

POINTS OF VIEW

Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update

A. Gómez Portilla, I. Cendoya, I. López de Tejada, I. Olabarría, C. Martínez de Lecea, L. Magrach, A. Gil, J. Echevarría, M. Valdovinos and I. Larrabide

Peritoneal Carcinomatosis Programme. Policlínica San José. Vitoria, Spain

ABSTRACT

Colorectal cancer is the most frequent tumor of the digestive tract. The high incidence of abdominal dissemination; the poor prognosis of these patients, with median survival consistently ranging from 5 to 9 months in all studies of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer; the failure of adjuvant systemic chemotherapy treatment with a maximal survival of 18 months despite the development of new cytostatic drugs, and new combinations of use, make it crucial to search for and develop new treatment strategies.

We review the principles of Sugarbaker's treatment protocol, which involves the combination of maximum cytoreductive radical oncological surgery for the treatment of all macroscopically disseminated disease with maximum perioperative intraperitoneal intensification chemotherapy to treat residual microscopic disease.

We present the results of several scientific papers, all of them phase II studies with more than 10 patients treated, published in the medical literature by the main groups working in this line of treatment, together with the only phase III study reported and published so far, and finally the results of a recently reported retrospective international multicenter study. With this new alternative therapeutic approach, overall mean survival is 40% at 36 months, and 20% at 5 years.

Based on these results, this new therapeutic approach is proposed as the treatment of choice for these unfortunate patients.

Key words: Colorectal cancer. Sugarbaker's treatment protocol. Therapeutic approach.

Gómez Portilla A, Cendoya I, López de Tejada I, Olabarría I, Martínez de Lecea C, Magrach L, Gil A, Echevarría J, Valdovinos V, Larrabide I. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. Current treatment. Review and update. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 716-737.

Recibido: 12-01-05.

Aceptado: 18-01-05.

Correspondencia: A. Gómez Portilla. Director Programa Peritoneal Carcinomatosis. Policlínica San José. C/ Beato Tomás de Zumárraga, 10. 01008 Vitoria. e-mail: agomezpor@teleline.es

INTRODUCTION

Disseminated metastatic disease is the main cause of death in patients with colorectal cancer but, unlike other pathologies, the existence of disseminated disease of colorectal origin both in the abdominal cavity and remotely in the liver and lung does not rule out therapeutic approaches aimed at achieving a cure in selected groups of patients nowadays.

The high incidence of colorectal cancer, the most frequent digestive tumor; carcinomatosis affecting 10-20% of patients either at the outset or during the course of the disease; the natural history of patients with peritoneal dissemination following colorectal cancer with survival rates below 6 months when treated using conventional therapeutic regimens; the failure of systemic chemotherapy in the treatment of these unfortunate patients in spite of the application of new drugs and chemotherapy, are all factors that made it essential to develop new attitudes and alternative therapies.

From 1982 onwards, Dr. Sugarbaker saw peritoneal seeding as a locoregional state of the disease and developed a new therapeutic alternative based on treating macroscopic disease with radical cytoreductive oncological surgery using the peritonectomies he developed, followed by treatment of residual microscopic disease by the direct intra-abdominal locoregional application of heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy (HIIC) and early post-operative intra-abdominal chemotherapy (EPIC). With this new therapeutic regimen, his team is achieving survival rates above 30% at 5 years following completed cytoreductive operations, and in selected groups even the cure of patients who were hitherto mistakenly considered as end-stage (1).

These spectacular results led us to present an updated review of the principles behind this therapeutic alternative, which we have been using and developing in our setting as pioneers in Spain since 1997. At the same time,

we would ask that this treatment alternative be taken into consideration by all professionals involved in the diagnosis and treatment of these unfortunate patients (2).

NATURAL HISTORY OF UNTREATED CARCINOMATOSIS

Incidence of peritoneal carcinomatosis resulting from colorectal cancer

Colorectal cancer is a public-health problem in Western countries, as it is the second most frequent neoplasm in men and the third most frequent in women. The worldwide incidence of colorectal cancer is estimated to be 945,000 patients per year (3). According to tumor registries in our country, 19,166 new cases of colorectal cancer were registered in Spain in 2000 (4). Many of these patients presented with metastasis and as many as 50% of them developed metastases during the course of the disease. The locations in which metastases are found in colorectal cancer are, in order of frequency, the liver, peritoneum, lungs, bones, and brain (5).

The precise incidence of peritoneal carcinomatosis as a site of recurrence is not clearly understood, as the majority of laboratory and imaging studies used in the follow-up of patients with colorectal cancer cannot detect the disease in its initial stages. It is estimated that, at the time of diagnosis, the peritoneal surface is already involved in 10-15% of cases, and that initial recurrence in the peritoneum occurs in up to 50% of patients after curative surgical excision of colon cancer. While it is well known that peritoneal dissemination appears in 40-70% of patients with recurrent disease, only 10-35% of patients have disease confined exclusively to the peritoneum (6-8). Treatment of disseminated abdominal disease still represents one of the limits of oncology (9).

The experience contributed by Wangesten's planned reinterventions since 1948 showed that recurrence was 64% at 6-12 months after initial surgery. Recurrence in almost 80% of cases was confined exclusively to the abdominal cavity (affecting the liver, and retroperitoneal lymphatic tissue with or without peritoneal involvement) (10).

In laparotomies performed on symptomatic patients, carcinomatous dissemination was present in half the patients, whereas it was the only site of recurrence in only 2-18% of cases. Brodsky's review (11) on the outcome of patients curatively treated for colorectal cancer showed that 25-35% of patients had peritoneal recurrence, and in 15% of these the peritoneum was the only site of metastatic disease. It is this small group of patients known as patients with predominant peritoneal dissemination (12) who may benefit from treatment with curative intent of their peritoneal carcinomatosis, provided that resection is complete.

Natural history of carcinomatosis of colorectal origin

The term peritoneal carcinomatosis was first used by Sampson in 1931 (13) to describe regional dissemination of cancer in patients with ovarian carcinoma. The dissemination mechanism was thought to be primarily implantation, although venous and lymphatic dissemination were considered in some cases. This concept has been generally accepted to this day.

Peritoneal carcinomatosis signifies the local intra-abdominal dissemination of gastrointestinal and gynecological cancers and other tumors with or without evidence of systemic metastatic disease. It is revealed by the presence of tumor nodules of varying size, number and distribution on the peritoneal surface. There are a great variety of individual manifestations of the disease, from the presence of a few small superficial nodules in the vicinity of the primary tumor to abdominal cavities completely filled with large invasive tumor deposits (14).

This regional involvement of cancerous disease has been traditionally associated with a poor prognosis and almost uniformly with incurability. The treatment of such patients has varied from laparotomies for taking biopsies to extensive resections of the tumor, with patients then being referred to their oncologists for treatment with systemic chemotherapy (15).

The majority of such patients suffered terribly, and in 9 months on average they died from intestinal obstruction or from starvation with end-stage cachexia. (16).

On occasion, patients needed a surgical intervention for intestinal occlusion, hemorrhage, or perforation, and sometimes for generalized ascites. However, because of the poor survival rates of these patients, some surgeons have argued in favor of abstentionist attitudes in selected cases (17,18).

Peritoneal carcinomatosis is the commonest cause of death in patients who have had an intra-abdominal cancer resected (19). According to Sugarbaker (20), the persistence of tumor cells in the abdominal cavity or the pelvis is responsible for the death of 30-50% of patients dying from this disease.

Peritoneal metastases of colorectal cancer are currently considered the same as remote or disseminated metastatic disease, and is therefore treated with systemic chemotherapy or surgery together with systemic chemotherapy, both being only used for palliative outcomes (6).

There are few studies published on the natural history of carcinomatosis of colorectal origin. The median survival seen in patients suffering from colorectal carcinomatosis was 6 months for Chu et al. (14), 5.2 months in the multicenter study EVOCAPE by Sadeghi et al. (15), and 9 months in the largest and most recent series of Jayne et al. (21), as shown in table I.

Peritoneal carcinomatosis is thus a common form of disease progression in patients with colorectal cancer. Of 2,756 patients with colorectal cancer, 349 (13%) were

Table I. Survival in colorectal carcinomatosis

Author	Patients	Median	Mean	Maximum survival
Chu (14)	45	6 m	8.5 m	26 m
Sadeghi (15)	118	5.2 m		
Jayne (21)	349	9 m		

identified as having peritoneal carcinomatosis, 214 synchronously and 135 metachronously. Of the patients with synchronous disease, 125 (58%) were free of metastatic disease, and 80 of them had localized peritoneal carcinomatosis, with carcinomatosis being defined as localized when only one of the 5 abdomino-pelvic regions was affected by the tumor. Mean survival in localized disease was 9 months, and 4 months when disease was generalized. In patients considered for operation, the extension of carcinomatosis seems to be the only indicator for survival (16).

The incidence of peritoneal carcinomatosis in this study was 13%, comparable to that in other studies. The most relevant finding in the study is the group that developed localized carcinomatosis in the absence of disease at any other level, who are surely the patients who can benefit from cytoreductive surgery with intra-peritoneal perioperative chemotherapy (IPCH) (16).

Pestieau and Sugarbaker (1) have hypothesized that if colon carcinomatosis is of little volume and is treated using cytoreductive surgery with intraoperative intraperitoneal chemotherapy, survival rates at 5 years will improve. Complete cytoreduction is essential to achieve long-term survival. If all the visible cancer can be resected, residual disease can be eradicated by adequate intraperitoneal perioperative chemotherapy. Effective regional control will postpone death in the majority of cases, and will possibly cure some of the patients (22).

The natural history of this disease and the heterogeneity of patients are such that only a randomized prospective study would adequately answer the questions on whether locoregional treatment prolongs survival.

