallados de los fármacos administrados. Dado el carácter retrospectivo del estudio y la posibilidad de sesgos de memoria, no se recogieron datos extrahospitalarios, introduciendo un censuramiento de costes (*cost-censoring*). Para los datos *cost-censored* se utilizó el estimador Bang-Tsiatis.

La efectividad se midió con el número de años de vida ganados. Para evaluar los beneficios de la HIPEC, los supervivientes de ambos grupos fueron analizados considerando las diferencias entre medias restringidas de supervivencia a 3 años, a fin de reducir el impacto y la falta de precisión en períodos de tiempo posteriores cuando, por fallecimiento o censuramiento, los efectivos disponibles para el análisis son reducidos e introducen un elevado grado de variabilidad.

El número medio de admisiones hospitalarias por paciente fue de 21,2 (rango 1 a 50) en el grupo HIPEC y 18,3 (rango 3 a 47) en el grupo control. El coste hospitalario total por paciente durante los 3 años fue de 81.481 euros (IC 95%: 73.618 a 91.410) por el grupo HIPEC, y 40.821 euros (IC 95%: 35.437 a 48.516) en el grupo control. La probabilidad de supervivencia global a 3 años fue del 72% en el grupo HIPEC y del 32% en el grupo control. La razón de riesgos (HR) fue de 0,29 (IC 95%: 0,15 a 0,55) indicando un mejor pronóstico en el grupo HIPEC. La media de supervivencia restringida a los 3 años fue de 31,7 meses en el grupo HIPEC y de 23,4 meses en el grupo control, indicando un beneficio medio de 8,3 meses (o 0,7 años). De ahí, se deduce que el coste por año de vida ganado fue de 58.086 euros. El intervalo de confianza generado por replicación *bootstrap* fue de 35.893-112.839 euros.

Los autores discuten que el coste de HIPEC por año de vida salvado es aceptable dada la severidad y la gravedad de la carcinomatosis peritoneal para la que no hay otro tratamiento curativo alternativo. Asimismo, comparan favorablemente estos resultados con los de otros ejemplos en situaciones clínicas equiparables por gravedad y pronóstico (trasplante hepático, imatinib en GIST o trastuzumab en cáncer de mama metastásico). Los autores concluyen que la HIPEC es un tratamiento coste-efectivo en pacientes seleccionados con CP.

Una revisión sistemática del procedimiento de Sugarbaker en la CP por pseudomixoma peritoneal realizada en el Reino Unido<sup>2</sup> contiene un apartado de análisis económico en el que se realiza una búsqueda de estudios de costes de la técnica de Sugarbaker aplicada a la CP por pseudomixoma peritoneal. Sólo se identifica un trabajo de los Estados Unidos que, por el año de publicación, limitaciones y bajo nivel de calidad, no permite extraer conclusiones. Por ello, los autores construyeron un modelo de simulación de Monte-Carlo, a partir de asunciones derivadas de estudios publicados y comunicaciones personales con profesionales expertos en la aplicación de la técnica. Las unidades de coste se tomaron de la contabilidad de un hospital del National Health Service (NHS) del Reino Unido en el año 2001. El modelo generó una previsión de costes para el tratamiento de 1.000 pacientes,

que cubrirían un abanico de posibilidades en cuanto a duración de la intervención quirúrgica, tiempo de hospitalización y supervivencia.

El coste por paciente en el Reino Unido en el año 2001 predicho por el modelo es de 145.146 libras (rango 63.298-161.269). Este coste es sensiblemente inferior al resultado del modelo americano, a causa de varios factores metodológicos y contextuales.

En el trabajo se descarta realizar comparaciones con el coste que supondría el tratamiento por técnicas alternativas a Sugarbaker, debido a la falta de datos suficientes para el desarrollo de un modelo de costes. Los autores remarcan que el modelo considerado no incluye los gastos asociados a las complicaciones del procedimiento.