Although the benefits of cytoreductive surgery with intraoperative intraperitoneal chemotherapy should be validated by randomized prospective studies, there is interest in and growing enthusiasm for this new treatment option, particularly in the light of the terrible prognosis associated with conventional treatments (21).

Of patients with carcinomatosis of colorectal origin, 85% die with disease confined to the abdomen (23).

ADJUVANTS WITH SYSTEMIC CHEMOTHERAPY IN ADVANCED CANCER OF THE COLON AND RECTUM

For the last 40 years, 5-FU has been virtually the only chemotherapeutic agent effective in patients with advanced cancer of the colon and rectum, and is still con-

sidered the main drug, although actually it only produces a complete response in 10% of patients, with a mean survival between 9 and 12 months, and only 5% of patients still alive 3 years later (24).

A meta-analysis of publications available in 1992 revealed a response rate of 11% for 5-FU as monotherapy, *versus* 23% when combined with folinic acid (25). Another comparative meta-analysis of the way of administering 5-FU showed the superiority of continuous infusion *versus* bolus in terms of response and survival (26,27). The combinations of 5-FU/LV with oxaliplatin or irinotecan (CPT-11) are at present the most active treatments available for advanced colorectal cancer (28-32).

Other chemotherapeutic agents are now being studied such as oral fluoropyrimidines (UTF, capecitabine), and raltitrexed (Tomudex), and they demonstrate equivalence in response rates with better tolerance when compared to classic regimens, with the advantage of oral administration in many cases. However, improvement in survival has not been achieved (33-35). The main multicenter randomized phase III studies of adjuvant chemotherapy are shown in table II.

Table II. Effectiveness of systemic chemotherapy in advanced colorectal cancer

	Mean survival	1 year	2 years
5-FU monotherapy (24)	10 months		
de Gramont (5-FU bolus + 2 days infusion folinic acid) (30)	10 months	37%	12%
Lokich (5-FU continuous + 2 days infusion folinic acid) (36,37)	10 months	40%	16%
5-FU + folinic acid + oxaliplatin	10-15 months		
5-FU + folinic acid + irinotecan (38,39)	10-15 months		25%
5-FU + oxaliplatin	18 months		
5-FU + oxaliplatin + irinotecan (28)	18 months		
Raltitrexed (40)	10 months	37%	12%

The studies published on systemic therapy in advanced colorectal disease are not focused on disseminated peritoneal disease, but are mostly studies of hepatic involvement, as this is the easiest way of measuring the disease. Treatment for metastatic disease is not given with curative intent except in the case of hepatic or pulmonary metastases. It is only in patients with curative hepatic resections that survivals of 25-40% have been achieved at 5 years, although in 60-70% of cases the disease recurred in the liver or lung (41). The main objectives of medical treatment for advanced colorectal disease are thus to prolong survival and improve quality of life (42) in an at-

tempt to make the disease chronic. The majority of cases with peritoneal metastases of gastrointestinal origin are relatively resistant to systemic cytostatic drugs, with a clear dose-dependent effect. Systemic chemotherapy is not enough, but neither is surgery alone (1).

In spite of the advances in chemotherapy drugs, there are no satisfactory treatments available for peritoneal carcinomatosis. The main reason for these pessimistic results may be that cytostatic drugs administered do not affect peritoneal metastases in a sufficiently high concentration (43).

RADICAL ONCOLOGICAL CYTOREDUCTIVE SURGERY

The main aim of any treatment with curative intent in oncological surgery is the complete eradication of malignant tumor tissue. This principle has been sufficiently demonstrated in the surgery of the primary tumor and in metastatic disease of the liver and lung (44).

The aim of cytoreductive surgery is to achieve a complete extirpation of macroscopic tumor disease (45). It was Sugarbaker who developed the specific surgical technique that made it possible to carry out the radical oncological cytoreductive surgery known as peritonectomy with the use of electrosurgery in patients with peritoneal carcinomatosis (46). As many as six different peritonectomies may be necessary to eradicate the disease, which may require between 8 and 12 hours of surgery (47). Peritonectomies are used exclusively in areas with visible tumor with the intention of leaving the patient with a disease reduced to a microscopic level. However, surgery alone cannot be complete at a microscopic level (1). The main drawback in the treatment of peritoneal disease is the impossibility of performing a complete surgical resection, as invisible dissemination is always present in the abdominal cavity (48). It is precisely the persistence of residual microscopic disease that the surgeon does not see that finally kills the patient (49).

Experience has shown that if only surgery is used, 100% of patients will relapse in spite of the fact that the disease is apparently localized and has been completely resected (50).

Reseeding of malignant cells in patients with peritoneal carcinomatosis on the surfaces of the peritonectomies must be expected unless there is an associated use of perioperative intraperitoneal chemotherapy. Respect for the peritoneum constitutes the first line of defense against carcinomatosis; peritonectomies are used exclusively in areas with visible tumor (20).

Failure to respect the peritoneum as the first line of defense against carcinomatosis results in:

1. Greater dissemination.
2. The development of implants in vital structures.
3. Deeper implants which cannot be extirpated through peritonectomies.
4. Less curative cytoreductions.

For these reasons peritonectomies are used exclusively in areas affected by the tumor, always respecting those free of tumor implantation.

In all cancers, early aggressive treatment of disseminated peritoneal disease at its minimal levels shows the best results (20). In peritoneal carcinomatosis of colorectal origin, it is only possible to achieve long-term survivals after having resected all the visible implants or affected organs (51).

However, on some occasions eradication of disease is not possible. The visceral peritoneum is the main limit, both in the hepatobiliary hilum and in the folds of the mesentery, and when there is massive involvement of the small intestine by tumor infiltration (52).

THE INTEREST IN PERIOPERATIVE INTRAPERITONEAL CHEMOTHERAPY

Interest in intraperitoneal chemotherapy is not new. In 1955, Weissberger collected the results of the treatment of 7 patients with ovarian cancer who had been treated with intraperitoneal chemotherapy using nitrogen mustard (53).

Pivotal pharmacokinetic studies were carried out by Dedrick in 1978 (54). In these it was found that hydrophilic cytostatic drugs could maintain a significant concentration gradient through the peritoneal-plasma barrier when they were instilled in the abdominal cavity in large volumes. However, they also showed in their studies that the greatest limiting factor for the clinical use of intraperitoneal chemotherapy was the scant penetration of the drugs in use within tumor tissue. At present, it is believed that the diffusion of cytostatics is at a maximum between 1-3 mm in the periphery of the tumor (55).

For these reasons, it is generally accepted today that only patients with minimal residual disease after surgery are candidates who may benefit from intraperitoneal chemotherapy. A complete extirpation of macroscopic tumor disease is often not possible. A majority of groups consider that intraperitoneal chemotherapy is only useful if residual tumor nodules are smaller than 3 mm in size.

The administration of intraperitoneal chemotherapy has the benefit of providing higher concentrations of cytostatics locally at the tumor site, while minimizing systemic toxic effects when compared to systemic intravenous administration (56).

Intraperitoneal chemotherapy in the treatment and prevention of peritoneal disease was introduced at the beginning of the 1980's (20). In 1985, Sugarbaker was already advising that intraperitoneal chemotherapy was to be used for advanced colorectal cancers (57).

Gilly (58) contributed the first European experience, following the school of Fujimoto and Koga (59,60).

Basically, the Western group under the leadership of Sugarbaker specializes particularly in colorectal carcinomatosis and peritoneal pseudomyxoma, while Eastern re-

searchers led by Yonemura focus on gastric carcinomatosis.

There are three reasons why the use of intraperitoneal chemotherapy has had a limited success and little acceptance among oncologists:

—The limited penetration of drugs in tumor nodules. Only the most external cell layers are penetrated by cytostatics, which makes it essential to concentrate on the residual microscopic disease in the protocols for this type of treatment.

—The lack of uniform distribution of cytostatics in the abdominal cavity because of adhesions and the presence of a large mass of tumor.

—The unsuitable choice of patients.

Nowadays there have been important changes in the use of chemotherapy. Firstly in the route of administration: chemotherapy is now administered intraperitoneally, and acts where the disease is. There has also been a change in timing, as chemotherapy begins to be administered intra-operatively in the operating room itself as soon as the cytoreductive extirpation of macroscopic disease has finished, when only residual microscopic disease is left. Finally, a third change has come about in the selection criteria for the patients who are candidates for this treatment: as it is necessary to carry out a complete cytoreduction of the disease before administering cytostatics, the size of the residual implant is of crucial importance (20,47,61).

The major change has yet to be made, and that will be a change in the attitude of oncologists towards the treatment of advanced colorectal disease, as peritoneal carcinomatosis is potentially curable with the early application of this new combined treatment (20).

BENEFITS OF INTRAPERITONEAL HYPERTHERMIC CHEMOTHERAPY

The therapeutic use of heat has been known since the aphorism by Hypocrates (section VII, # 83), who said that what medicine does not cure, iron cures (the scalpel); what iron does not cure, fire cures, and what fire does not cure is really incurable (62).

Heat in itself has a cytotoxic effect due to its action on DNA repair, protein denaturalization, induction of thermal shock proteins, induction of apoptosis, and inhibition of angiogenesis.

True hyperthermia is defined as a temperature of 41 °C or more. The synergism of cytostatics can also occur at temperatures between 39 and 41 °C.

There is still no consensus about the optimum temperature during hyperthermic chemotherapy. As was said before, synergism begins at temperatures of 39 °C, but is greater at higher temperatures. On the other hand, temperatures above 43 °C do not represent a greater synergism and do entail the development of lesions of the small intestine due directly to the thermal effect (63).

Spratt began experimental studies to find a local treatment for carcinomatosis that would combine chemotherapy with hyperthermia. These studies finally resulted in the first application of intraoperative intraperitoneal chemohyperthermia in the treatment of peritoneal pseudomyxoma in humans in February 1979 (64,65).