Finalmente, un estudio económico publicado por Bonastre<sup>3</sup> determinó el coste de los ingresos hospitalarios asociados al tratamiento intraperitoneal con hipertermia, ocurridos en los años 2002-2003 en el Instituto Gustave-Roussy (Francia). En el trabajo se consideraron todos los ingresos ocurridos en el período 2002-2003, correspondientes a intervenciones quirúrgicas asociadas a la HIPEC precedidas de una citorreducción quirúrgica completa. Se obtuvo una muestra de 73 ingresos, que fue dividida en grupos homogéneos según tipos de intervención. No se proporciona ningún dato del total de pacientes tratados, ni las características de los mismos, tipos de CP observados, etc. Los datos de costes de las estancias se extrajeron de la contabilidad analítica del centro, incluyendo todos los gastos de servicios clínicos y medicotécnicos imputables durante la estancia.

La duración media de los ingresos fue de 28 días (rango 4 a 115 días), con una duración media de las intervenciones de 10,4 horas (rango 4,1-19,9 h). El coste medio por ingreso fue de 39.358 euros (rango 11.245-252.890; desviación estándar [DE] 31.853). El coste por ingreso, incluyendo el coste de la quimioterapia intraperitoneal, estimado éste a partir una muestra de 47 pacientes con CP de origen colorrectal participantes en un ensayo terapéutico, fue de 42.493 euros.

## Referencias anexo resumen de los resultados de coste-efectividad identificados

1. Bryant J, Clegg AJ, Sidhu MK, Brodin H, Royle P, Davidson P. Systematic review of the Sugarbaker procedure for pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg*. 2005 Feb;92(2):153-8.
2. Bonastre J, Chevalier J, Elias D, Classe JM, Ferron G, Guilloit JM, et al. Cost-effectiveness of intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Value Health*. 2008 May-Jun;11(3):347-53.
3. Bonastre J, Jan P, de Pouvourville G, Pocard M, Estphan G, Elias D. [Cost of an intraperitoneal chemohyperthermia (IPCH) related to cytoreductive surgery]. *Ann Chir*. 2005 Oct;130(9):553-61.

## Anexo 4. Recomendaciones a la práctica clínica de los expertos

### **1) ¿Qué hacer, en un centro no especializado en el tratamiento multidisciplinar de la carcinomatosis peritoneal, ante el hallazgo de una carcinomatosis peritoneal secundaria a un tumor colorrectal cuasi-asintomático?**

Si se considera al paciente, según los hallazgos quirúrgicos, tributario de una estrategia terapéutica con intención curativa: carcinomatosis limitada, reseccable quirúrgicamente, buen estado general y edad inferior a 65-70 años; los expertos recomiendan realizar una biopsia diagnóstica de alguna de las lesiones peritoneales y la descripción detallada de las lesiones abdominales sin practicar cirugía de exéresis. Posteriormente el paciente deberá ser remitido a un centro especializado donde pueda ser evaluada la cirugía radical y la HIPEC. En un centro en donde la HIPEC no se puede realizar inmediatamente después de la cirugía, la apertura de planos durante la disección quirúrgica favorece la diseminación tumoral peritoneal y hace más difícil y menos eficaz el posterior tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal.

En caso de considerar que el paciente sólo es tributario de un tratamiento de tipo paliativo, la carcinomatosis peritoneal localizada puede ser reseccada con el tumor primario. En las carcinomatosis peritoneales extensas el gesto quirúrgico debe ser simple y limitado a la resolución de los síntomas.

### **2) ¿Qué hacer, en un centro no especializado en el tratamiento multidisciplinar de la carcinomatosis peritoneal, ante el hallazgo quirúrgico de una carcinomatosis peritoneal asociada a un síndrome oclusivo?**

Si se considera posible una estrategia terapéutica con intención curativa: carcinomatosis limitada, reseccable quirúrgicamente, buen estado general y edad inferior a 65-70 años; los expertos recomiendan realizar una biopsia diagnóstica de alguna de las lesiones peritoneales y la descripción detallada de las características de la carcinomatosis sin practicar cirugía de exéresis. La cirugía ha de estar dirigida a solventar la oclusión intestinal (estoma previo a la estenosis), mediante gestos quirúrgicos simples que minimicen la disección de los tejidos. Posteriormente, el paciente deberá ser remitido a un centro especializado donde puedan evaluarse la cirugía radical y la HIPEC.

### **3) ¿Qué hacer, en un centro no especializado en el tratamiento multidisciplinar de la carcinomatosis peritoneal, en caso de sospecha preoperatoria de una carcinomatosis peritoneal (exploración clínica y/o nódulos sospechosos de afectación peritoneal por pruebas de imagen)?**

Si es posible realizar una estrategia terapéutica con intención curativa: carcinomatosis limitada, resecable quirúrgicamente, buen estado general y edad inferior a 65-70 años; los expertos recomiendan realizar una laparoscopia con la colocación de los trocares en la línea media, practicar una biopsia con intención diagnóstica y realizar una valoración y descripción detallada de las lesiones peritoneales. Posteriormente, remitir al paciente a un centro donde pueda ser evaluado y, si procede, realizar un tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal.

### **4) ¿Qué hacer, en un centro no especializado en el tratamiento multidisciplinar de la carcinomatosis peritoneal, ante el hallazgo operatorio de un pseudomixoma peritoneal de origen apendicular u ovárico?**

Se recomienda, durante la cirugía de inicio, realizar una biopsia para determinar el tipo y grado histológico del tumor junto a una descripción detallada de las características, localización anatómica y extensión de la carcinomatosis peritoneal. Es conveniente hacer especial referencia a la afectación y extensión de la serosa intestinal y del mesenterio, determinando de forma aproximada la longitud de intestino invadido en profundidad por el tumor. Esta descripción facilita la selección de los pacientes para un eventual tratamiento multidisciplinar en un centro especializado.

Los resultados clínicos y la tasa de complicaciones de la cirugía radical y la HIPEC en el pseudomixoma peritoneal son mejores cuando los pacientes reciben el tratamiento radical de inicio sin cirugías exérecas previas.

### **5) ¿Qué hacer ante el hallazgo quirúrgico fortuito de un pseudomixoma peritoneal asociado a un síndrome oclusivo?**

La actuación recomendable es la misma que en la situación planteada previamente con la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Se recomienda un gesto quirúrgico simple orientado a solventar la oclusión intestinal que conlleve escasa disección de los tejidos con vistas a no comprometer las posibilidades futuras de una cirugía radical y el tratamiento quimioterápico regional (HIPEC).

## **6) ¿Qué hacer ante la sospecha clínica, o mediante otras exploraciones, de un pseudomixoma peritoneal?**

Los expertos recomiendan confirmar el diagnóstico por laparoscopia u otros medios no agresivos y remitir desde un inicio al paciente a un centro especializado para su evaluación y tratamiento radical.

Con frecuencia, debido a la rareza de esta entidad clínico-patológica, desde la sospecha del diagnóstico hasta la confirmación del mismo transcurren períodos prolongados de tiempo que repercuten en las posibilidades terapéuticas y en el pronóstico del paciente. Hay que tener en consideración que en este tipo de tumores las biopsias aisladas pueden ser insuficientes o confundir al patólogo en la identificación del tipo de tumor o de la variante histológica del mismo.

El tratamiento radical en el pseudomixoma peritoneal mantiene los mismos criterios de radicalidad que para cualquier tipo histológico y no deberían realizarse cirugías de *debulking* sin asociar un tratamiento quimioterápico regional aunque se sospeche de una histología de la variante menos agresiva de estos tumores.

## **7) ¿Qué hacer ante el hallazgo quirúrgico fortuito de una carcinomatosis peritoneal con difícil identificación del tumor primario?**

Se recomienda practicar múltiples biopsias peroperatorias en aquellas estructuras sospechosas macroscópicamente de afectación tumoral. En ausencia de oclusión intestinal, se recomienda realizar una descripción detallada de las características y la extensión de las lesiones abdominales y remitir al paciente a un centro con experiencia en el tratamiento radical de la carcinomatosis peritoneal.