The thermic exchangers used in current practice were designed for use in extracorporeal circulation and therefore have a temperature limit of 41 °C to avoid the lysis of red blood cells. For this reason, and due to the loss of temperature of the circuits employed for the administration of chemotherapy, it is not possible to attain more than moderate hyperthermia with the conventional instruments on the market. We have managed to incorporate a supplementary heater in the circuitry, which ensures a uniform temperature of 42 °C in the cavity throughout the procedure.

The open technique of chemohyperthermia allows continuous control of the irrigating solution, avoiding the damage local heat may induce in the intestine by prolonged contact on the same spot: at the same time it ensures a homogenous distribution throughout the cavity without leaving nooks and crannies hidden from exposure. Studies by the Washington Cancer Institute permit the affirmation to be made that no risk is involved for the theatre staff during the practice of this technique (66).

CHOICE OF DRUGS AND PHARMACOKINETICS

The pharmacokinetic advantages of intraperitoneal chemotherapy are the most important factor in the rational use of IPCH for the malignant disease of the peritoneal surface.

The movement of high-molecular-weight drugs from the peritoneal cavity to the circulatory compartment of the body is much slower than the clearing of the drugs from the systemic compartment. This principle creates a concentration gradient due to the peritoneum-plasma barrier that is strongly in favor of intraperitoneal concentration. Substances with a high molecular weight are confined in the abdominal cavity for long periods of time and facilitate intensification therapies. The performance of peritonectomies with extirpation of the parietal peritoneum does not alter the "peritoneal cavity sanctuary" phenomenon (20).

—The cytostatic drugs used should have the following characteristics:

—They should have a high molecular weight and be hydrosoluble.

—They should clear rapidly from the systemic circulation, and their effectiveness should be synergistic with hyperthermia.

—They should not be cell cycle-specific, being cytotoxic even in relatively short periods of exposure.

The drugs most commonly used and studied as intraperitoneal chemotherapeutic agents have been intra-

operative MMC (mitomycin C) with a peritoneum-plasma concentration gradient greater than 28 (67,68), together with 5-fluorouracil as an early postoperative intraperitoneal chemotherapy regimen (69). Recently the intraperitoneal application of new drugs considered as second-line in the systemic treatment of advanced disease is being studied (70,71). The best results have been achieved using these new strategies with survivals at 2 years of 74%, and it is suggested that the addition of irinotecan to the oxaliplatin might even in the future improve the effectiveness of this intra-abdominal locoregional intensification treatment (72).

It seems that the higher the abdominal temperature, the greater is the peritoneum-plasma concentration gradient. The duration of perfusion does not seem to bear any relation to the peritoneum-plasma gradient. In the majority of studies the mean life of the drug is 90 minutes or less. There are not enough studies on the depth of penetration of MMC after intraperitoneal administration, but there are studies on its penetration following administration by vesical instillation, thus demonstrating its presence in the urothelium, lamina propria and even muscle layers, which suggests that it penetrates at least a few millimeters (73).

Little work has been published on the maximum tolerated dose in HIPEC. Pharmacokinetic studies carried out by the Cancer Institute of Holland have demonstrated an unacceptable systemic toxicity at doses of 40 mg/m², and they established a limit in their treatment standard of 35 mg/m² (6). Table III shows the primary drugs suitable for use in HIPEC.

Table III. Area under the curve for drugs clinically used in the treatment of disseminated peritoneal disease

Drug	Molecular weight	Peritoneum-plasma gradient
5- Fluorouracil	130	250-1400
Mitomycin C	334	75-80
Doxirubicin	544	500
Cisplatin	300	12-20
Taxol	808	1000
Gemcitabine	263	50

SELECTION OF PATIENTS. PERITONEAL CARCINOMATOSIS INDEXES

The introduction of cytoreductive surgery combined with regimens of intraperitoneal chemotherapy promises increased survival time for selected patients with peritoneal carcinomatosis (1).

This aggressive treatment option for disseminated peritoneal disease includes peritonectomies for the treatment of macroscopic disease, administration of HIPEC for the control of microscopic disease, and a prudent selection of patients.

The clinical variables necessary for the selection of suitable patients include: histological type of tumor (invasive progression compared to expansive or by apposition), degree of existing disease, and extent of cytoreduction achieved. A correct selection of patients is mandatory in order to optimize results (46).

Different indexes have been used for the degree of peritoneal involvement, which enable patient stage to be ascertained and correlated with results obtained (74).

Gomez Portilla and Sugarbaker (75-77) have developed an objective method to establish the degree of existing disease that is known as the Peritoneal Carcinomatosis Index (PCI). With this method, the presence of disease and its size are measured in 13 different abdominal regions before carrying out cytoreductive surgery. On completing cytoreduction, the degree of residual disease is determined using the Index of Cytoreduction achieved, which reflects the absence of residual macroscopic disease.

Both Indexes, the Peritoneal Carcinomatosis Index and the Index of Cytoreduction achieved are the main prognostic factors in this type of conditions (20).

Using these indexes is essential, as it will help in the selection of patients and will avoid unnecessary surgery in high risk patients who just will not benefit from this treatment modality, given that it has only been possible to reach prolonged survivals in patients in whom a complete cytoreduction has been achieved (20). Surgeons should bear in mind that no long-term survivors exist unless a complete cytoreduction has been carried out. The presence of residual disease in difficult and crucial anatomical sites may on occasion jeopardize an initially favorable peritoneal carcinomatosis index (46). Patients with systemic metastatic disease are obviously not candidates for this treatment (6). Table IV shows the clinical factors that determine the surgical approach to carcinomatosis.

Table IV. Surgical approach to the treatment of carcinomatosis

	Oncological cytoreduction	Conventional treatment
Surgical risk of patient	Low	High
Histological grade	Low	High
Interval between operations	Long	Short
Type of ascites	Mucinous	Serous
Hepatic / remote metastases	Absent	Present
Complete cytoreduction	Possible	Impossible
Reestablishment of intestinal function	Possible	Impossible

The use of PCI will in the future enable the selection of patients suitable for oncosurgical treatment, with indices of peritoneal carcinomatosis greater than 24 representing a contraindication (77).

TECHNIQUE-ASSOCIATED MORBIDITY AND MORTALITY

The morbidity and mortality associated with this combined therapy of radical oncological cytoreduction and abdominal intensification chemotherapy are high (1).

Complications may derive directly from surgery, hyperthermia or chemotherapy, or from a combination of all these factors.

There is great variation regarding the reported morbidity and mortality: morbidity rates of 0-43% and mortality rates of 0-20% (6,52,74,78-80). The principal causes of death are intestinal perforation or suture dehiscence. The formation of intestinal fistulas has also been described, as well as leakage of bile, pancreatitis, and postoperative hemorrhage. Among systemic complications, apart from those usual in complex surgery (deep vein thrombosis, pulmonary emboli, pneumothorax, cardiac insufficiency or cerebral infarcts), bone marrow aplasia or the development of toxic hematological effects are the most feared complications.

It is difficult to separate the secondary complications of surgery from those related to HIPEC, both because of the heat and because of cytostatics, but the majority of complications described appear mainly in relation to the degree of surgical aggression. The most frequent intestinal complication is still intestinal perforation caused by surgical trauma of the intestinal surface during resection of the visceral implants, possibly aggravated by the action of heat and cytostatic drugs (6). However, Shido et al. have demonstrated that hyperthermia is of itself not responsible for visceral damage when used in procedures with HIPEC (64).

The contribution of postoperative diagnostic studies with imaging techniques (81) to differentiate minor complications due to inflammatory response from major complications requiring treatment, fistulas, abscesses, and hemoperitoneum will allow a greater understanding of and a solution for these difficult patients in the future.

Bone marrow aplasia is clearly the result of the application of intraperitoneal chemotherapy, and is dose- and drug-dependent. The nadir of bone marrow aplasia develops two weeks after intraperitoneal chemotherapy, compared to 4-6 weeks in systemic chemotherapy (82).

Toxic renal insufficiency appears when using regimens with cisplatin, and hence the use of thiosulphate chelating agents is always required.

Mortality and morbidity are in direct relation to the learning curve and the surgical technique employed, as well as the magnitude of the cytoreduction performed. Surgeons should always carefully discuss the balanced postoperative risk such extensive surgery entails against benefits in terms of survival and quality of life.

Studies carried out on the quality of life of these patients indicate that the survivors tolerate the treatment reasonably well, and that after 3 months they return to their usual life pattern. A recent study on patients with

survivals longer than 3 years after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy have demonstrated that 47% of them had been able to return to work, and 82% claimed to have attained 90-100% of their normal activity, and none of the patients regretted the treatment received. Without doubt this endeavour provides hope and optimism in a patient group that until now had limited therapeutic options, and whose survival without this intensive treatment, in spite of the accompanying morbidity, would be impossible (83).

STUDIES PUBLISHED IN THE MEDICAL LITERATURE

Phase II studies

Phase II studies of the treatment of carcinomatosis due to colorectal and pseudomyxoma are very numerous and promising (1,6,77-106).

In table V we present all series published, excluding the Sugarbaker group, with more than 10 patients with carcinomatosis of colorectal origin treated with cytoreduction and perioperative intraperitoneal chemotherapy.

Table V. Colorectal carcinomatosis treated with cytoreduction + intraperitoneal chemotherapy

Author	Series published			Survival in years				
	Year	Patients	Average follow-up	1	2	3	4	5
Schneebaum	1996	15	15 months					
Elias	1997	23	12 months	88%	55%	40%		
Fujimura	1999	14		51%		21%		
Loggie	2000	38	27 months	60%	39%	24%		
Cavaliere	2000	14	30 months		64%			
Witkamp	2000	29	38 months	82%	45%	23%		
Beaujard	2000	21	12 months	50%				
Piso	2001	17	39 months				75%	
Elias	2001	64	36 months	60%	47%	36%		27%
Culliford	2001	47	17 months					28%
Zoetmulder	2002	35						20%
Shen	2003	40	52 months	60%		24%		
Pilati	2003	34	14 months		31%			
Glehen	2003	26						
Total*		306	10-52 months		> 40%			20%
					2 years			5 years

* Patients in the various publications by a same group have been counted only once, and patients with carcinomatosis of appendicular origin have been excluded from among their cases.

This literature review clearly suggests that at least some benefit can be achieved, and on occasion a cure in patients who were formerly considered only for palliative treatment. The joint application of cytoreductive surgery with intraperitoneal chemotherapy is a procedure that is feasible and safe. The determining prognostic factor in all these series has been the degree of cytoreduction

achieved, given that the synergy of chemotherapy and hyperthermia depends directly on the amount of residual disease.

Carcinomatosis and hence peritoneal involvement should be considered as affecting one organ, just as the liver or lung; they should be treated the way such organs are, with curative intent. Peritoneal carcinomatosis resulting from most gastrointestinal cancers with a low index of peritoneal carcinomatosis, where good indices of complete cytoreduction can be attained, should be routinely treated according to the protocols of the new combined alternative treatment of radical oncological cytoreduction and perioperative intraperitoneal intensification chemotherapy. The natural history of these patients is changing with the occurrence of metastases in more distant sites such as the brain or eye.

In Sugarbaker's personal experience, 50% of patients with peritoneal carcinomatosis can achieve lengthy survival with the use of peritonectomies, intraperitoneal chemotherapy, and a proper selection of patients (20). In carcinomatoses of colorectal origin in his series, with more than 100 treated patients, he reports 40% survival at 5 years; the main prognostic factor was Peritoneal Carcinomatosis Index, which conditioned the degree of cytoreduction obtained (1,47,89,105,106).

<i>Peritoneal Carcinomatosis Index</i>	<i>Survival at 5 years</i>
< 10	50%
11-20	20%
> 20	0%

Although it is true that these studies have all been retrospective and non-randomized, and are therefore susceptible of criticism, everything indicates that, with this new therapeutic alternative, better survivals and on occasion cures unthinkable thus far are being obtained.

Phase III study

Until now the main objection put forward to this therapeutic alternative was a lack of randomized prospective studies, but in spite of proposals for ethically and scientifically correct studies, patients refused to be included or not in the treatment by chance. Studies had to be abandoned on several occasions, as happened in all those proposed at the Gustave Roussy Institute in Paris (72).

Recently Zoetmulder has presented the results of a phase III study carried out in patients with carcinomatosis of colorectal origin by examining the application of intraperitoneal chemotherapy *versus* systemic chemotherapy (107-109), which have already been officially published (110).

In this study, 105 patients were recruited. The aim was to compare a control group receiving conventional treatment with 5-FU/leucovorin (given systemically) to the

study group, in which as well as cytoreductive surgery, intraoperative intraperitoneal treatment with MMC modulated by hyperthermia was applied followed by systemic chemotherapy with 5-FU/leucovorin as shown in table VI.

Table VI. Phase III study: systemic chemotherapy versus intraperitoneal chemotherapy + systemic chemotherapy

<i>Control Group</i>	<i>HIPEC Group</i>
Palliative or minimal surgery	Oncological cytoreduction + HIPEC (MMC)
Weekly 5-FU/leucovorin	Weekly 5-FU/leucovorin
During 6 months or progression	During 6 months or progression
Any second line therapy	Any second line therapy

The general characteristics of patients in both groups were similar, as shown in table VII.

Table VII. General characteristics of the study groups. Phase III study: systemic chemotherapy versus intraperitoneal chemotherapy + systemic chemotherapy

	<i>Control Group</i>	<i>HIPEC Group</i>
Patients	51	54
Men/women	24/27	34/20
Mean age	55	53
Primary/secondary	28/23	30/24
Appendix	11	7
Colon	34	41
Rectum	6	6

In the study group the degree of oncological cytoreduction obtained was complete (R1), without residual macroscopic disease, in 18 patients (38%). The residual disease was < 2.5 mm (R2a) in 21 of the patients (43%), and adequate cytoreduction was not obtained, leaving macroscopic disease >2.5 mm in 9 patients (19%).

The degree of cytoreduction obtained was the main prognostic factor in this study, and in spite of achieving a complete cytoreduction in only less than 40% of patients, the survival rate was greater than with any other treatment known to this date, as is reflected in table VIII.

Table VIII. Survival. Phase III study: systemic chemotherapy versus intraperitoneal chemotherapy + systemic chemotherapy

	<i>Control group</i>	<i>HIPEC Group</i>
	50	53
6 months	39	37
12 months	18	26 (43%)
18 months	8	20
24 months	5	11 (20%)
30 months	2	7
36 months	0	4 (7.5%)

The median survival of both groups was more than one year, with median survival in the cytoreduction + intraperitoneal chemotherapy group having been almost twice that achieved in the treatment group receiving systemic chemotherapy (22.4 *versus* 12.6 months); furthermore, at 2 years 20% of patients treated with intraperitoneal chemotherapy were alive.

These partial results, in spite of having been obtained with very poor cytoreductions (only 40% of patients received a CC0-CC1 cytoreduction), and applying intraperitoneal chemotherapy exclusively intra-operatively for 60 minutes with MMC, have shown such great benefits in this group of patients that it was imperative to close the study, as it was not ethically correct to continue with treatments other than this new combined intraperitoneal therapeutic alternative.

Multicenter international study

In January 2004, Glehen et al. (7,8) presented the results of their international multicenter retrospective study in which they collected the experience worldwide of this new alternative treatment for patients suffering from colorectal carcinomatosis, excluding carcinomatosis originating in the appendix.

The study focused on 506 patients from 28 institutions who had been treated with cytoreductive surgery and perioperative intraperitoneal chemotherapy, with a mean follow-up of 53 months. Mean survival was 19.2 months, with survival at one year of 72%, at three years of 39%, and at five years of 19%. There were 38 patients who had exceeded 5 years' survival after cytoreduction in spite of having had diffuse peritoneal carcinomatosis.

Again, the degree of cytoreduction achieved was the primary determinant of prognosis, with survivals of 31% at 5 years when a complete macroscopic eradication of disease was attained, as shown in table IX.

Table IX. Survival according to degree of cytoreduction. International Multicenter Study (8)

Degree of cytoreduction	Patients (%)	Survival			Mean follow-up
		1 year	3 years	5 years	
CCR-0	271 (53.5%)	87%	47%	31%	32.4 months
CCR-1	106 (20.9%)	79%	29%	15%	24 months
CCR-2	129 (25.4%)	38%	6%	0%	8.4 months
Overall	506	72%	39%	19%	53 months

FUTURE LIMITS OF SURGERY FOR ADVANCED CANCER OF THE COLON AND RECTUM

Without doubt there are reasons for continuing with treatment of peritoneal carcinomatosis of colorectal origin. An increasing number of institutions and hospitals are adopting this treatment strategy for preventing and treating malignant diseases of the peritoneal surface.

When should clinical research become standard practice? The majority of surgeons would be in favor of phase III trials to answer questions raised by the treatment of carcinomatosis of colorectal origin, but traditionally surgery has not advanced in the treatment of gastrointestinal tumors with randomized studies, but rather has developed through an evolutionary process. As an example, we offer the case of the surgical treatment of liver metastases, which in the absence of phase III studies has been validated by many groups and evolved over the years. After many discussions, it has come to be considered a new standard of medical practice (1).

For 30 years the treatment of liver metastases advocated by Makuuchi has been considered palliative, but nowadays nobody doubts that the radical surgical oncological treatment of metastases is the standard treatment against which any other therapeutic alternative must be judged. In the same way, surgery of pulmonary metastases is accepted, and on occasion so is surgery of cerebral metastases, as a procedure with curative intent.

We trust that the review of both the studies published in both the phase II, and phase III studies of Zoetmulder et al., or the international multicenter data collected in the study of Glehen et al., will permit that surgical treatment of peritoneal dissemination in colorectal cancer be also admitted as standard treatment for these patients. The latter offers without doubt the best survival results, and even some patients remain disease-free after more than 5 years, thus being potentially cured. In our opinion, as Sugarbaker states, we are at a point of no return given that this treatment strategy is effective, and its validation as standard clinical practice will come about as more phase II studies are published by more centers and institutions. It is impossible to carry out a phase III trial because of the patients' refusal to take part in a control group, and ethical issues arise when using any treatment other than this new therapeutic option, as it is the one that has resulted in the best outcomes so far.

The presence of liver metastases has until now represented a limitation to the treatment of patients with peritoneal dissemination, as it is considered a systemic disease disseminated through the hematogenous portal route. However, Elias (61) has demonstrated that on occasion a simultaneous approach to peritoneal disease in the course of surgery for hepatic metastasis has been tolerated by patients and proven effective when complete cytoreduction is attained. Initially 12 of their patients were treated using hepatectomy together with complete cytoreduction of the accompanying peritoneal disease, and early postoperative intraperitoneal chemotherapy. There was no mortality in their series, and no systemic complications from chemotherapy either; after a mean follow-up of 14.4 months no recurrence of peritoneal disease was found in any of the patients, and 7 of them are free of disease. The combination of hepatectomy and cytoreductive surgery in advanced colorectal cancer seems at present to be a logical and feasible treatment that is

achieving promising survival results. More recently, this group has published the results of 37 patients treated simultaneously for recurrent hepatic and peritoneal disease with this combination therapy. There was a survival rate of 28% at 3 years and of 16% at 5 years, results that were absolutely unthinkable until now (111).