El carcinoma seroso de la superficie peritoneal (o tumor primario seroso del peritoneo) suele manifestarse en forma de carcinomatosis diseminada sin tumor grosero visible ni detectable al tacto, asociada o no, con la presencia de ascitis. Biológica y terapéuticamente, suelen comportarse de forma similar a los carcinomas de ovario y como tales deben de ser tratados. La calidad de la cirugía es fundamental en el tratamiento de estos tumores y debe ser realizada de inicio, si las condiciones del paciente son favorables, por un equipo con experiencia en esta cirugía. Si estas condiciones no están presentes, la paciente puede ser reintervenida transcurridas 2-3 semanas para realizar una cirugía citorreductora “óptima”.

El mesotelioma peritoneal maligno es una entidad muy rara, con manifestaciones clínicas, imágenes en TC y aspectos macroscópicos y microscópicos del tumor muy diversos. Puede presentarse en forma de lesiones tumorales laminares difusas del peritoneo parietal y/o visceral con afectación grosera visceral o sin ella. En el material de biopsia es recomendable realizar estudios inmunohistoquímicos como la positividad de la calretinina y del WT-1, marcadores mesoteliales, negatividad del antígeno carcinoembrionario (ACE) y del Ver-EP4. Sistemáticamente, en estos pacientes se ha de considerar, en principio, la posibilidad de la cirugía radical seguida de la HIPEC. Estos pacientes han de ser valorados, inmediatamente a la sospecha diagnóstica, en un centro especializado para indicar, según la extensión y la histología tumoral, la oportunidad del tratamiento radical de inicio o después de un tratamiento quimioterápico neoadyuvante.

Algunas pacientes afectadas por un mesotelioma peritoneal maligno son intervenidas bajo el diagnóstico de carcinoma de ovario y se realiza un tratamiento específico para el cáncer de ovario. En estos casos es conveniente que estas pacientes sean remitidas a un centro especializado para evaluar un posible tratamiento radical basado en la HIPEC.

**8) ¿Está actualmente justificado el tratamiento multidisciplinar: cirugía radical y quimioterapia intraperitoneal hipertérmica (HIPEC), en la carcinomatosis peritoneal establecida de origen gástrico o en la prevención de la misma (tumores gástricos T3-T4)?**

La mejor evidencia actualmente existente con el tratamiento multidisciplinar está relacionada con el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal de origen gástrico.

Parece recomendable seleccionar aquellos pacientes que se diagnostican durante la cirugía de un tumor gástrico asociado a una carcinomatosis peritoneal localizada y reseccable para practicar, de inicio, un tratamiento quirúrgico radical seguido de la HIPEC. Estos pacientes deben ser remitidos a un centro especializado para su valoración.

En pacientes previamente intervenidos de un tumor gástrico que se diagnostican posteriormente de una carcinomatosis peritoneal, la carcinomatosis ha de ser catalogada. Si es limitada y potencialmente reseccable, el estado general del paciente es adecuado, menor de 65-70 años, sin oclusión intestinal, ascitis voluminosa o enfermedad ganglionar voluminosa, puede ser valorado para el tratamiento radical de la carcinomatosis en un centro especializado.

Sería importante diseñar, en nuestro entorno asistencial, ensayos clínicos controlados en este tipo de pacientes. Para ello es importante la participación y la coordinación multiinstitucional que permita incluir una población numerosa de pacientes con las características reseñadas y que además permita evaluar el papel de los actuales protocolos de quimioterapia sistémica con o sin moléculas biológicas y/o radioterapia en este tipo de tumores.