Today we may suggest that the current limits to the treatment of colorectal disease are found when said disease is restricted to the abdominal cavity (locoregional recurrence, retroperitoneal lymphatic dissemination, peritoneal dissemination or liver metastases), surgery ensures a radical oncological resection of disease, and this is always accompanied by the treatment of residual microscopic disease through the simultaneous administration of perioperative intraperitoneal chemotherapy.

In view of such outstanding results it is to be hoped that scepticism in the oncological community will in the future allow that all patients suffering from carcinomatosis of colorectal origin be referred to centers with experience in this therapeutic intraperitoneal combination alternative, thus enabling a chronification of their disease and in some cases their cure. Similarly, it would be desirable that Healthcare Authorities, both on a national and autonomous basis, facilitated and promoted a specific program for this treatment, commissioning National Reference Groups or Centers with proven experience to oversee it and develop it.

REFERENCES

- Pestieau SR, Sugarbaker PH. Treatment of primary colon cancer with peritoneal carcinomatosis. Comparison of concomitant vs. delayed management. *Dis Colon Rectum* 2000; 43 (10): 1341-8.
- Gómez Portilla A. Tratamiento quirúrgico de la carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. *Cir Esp* 2004; 75 (3): 156.
- Bottomley A. Metastatic colorectal cancer: treatment challenges and quality of life. *Lancet* 2002; 359 (4): 1537-8.
- Ortiz Hurtado H. Tratamiento quirúrgico y resultados del cáncer de colon. Presentación. *Cir Esp* 2003; 73: (1): 1.
- Kindler HL, Shulman KI. Metastatic colorectal cancer. *Current Treatment Options in Oncology* 2001; 2: 459-71.
- De Bree E, Witkamp A, Zoetmulder FAN. Intraperitoneal chemotherapy for colorectal cancer. Review article. *J Surg Oncol* 2002; 79: 46-61.
- Glehen O, Kwiatkoski M, Sugarbaker PH, Elis D, Levine EA, Gilly FN, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. A multi-institutional study of 506 patients. *ASCO*, 2004; January: 22-4.
- Glehen O, Kwiatkoski M, Sugarbaker PH, Elias D, Levine EA, Gilly FN, et al. Cytoreductive surgery combined with perioperative intraperitoneal chemotherapy for the management of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. A multi-institutional study of 506 patients. *J Clin Oncol* 2004; 22 (3): 284-329.
- Sticca RP. Peritoneal carcinomatosis: a final frontier. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (5): 484-5.
- Gunderson LL, Sosin H, Levitt S. Extrapelvic colon areas of failure in a reoperation series: implications for adjuvant therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1985; 11: 731-41.
- Brodsky JT, Cohen AM. Peritoneal seeding following curative resection of colonic carcinoma: implication for adjuvant therapy. *Dis Col Rectum* 1991; 34: 723-7.
- Alonso O, Sugarbaker PH. Adult respiratory distress syndrome occurring in two patients undergoing cytoreductive surgery plus perioperative intraperitoneal chemotherapy. Case reports and a review of the literature. *Am Surg* 2000; 66: 1032-6.
- Sampson JA. Implantation peritoneal carcinomatosis of ovarian origin. *Am J Pathol* 1931; 7: 423-43.
- Chu DZJ, Lang NP, Thompson C, Osteen PK, Westbrook KC. Peritoneal carcinomatosis in non-gynecological malignancy: a prospective study of prognostic factors. *Cancer* 1989; 63: 364-7.
- Sadeghi B, Arvieux C, Glehen O, Beaujard AC, Rivpore M, Baulieux J, et al. Peritoneal carcinomatosis from non-gynecological malignancies: results of the EVOCAPE 1 multicentric prospective study. *Cancer* 2000; 88: 358-63.
- Esquivel J, Angulo F, Bland RK, Stephens AD, Sugarbaker PA. Hemodynamic and cardiac function parameters during heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the open "coliseum technique". *Ann Surg Oncol* 2000; 7 (4): 296-300.
- Scoggins CR, Meszoley IM, Blanke CD, Beauchamp RD, Leach SD. Nonoperative management of primary colorectal cancer in patients with stage IV disease. *Ann Surg Oncol* 1999; 6 (7): 651-7.
- Blair SL, Chu DZJ, Schwartz RE. Outcome of palliative operations for malignant bowel obstruction in patients with peritoneal carcinomatosis from non-gynecological cancer. *Ann Surg Oncol* 2001; 8 (8): 632-7.
- Pilati P, Rossi CR, Mocellin S, Foletto M, Scagnet B, Pasetto L, et al. Multimodal treatment of peritoneal carcinomatosis and sarcomatosis. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 125-34.
- Sugarbaker PH. Successful management of microscopic residual disease in large bowel cancer. *Cancer Chemother Pharmacol* 1999; 43 (Supl.): S15-S25.
- Jayne DG, Fook S, Loi C, Seow-Choen F. Peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Br J Surg* 2002; 89: 1545-50.
- Witkamp AJ, De Bree E, Van Goethem AR, Zoetmulder FAN. Antitumor treatment. Rationale and techniques of intra-operative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *Cancer Treatment Reviews* 2001; 27: 365-174.
- Willet CG, Tepper JE, Cohen AM, Orlow E, Welch CE. Failure patterns following curative resection of colonic carcinoma. *Surgery* 1984; 200 (6): 685-90.
- Massaccesi C, Pistilli B, Valeri M, Lippe P, Rocchi MBL, Cellerino R, et al. Predictors of short-term survival and progression to chemotherapy in patients with advanced colorectal cancer treated with 5-fluorouracil based regimens. *Am J Clin Oncol* 2002; 25 (2): 140-8.
- Anonymous: Modulation of fluorouracil by leucovorin in patients with advanced colorectal cancer: evidence in terms of response rate. Advanced colorectal cancer meta-analysis project. *J Clin Oncol* 1992; 10: 896-903.
- Anonymous: Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer: Meta-analysis group in cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
- Levy-Piedbois C, Durand-Zaleski I, Jehu H, Schmitt C, Bellanger A, Piedbois P. Cost-effectiveness of second-line treatment with irinotecan or infusional 5-fluorouracil in metastatic colorectal cancer. *Ann Oncology* 2000; 11 (2): 157-61.
- Calvo E, Cortés J, González-Cao M, Rodríguez J, Aramendia JM, Fernández-Hidalgo O, et al. Combined irinotecan, oxaliplatin and 5-fluorouracil in patients with advanced colorectal cancer. A feasibility pilot study. *Oncology* 2002; 63: 254-65.
- Anonymous: oxaliplatin and protracted venous infusion of 5-fluorouracil in patients with advanced or relapsed 5-fluorouracil pretreated colorectal cancer. *B J Cancer* 2001; 85: 1258-64.
- De Gramont A, Figuer 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.
- Borner MM, Dietrich D, Stupp R, Morant R, Honegger H, Wernli M, et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin in first and second line treatment of advanced or metastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2002; 7: 1759-66.
- Bliberg H, Hendlitz A. Advanced colorectal cancer treatment in Europe: what have we achieved? Review Paper. *Anti-Cancer Drugs* 2002; 13: 461-71.
- Meropol NJ, Niedzwiecki D, Hollis D, Schilsky RL, Mayer RJ. Phase II study of oral eniluracil, 5-fluorouracil, and leucovorin in patients

- with advanced colorectal carcinoma. *Cancer* 2001; 91 (7): 1256-63.
34. Van Custem E, Twelves Ch, Cassidy J, Allman D, Bajetta E, Boyer M, et al. Oral capecitabine compared with intravenous fluorouracil plus leucovorin in patients with metastatic colorectal cancer. Xeloda Colorectal Cancer Study Group. Results of a large phase III study. *J Clin Oncol* 2001; 19: 4097-106.
 35. De Gramont A, Bosset JF, Milan C, Rougier P, Bouche O, Etienne PL, et al. Randomized trial comparing monthly low-dose leucovorin and fluorouracil bolus with bimonthly high-dose leucovorin and fluorouracil bolus plus continuous infusion for advanced colorectal cancer. A French Intergroup study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 808-15.
 36. Lokich JJ, Ahlgren JD, Gullo JJ, Philips JA, Fryer JG. A prospective randomized comparison of continuous infusion fluorouracil with conventional bolus schedule in metastatic colorectal carcinoma. A Mid-Atlantic Oncology Program Study. *J Clin Oncol* 1989; 7: 425-32.
 37. Anonymus: Efficacy of intravenous continuous infusion of 5-fluorouracil compared with bolus administration in advanced colorectal cancer. Meta-analysis group in cancer. *J Clin Oncol* 1998; 16: 301-8.
 38. Saltz LB, Cox JV, Blanke C, Rosen LS, Fehrenbacher L, Moore MJ, et al. Irinotecan plus fluorouracil and leucovorin for metastatic colorectal cancer. Irinotecan Study Group. *N Engl J Med* 2000; 343: 905-14.
 39. Douillard JY, Cunningham D, Roth AD, Navarro M, Karasek P, Jandik P, et al. Irinotecan combined with fluorouracil compared with fluorouracil alone as first-line treatment for metastatic colorectal cancer. A multicenter randomised trial. *Lancet* 2000; 355: 1041-7.
 40. Tsavaris N, Kosmas Ch, Vadiaka M, Koufos Ch. Raltitrexed (Tomudex) administration in patients with relapsed metastatic colorectal cancer after weekly irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin chemotherapy. *BMC Cancer* 2002; 2 (1): 2-15.
 41. Grávalos Castro C, Pérez Escutia MA. Tratamiento adyuvante del cáncer colorrectal. *Cir Esp* 2003; 73 (1): 38-45.
 42. Maughan TS, James RD, Kerr DJ, Ledermann JA, McArdle C, Seymour MT, et al. Comparison of survival, palliation, and quality of life with three chemotherapy regimens in metastatic colorectal cancer: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 1555-63.
 43. Yonemura Y, Fujimura T, Fushida S, Takegawa S, Kamata T, Katayama K, et al. Hypoerthermo-chemotherapy combined with cytoreductive surgery for the treatment of gastric cancer with peritoneal dissemination. *World J Surg* 1991; 15 (4): 530-6.
 44. Gertsch P. A historical perspective on colorectal liver metastases and peritoneal carcinomatosis: similar results, different treatments. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 531-41.
 45. Sugarbaker PH. Management of peritoneal-surface malignancy: the surgeon's role. *Langenbeck's Arch Surg* 1999; 384: 576-87.
 46. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Ann Surg* 1995; 221: 29-42.
 47. Sugarbaker PH. Peritonectomy procedures. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 703-27.
 48. Yonemura Y. Principles of the treatment of peritoneal dissemination. In: Yonemura Y, eds. *Peritoneal dissemination-molecular mechanisms and the latest therapy*. Kanazawa: Maeda Shoten Co, Ltd; 1998. Chapter 11, p. 175-90.
 49. Sugarbaker PH. It's what the surgeon doesn't see that kills the patient. *Nippon Med Sch* 2000; 67 (1): 5-8.
 50. Dubé P, Lasser Ph, Elias D. Traitement de la carcinose péritoneale d'origine colorectale. *J Chir (Paris)* 1997; 134 (5-6): 233-6.
 51. Elias DM, Pocard M. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 543-59.
 52. Gilly FN. Rationale for peritonectomy and perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Peritoneal Surface Malignancy. Third Biannual Masterclass in Peritoneal Surface malignancy*. Basingstoke, Dic 2002.
 53. Weissberger AS, Levine B, Storaasli JP. Use of nitrogen mustard in treatment of serous effusions of neoplastic origin. *JAMA* 1955; 159: 1704-7.
 54. Dedrick RL, Myers CE, Bungay PM, DeVita VT Jr. Pharmacokinetic rationale drug administration in the treatment of ovarian cancer. *Cancer Treat Rep* 1978; 62: 1-9.
 55. Katz MH, Barone RM. The rationale of perioperative intraperitoneal chemotherapy in the treatment of peritoneal surface malignancies. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 673-88.
 56. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming R, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arc Surg* 2003; 138: 26-33.
 57. Sugarbaker PH, Gianola FJ, Speyer JL, Wesley R, Barofsky I, Myers CE. Prospective, randomized trial of intravenous versus intraperitoneal 5-fluorouracil in patients with advanced primary colon or rectal cancer. *Surgery* 1985; 98: 414-21.
 58. Gilly FN, Sayag AC, Carry PY, Brillon G, Roche M, James I, et al. Chimio- hyperthermie intra-péritoneale (CHIP) dans le traitement des carcinoses péritoneales d'origine digestive. Rapport d'une observation et données physiopathologiques. *J Chir (Paris)* 1990; 127 (2): 95-8.
 59. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Ohta M, Takahashi M, Kobayashi K, et al. Intraperitoneal hyperthermic perfusion combined with surgery effective for gastric cancer patients with peritoneal seeding. *Ann Surg* 1988; 208: 36-41.
 60. Koga S, Hamazoe R, Maeta M, Shimizu N, Murakami A, Wakatsuki T. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion either mitomycin C. *Cancer* 1988; 61: 232-7.
 61. Elias D, Dube P, Bonvalot S, Meshaka P, Manai M, Cavalcanti A, et al. Treatment of liver metastases with moderate peritoneal carcinomatosis by hepatectomy and cytoreductive surgery followed by immediate postoperative intraperitoneal chemotherapy: feasibility and preliminary results. *Hepatogastroenterol* 1999; 46: 360-3.
 62. Sticca RP, Dach BW. Rationale for hyperthermia with intraoperative intraperitoneal chemotherapy agents. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 689-801.
 63. Shido A, Ohmura S, Yamamoto K, Konayashi T, Fujimura T, Yonemura Y. Does hyperthermia induce peritoneal damage in continuous hyperthermic peritoneal perfusion? *World J Surg* 2000; 24 (5): 507-11.
 64. Spratt JS, Adcock RA, Sherrill W, Travathen S. Hyperthermic peritoneal perfusion system in canines. *Cancer Res* 1980; 40: 253-5.
 65. Spratt JS, Adcock RA, Muskovin M, Sherrill W, McKeown J. Clinical delivery system for intraperitoneal hyperthermic chemotherapy. *Cancer Res* 1980; 40: 2563-5.
 66. 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 (2): 186-91.
 67. Fujimoto S, Shrestha RD, Kokubun M, Kobayashi K, Kiuchi S, Ohta M, et al. Pharmacokinetic analysis of mitomycin C for intraperitoneal hyperthermic perfusion in patients with far-advanced or recurrent gastric cancer. *Reg Cancer Treat* 1989; 2: 198-202. *Gan To Kagaku Ryoho*. 1989;16 (7): 2411-5. Japanese.
 68. Panteix G, Guillaumont M, Cherpil L, Cuichard J, Gilly FN, Carry PY, et al. Study of the pharmacokinetics of mitomycin C in humans during intraperitoneal chemotherapy with special mention of the concentration in local tissues. *Oncology* 1993; 50: 366-70.
 69. Jacquet P, Averbach A, Stephens AD, Stuart OA, Chang D, Sugarbaker PH. Heated intraoperative intraperitoneal mitomycin C and early postoperative intraperitoneal 5-fluorouracil: pharmacokinetic studies. *Oncology* 1998; 55 (2): 130-8.
 70. Elias D, El Otmay A, Bonnay M, Pci A, Ducreux M, Antoun S, et al. Human pharmacokinetic study of heated intraperitoneal oxaliplatin in increasingly hypotonic solutions after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Oncology* 2002; 63: 346-52.
 71. Elias DM, Sideris L. Pharmacokinetics of heated intraoperative intraperitoneal oxaliplatin after complete resection of peritoneal carcinomatosis. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 755-69.
 72. Elias DM, Pocard M. Treatment and prevention of peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Surg Oncol Clin N Am* 2003; 12: 543-59.
 73. Wientjes MG, Badalament RA, Wang RC, Hassan F, Au JL. Penetration of mitomycin C in human bladder. *Cancer Res* 1993; 53: 3314-31.
 74. 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.
 75. Gómez Portilla A, Sugarbaker PH. Segunda cirugía (second look) después de citorreducción y quimioterapia intraperitoneal en la carcinomatosis por cáncer colorrectal: análisis de factores pronósticos. *Cir Esp* 1997; 61: 240-5.