### **9) ¿Qué papel desempeña la quimioterapia neoadyuvante en el tratamiento multidisciplinar radical de la carcinomatosis peritoneal?**

Un tratamiento quimioterápico sistémico previo a la cirugía radical y la HIPEC puede ser una opción válida para algunos tipos de carcinomatosis peritoneales. Este tratamiento ha de ser valorado en el contexto de comités multidisciplinares con experiencia o conocimientos del tratamiento radical, en aquellos pacientes que presentan carcinomatosis peritoneal muy extendidas que obligarían a una cirugía radical muy agresiva con exéresis multiviscerales; con la doble finalidad de reducir el volumen de la carcinomatosis para limitar la agresividad de la cirugía y “testar” la eficacia del quimioterápico. La quimioterapia neoadyuvante debe ser valorada en aquellos tipos de carcinomatosis con cierto grado o quimiosensibilidad demostrada: cáncer colorrectal, ovario, mesotelioma peritoneal, cáncer gástrico... Después de esta quimioterapia, el paciente ha de ser nuevamente revaluado antes de indicar el tratamiento radical; sólo aquellos pacientes “respondedores” podrán ser candidatos al tratamiento radical.

### **10) ¿Está indicada la quimioterapia complementaria después del tratamiento multidisciplinar radical en la CP?**

Los expertos recomiendan, después del tratamiento radical, continuar con quimioterapia complementaria durante, al menos, un período de 6 meses. La indicación y la definición del tipo de quimioterápicos han de realizarse en el ámbito de comités multidisciplinares.

### **11) ¿En qué tipo de tumores y manifestaciones clínicas deben los clínicos extremar el seguimiento de los pacientes para detectar recidivas tumorales con manifestación peritoneal que puedan beneficiarse tempranamente de un tratamiento radical multidisciplinar?**

Las neoplasias colorrectales intervenidas en fase de oclusión intestinal, perforación a la cavidad abdominal, exteriorización del tumor a la pared abdominal o estructuras vecinas y aquellos pacientes sometidos a la extirpación de nódulos peritoneales deben someterse a un seguimiento estricto me-

diante marcadores tumorales y métodos diagnósticos de imagen para detectar precozmente una recidiva peritoneal. La confirmación del diagnóstico y la extensión de la carcinomatosis pueden realizarse mediante laparoscopia, antes de valorar el tratamiento radical. Algunos grupos sugieren, en este tipo de pacientes, proceder a un tratamiento multidisciplinar radical transcurridos 12 meses de la cirugía inicial antes de la evidencia clínica o mediante el diagnóstico por la imagen de la carcinomatosis peritoneal. Con esta actitud se pretende tratar la enfermedad peritoneal en sus estadios más iniciales.

En el cáncer de ovario, las características biológicas de la diseminación peritoneal, incluso en manifestaciones muy extensas con infiltración tumoral multivisceral, la cirugía radical con ausencia de tumor residual macroscópico es factible técnicamente. La quimioterapia neoadyuvante debe reservarse para pacientes en las que un equipo quirúrgico, con experiencia en este tipo de cirugía, considere improbable una citorreducción completa o cuando se considere que será necesaria la realización de múltiples resecciones viscerales.

Todo paciente tratado de un pseudomixoma peritoneal mediante cirugía de cualquier tipo sin tratamiento quimioterápico regional peritoneal inmediato desarrollará una recidiva abdominal de su enfermedad. Estos pacientes deberían ser evaluados antes de la manifestación clínica de la misma en un centro especializado en esta patología.

Las neoplasias gástricas intervenidas con afectación de la serosa tienen un alto índice de desarrollar carcinomatosis peritoneal. El diagnóstico en fase de carcinomatosis peritoneal limitada permite incluir a estos pacientes en ensayos clínicos mediante el tratamiento multidisciplinar radical.

*“Journée Nationale du Traitement des Carcinomes Peritonéales par Chirurgie et Chimiothérapie Intrapéritoneale”.*  
París, mayo 2008.

*“Fourth International Workshop on Peritoneal Surface Malignancy”.*  
Madrid, diciembre 2004.

*“Peritoneal Surface Malignancy Workshop - Consensus Statement”.*  
Milán, noviembre 2006.

*“Primera Jornada Internacional sobre Carcinomatosis Peritoneal”.*  
Barcelona, noviembre 2007.





ISBN 978-84-393-8004-7



9 788439 380047

**P.V.P.: 10 euros**