76. Gómez Portilla A, Deraco M, Sugarbaker PH. Clinical pathway for peritoneal carcinomatosis from colon and rectal cancer: guidelines for current practice. *Tumori* 1997; 83 (Supl.): 725-8.
77. Gómez Portilla A, Sugarbaker PH, Chang D. Second-look surgery after cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer: analysis of prognosis features. *World J Surg* 1999; 23: 23-9.
78. Jacquet P, Stephens AD, Averbach AM, Chang D, Ettinghausen SE, Dalton RR, et al. Analysis of morbidity and mortality in 60 patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 1996; 77: 2622-9.
79. Esquivel J, Vidal-Jove J, Steves MA, Sugarbaker PH. Morbidity and mortality of cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Surgery* 1993; 113: 631-6.
80. 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 heated intraoperative intraperitoneal chemotherapy using the coliseum technique. *Ann Surg Oncol* 1999; 6: 790-6.
81. Dromain C, Bisdorff A, Elias D, Antoun S, Boige V, Lasser P, et al. Computed tomographic features of peritoneal carcinomatosis treated by intraperitoneal chemohyperthermia. *J Comput Assist Tomogr* 2003; 27 (3): 327-32.
82. Loggie BW, Fleming RA. Complications of heated intraperitoneal chemotherapy and strategies for prevention. *Cancer Treat Res* 1996; 82: 221-33.
83. McQuellon RP, Loggie BW, Lehman AB, Russell 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 (2): 155-62.
84. Horsell KW, Merten S, Clingan P, King DW, Morris DL. Peritonectomy and intraperitoneal chemotherapy in appendiceal and colorectal cancer. *Aust N Z J Surg* 1999; 69 (10): 729-32.
85. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Van Slooten GW, Van Coevorden F, Zoetmulder FAN. Extensive surgical cytoreduction and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with pseudomyxoma peritonei. *Br J Surg* 2001; 88: 458-63.
86. Witkamp AJ, de Bree E, Kaag MM, Boot H, Beijnen JH, van Slooten GW, et al. Extensive cytoreductive surgery followed by intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with mitomycin-C in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Eur J Cancer* 2001; 37: 979-84.
87. Yamaguchi A, Tsukoika Y, Fushida S, Kurosaka Y, Kanno M, Yonemura Y, et al. Intraperitoneal hyperthermic treatment for peritoneal dissemination of colorectal cancers. *Dis Colon Rectum* 1992; 35 (10): 964-8.
88. Schneebaum S, Arnold MW, Staubus A, Young DC, Dumond D, Martin EW Jr. Intraperitoneal hyperthermic perfusion with mitomycin C for colorectal cancer with peritoneal metastases. *Ann Surg Oncol* 1996; 3: 44-50.
89. Sugarbaker PH, Chang D. Results of treatment of 385 patients with peritoneal surface spread of appendiceal malignancy. *Ann Surg Oncol* 1996; 6 (8): 727-31.
90. Cavaliere F, Perri P, Di Filippo F, Giannarelli D, Botti C, Cosimelli M, et al. Treatment of peritoneal carcinomatosis with intent of cure. *J Surg Oncol* 2000; 74: 41-4.
91. Elias D, Dubé P, Blot F, Bonvallet S, Eggenspieler P, Sabourin JC, et al. Peritoneal carcinomatosis treatment with curative intent: the Institute Gustave-Roussy experience. *Eur J Surg Oncol* 1997; 23: 317-21.
92. Elias D, Gachot B, Bonvallet S, Blot F, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Carcinoses péritoneales traitées par exérèse complète et chimiothérapie intra-péritoneale postopératoire immédiate (CIPPI). Etude de phase II portant sur 54 malades. *Gastroenterol Clin Biol* 1997; 21: 181-7.
93. Elias D, Antoun S, Raynard B, Puizillout JM, Sabourin JC, Ducreux M, et al. Traitement des carcinoses péritoneales par exérèse complète et chimiohyperthermie intrapéritoneale. Etude de phase I-II permettant de définir la meilleure procédure technique. *Chirurgie* 1999; 124: 380-9.
94. Elias D, Blot F, El Otmány A, Antoun S, Lasser P, Boige V, et al. Curative treatment of peritoneal carcinomatosis arising from colorectal cancer by complete resection and intraperitoneal chemotherapy. *Cancer* 2001; 92: 71-6.
95. Loggie BW, Fleming RA, McQuellon RP, Russell GB, Geisinger KR. Cytoreductive surgery with intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for disseminated peritoneal cancer of gastrointestinal origin. *Am Surgeon* 2000; 66: 561-8.
96. Fujimura T, Yonemura Y, Fujita H, Michiwa Y, Kawamura T, Nojima N, et al. Chemohyperthermic peritoneal perfusion for peritoneal dissemination in various intra-abdominal malignancies. *Int Surg* 1999; 84 (1): 60-6.
97. Beaujard AC, Glehen O, Caillot JL, Francois Y, Bienvenu J, Pantiex G, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia with mitomycin C for digestive tract cancer patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer* 2000; 88 (11): 2512-9.
98. Piso P, Bektas H, Werner U, Schlitt HJ, Kubicka S, Bornscheuer A, et al. Improved prognosis following peritonectomy procedures and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy for peritoneal carcinomatosis from appendiceal carcinoma. *Eur J Surg Oncol* 2001; 27: 286-90.
99. Rey Y, Porcheron J, Talabard JN, Szafrnicki K, Balique JG. Carcinomes péritoneaux traités par chirurgie de réduction tumorale et chimiohyperthermie intrapéritoneale. *Ann Chir* 2000; 125: 631-42.
100. Porcheron J, Talabard JN, Breton C, Szafrnicki K, Luxembourg O, Dufraisse G, et al. Intraperitoneal chemohyperthermia for peritoneal carcinomatosis: original modelling, clinical tolerance and results study about 30 patients. *Hepatogastroenterology* 2000; 47: 1411-8.
101. Vaira M, Scuderi S, Castamagna D, Barone R, Aemo B, Mioli PR, et al. Cytoreductive surgery and intraperitoneal hyperthermic-antiblastic therapy (HAPP) in peritoneal carcinomatosis. *Minerva Chir* 2002; 57 (5): 579-605.
102. Shen P, Levine EA, Hall J, Case D, Russell G, Fleming RA, et al. Factors predicting survival after intraperitoneal hyperthermic chemotherapy with mitomycin C after cytoreductive surgery for patients with peritoneal carcinomatosis. *Arch Surg* 2003; 138: 26-33.
103. Pilati P, Moccellini S, Rossi CR, Fioletto M, Campana L, Nitti D, et al. Cytoreductive surgery combined with hyperthermic intraperitoneal intraoperative chemotherapy for peritoneal carcinomatosis arising from colon adenocarcinoma. *Ann Surg Oncol* 2003; 10 (5): 508-13.
104. Glehen O, Mithieux F, Osinsky D, Beaujard AC, Freyer G, Guertsch Ph, et al. Surgery combined with peritonectomy procedures and intraperitoneal chemohyperthermia in abdominal cancers with peritoneal carcinomatosis: a phase II study. *J Clin Oncol* 2003; 21 (5): 799-806.
105. Sugarbaker Ph, Jablonski KA. Prognostic features of 51 colorectal and 130 appendiceal cancer patients with peritoneal carcinomatosis treated by cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy. *Ann Surg* 1995; 221: 124-32.
106. Sugarbaker PH, Schellinx MET, Chang D, Koslowe P, Von Meyerfeldt M. Peritoneal carcinomatosis from adenocarcinoma of the colon. *World J Surg* 1996; 20: 585-92.
107. Zoetmulder FAN, Verwaal V. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) with mitomycin C significantly improves survival in patients with peritoneal carcinomatosis of colorectal origin (abstract) ASCO Prog Proc 2002; 21: 147a.
108. Zoetmulder FAN. Prevention and treatment of carcinomatosis from colon cancer. Peritoneal Surface Malignancy. Third Biannual Masterclass in Peritoneal Surface Malignancy. Basingstoke Dic 2002.
109. Zoetmulder FAN. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in peritoneal carcinomatosis. XXXVIII Congress of the European Society for Surgical Research, Ghent, Belgium May. 2003.
110. Verwaal VJ, Van Ruth S, De Bree E, Van Slooten GW, Van Tinteren H, Boot H, 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.
111. Elias D, Ouellet JF, Bellon N, Pignon JP, Pocard M, Lasser P. Extrahepatic disease does not contraindicate hepatectomy for colorectal liver metastases. *Br J Surg* 2003; 90 (5): 567-74.

Carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal. Estado actual del tratamiento. Revisión y puesta al día

A. Gómez Portilla, I. Cendoya, I. López de Tejada, I. Olabarría, C. Martínez de Lecea, L. Magrach, A. Gil, J. Echevarría, M. Valdovinos e I. Larrabide

Programa de Carcinomatosis Peritoneal. Policlínica San José. Vitoria

RESUMEN

El cáncer colorrectal es el tumor más frecuente del tracto digestivo. La alta incidencia de diseminación abdominal, el pobre pronóstico de estos pacientes con una mediana de supervivencia entre 5 y 9 meses demostrada repetidamente en todos los estudios de carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal, el fracaso de los tratamientos sistémicos adyuvantes con quimioterapia con supervivencias máximas de 18 meses independientemente del desarrollo de nuevas drogas citostáticas y las nuevas combinaciones o formas de uso, hacen crucial la investigación y el desarrollo de nuevas estrategias de tratamiento.

Revisamos los principios del protocolo del tratamiento de Sugarbaker, que contempla la combinación de la máxima cirugía radical oncológica citoreductora para el tratamiento de la enfermedad macroscópica diseminada con la máxima quimioterapia de intensificación intraperitoneal perioperatoria para el tratamiento de la enfermedad microscópica residual.

Se presentan los resultados de las publicaciones científicas, de todos los estudios fase II con más de 10 pacientes tratados publicados en la literatura médica por los principales grupos de trabajo en esta línea de tratamiento, junto con el único estudio fase III publicado hasta el momento, y finalmente los resultados de un reciente estudio multicéntrico internacional retrospectivo.

Con esta nueva alternativa terapéutica, la supervivencia media a los 36 meses es del 40, y del 20% a los 5 años. Basados en estos resultados, proponemos esta alternativa de tratamiento como el tratamiento de elección de estos desafortunados pacientes.

Palabras clave: Cáncer colorrectal. Protocolo de tratamiento de Sugarbaker. Alternativa terapéutica.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad diseminada metastásica es la mayor causa de muerte de los pacientes con cáncer colorrectal, pero a diferencia de otras patologías, la presencia de enfermedad diseminada de origen colorrectal tanto en cavidad abdominal como a distancia, hígado y pulmón, no impide en la actualidad planteamientos terapéuticos con intención curativa en grupos seleccionados de pacientes.

La alta incidencia del cáncer colorrectal, tumor digestivo más frecuente, la afectación carcinomatosa en el 10-20% de los pacientes bien inicialmente o a lo largo del devenir de la enfermedad, la historia natural de los pacientes afectados de diseminación peritoneal por cáncer colorrectal

con supervivencias menores a 6 meses cuando son tratados con esquemas terapéuticos convencionales, el fracaso de la quimioterapia sistémica en el tratamiento de estos desafortunados pacientes a pesar de la aplicación de nuevos fármacos y esquemas de quimioterapia, ha obligado al desarrollo de nuevas actitudes y alternativas terapéuticas.

Desde 1982, el Dr. Sugarbaker planteó la diseminación peritoneal como un estadio locorregional de la enfermedad y desarrolló una nueva alternativa terapéutica basada en el tratamiento de la enfermedad macroscópica mediante cirugía citoreductora radical oncológica merced a las peritonectomías por él desarrolladas, seguido del tratamiento de la enfermedad residual microscópica con la aplicación directa intraabdominal, de quimioterapia de intensificación locorregional modulada por hipertermia intraoperatoria y de quimioterapia intraabdominal postoperatoria precoz.

Pues bien, con este nuevo esquema terapéutico su grupo está obteniendo supervivencias a 5 años superiores al 30% tras citorreducciones completas, y en grupos selectos incluso curaciones de enfermos hasta ahora erróneamente considerados terminales (1).

Estos resultados espectaculares nos obligan a presentar la revisión actualizada de las bases y fundamentos de esta alternativa terapéutica que desde el año 1997 venimos implantando y desarrollando de forma pionera en nuestro medio de trabajo aquí en España, y a solicitar que esta alternativa de tratamiento sea considerada por todos los profesionales involucrados en el diagnóstico y tratamiento de estos desafortunados pacientes (2).

HISTORIA NATURAL DE LA CARCINOMATOSIS NO TRATADA

Incidencia de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal

El cáncer colorrectal constituye un problema de salud pública en los países occidentales, al ser la segunda neoplasia más frecuente en el hombre y la tercera en las mujeres. La incidencia de cáncer colorrectal mundial se estima en 945.000 pacientes por año (3). Según los registros de tu-

mores de nuestro país, 19.166 nuevos casos de cáncer colorrectal se registraron en el año 2000 en España (4).

Muchos de estos pacientes se presentan con metástasis y hasta el 50% desarrollarán metástasis a lo largo de su enfermedad. Los lugares de presentación de las metástasis en orden de frecuencia en el cáncer colorrectal son el hígado, el peritoneo, el pulmón, los huesos y el cerebro (5).

La incidencia exacta de carcinomatosis peritoneal como lugar de recurrencia no es conocida con certeza, pues la mayoría de los estudios analíticos y de imagen, utilizados en el seguimiento de los pacientes con cáncer colorrectal no son capaces de detectar la enfermedad en estadios iniciales. Se estima que en el momento del diagnóstico de cáncer de colon, la superficie peritoneal está afectada en un 10-15% y que la recurrencia inicial en el peritoneo es de hasta un 50% en los pacientes después de cirugía curativa exéretica por cáncer de colon. Si bien es conocido que la diseminación peritoneal aparece en el 40-70% de los pacientes con enfermedad recurrente, tan sólo el 10-35% de los pacientes presentan enfermedad confinada exclusivamente al peritoneo (6-8). El tratamiento de la enfermedad diseminada peritoneal sigue constituyendo una de las fronteras en oncología (9).

La experiencia aportada por las reoperaciones programadas de Wangsteen desde 1948, permitieron comprobar una recurrencia de 64% a los 6-12 meses de la cirugía inicial, estando esta recurrencia en casi en el 80% de las veces confinada a la cavidad abdominal exclusivamente, afectación de hígado, tejido linfático retroperitoneales con o sin afectación peritoneal (10).

En laparotomías realizadas en pacientes sintomáticos, la diseminación carcinomatosa ha estado presente en la mitad de los pacientes, mientras que ha sido el lugar único de recurrencia en sólo el 2-18% de los casos. La revisión de Brodsky (11) sobre el devenir de los pacientes tratados curativamente por un cáncer colorrectal mostró que 25-35% de los pacientes presentaron una recidiva peritoneal y que el 15% de ellos esta recidiva peritoneal era la única localización metastásica de la enfermedad. Es este pequeño grupo de enfermos, conocidos como pacientes con diseminación peritoneal predominante (12), los que pueden beneficiarse de un tratamiento con intención curativa de la carcinomatosis peritoneal con la condición de que la resección sea completa.

Historia natural de la carcinomatosis de origen colorrectal

El término "carcinomatosis peritoneal" fue empleado inicialmente por Sampson en 1931 (13), para describir la diseminación regional del cáncer en pacientes con carcinoma ovárico, el mecanismo de diseminación se intuyó que se efectuaba principalmente por implantación, aunque la diseminación venosa y linfática se contemplaba en algunos casos. Este concepto se ha mantenido generalmente aceptado hasta la actualidad.

La carcinomatosis peritoneal representa la diseminación locoregional intraabdominal de los cánceres gastrointestinales, ginecológicos y de otros tumores con o sin evidencia de enfermedad metastásica sistémica. Se manifiesta por la presencia de nódulos tumorales de tamaño, número, y distribución variable en la superficie peritoneal. Hay una enorme variedad de manifestarse la enfermedad individualmente, desde la presencia de algunos nódulos pequeños superficiales en la vecindad del tumor primario hasta cavidades abdominales completamente ocupadas por grandes depósitos tumorales invasivos (14).

Esta afectación regional de la enfermedad cancerosa se ha asociado tradicionalmente con mal pronóstico y casi uniformemente con incurabilidad. El tratamiento de estos pacientes ha consistido desde laparotomías para la toma de biopsias hasta resecciones extensas de tumor, siendo los enfermos después referenciados a sus oncólogos para tratamientos con quimioterapia sistémica (15).

La mayoría de estos pacientes sufrían terriblemente y en una media de 9 meses fallecían de obstrucción intestinal o de inanición con caquexia terminal (16).

En ocasiones los pacientes requerían una intervención quirúrgica por oclusión intestinal, hemorragia, perforación y ocasionalmente por ascitis profusa. Si bien, debido a los pobres índices de supervivencia de estos pacientes, algunos cirujanos han abogado por actitudes abstencionistas en casos seleccionados (17,18).

La carcinomatosis peritoneal es la causa de muerte más común en pacientes resecaos por cánceres intraabdominales (19). Siendo, según Sugarbaker (20), la persistencia de células tumorales en la cavidad abdominal o en la pelvis las responsables de la muerte del 30-50% de los pacientes que mueren de esta enfermedad.

Las metástasis peritoneales del cáncer colorrectal se consideran en el momento actual igual que la enfermedad metastásica a distancia o diseminada, y por tanto es tratada con quimioterapia sistémica o con cirugía junto con quimioterapia sistémica ambas únicamente con intención paliativa (6).

Pocos son los estudios publicados sobre la historia natural de la carcinomatosis de origen colorrectal. La mediana de supervivencia observada en pacientes afectos de carcinomatosis colorrectal fue de 6 meses para Chu y cols. (14), de 5,2 meses en el estudio multicéntrico EVOCAPE de Sadeghi y cols. (15), y de 9 meses en la serie más importante y reciente de Jayne y cols. (21), como queda reflejado en la tabla I.

Tabla I. Supervivencia en carcinomatosis colorrectal

Autor	Pacientes	Mediana	Media	Supervivencia máxima
Chu (14)	45	6 m	8,5 m	26 m
Sadeghi (15)	118	5,2 m		
Jayne (21)	349	9 m		

La carcinomatosis peritoneal es pues, una forma común de progresión de la enfermedad en pacientes con cáncer colorrectal. De 2.756 pacientes con cáncer colorrectal, 349 (13%) fueron identificados con carcinomatosis peritoneal, 214 sincrónica y 135 metacrónicamente. En 125 (58%) de los pacientes con enfermedad sincrónica estaban libres de enfermedad metastásica y 80 de ellos tenían enfermedad con carcinomatosis peritoneal localizada, definida la carcinomatosis como localizada cuando solamente una de las 5 regiones abdomino-pélvicas estaba afectada por tumor. La supervivencia media en enfermedad localizada fue de 9 meses y de 4 meses cuando la enfermedad estaba generalizada. En los pacientes considerados para la operación la extensión de la carcinomatosis parece ser el único indicador de supervivencia (16).

La incidencia de carcinomatosis peritoneal en este estudio fue de 13%, comparable con otros trabajos. Lo más relevante del estudio es el grupo que desarrolla carcinomatosis localizada en ausencia de enfermedad a cualquier otro nivel, seguramente son los pacientes que se puedan beneficiar de la cirugía citorrreductora con IPCH (16).

Pestieu y Sugarbaker (1) han hipotizado que si la carcinomatosis de colon es de poco volumen y es tratada mediante cirugía citorrreductora con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria, entonces la supervivencia a 5 años mejorará. La citorreducción completa es esencial para conseguir una supervivencia a largo plazo. Si todo el cáncer visible puede ser resecado, entonces la enfermedad residual puede ser erradicada mediante una adecuada quimioterapia intraperitoneal perioperatoria. El control efectivo regional pospondrá la muerte en la mayoría de los casos y posiblemente curará algunos de los pacientes (22).

La historia natural de la enfermedad y la heterogeneidad de los pacientes es tal que solamente un estudio randomizado prospectivo contestaría adecuadamente a las preguntas sobre si el tratamiento locoregional prolonga la supervivencia.

Aunque los beneficios de la cirugía citoreductora con quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria tienen que ser validados por estudios prospectivos randomizados, hay un interés y entusiasmo creciente por esta nueva alternativa de tratamiento, particularmente a la vista del nefasto pronóstico asociado con los tratamientos convencionales (21).

El 85% de los pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal fallecen con enfermedad confinada al abdomen (23).

TRATAMIENTOS ADYUVANTES CON QUIMIOTERAPIA SISTÉMICA EN CÁNCER AVANZADO DE COLON Y RECTO

Durante los últimos 40 años el 5-FU ha sido prácticamente la única opción quimioterápica eficaz en pacientes con cáncer avanzado de colon y recto, y todavía se consi-

dera la droga fundamental, aunque en la práctica sólo produce respuestas completas en el 10% de los pacientes, con una media de supervivencia entre 9 y 12 meses y solamente 5% de los pacientes vivos a los 3 años (24).

Un meta-análisis de las publicaciones disponibles en 1992, demostró una respuesta de un 11% para el 5-FU como monoterapia, frente a un 23% cuando se modulaba con Ac. folínico (25). Otro metanálisis comparativo de la forma de administración del 5-FU, demostró una superioridad de la infusión continua frente a los bolus en términos de respuesta y supervivencia (26,27). Las combinaciones de 5-FU/LV con oxaliplatino o irinotecán (CPT-11) son en la actualidad los tratamientos disponibles más activos en el cáncer avanzado colorrectal (28-31).

En los últimos tiempos se están estudiando otros agentes quimioterápicos como las fluorpirimidinas orales (UTF, capecitabina), el raltitrexed (Tomudex®), demostrando equivalencia en tasa de respuestas con mejores tolerancias que los esquemas clásicos, con la ventaja de su administración oral en muchos casos. Sin embargo no se han conseguido mejoras en la supervivencia (32-34). Los principales estudios multicéntricos randomizados fase III de quimioterapia adyuvante quedan reflejados en la tabla II.

Tabla II. Efectividad de la quimioterapia sistémica en cáncer colorrectal avanzado

	Supervivencia media	1 año	2 años
5-FU monoterapia (24)	10 meses		
de Gramont (5-FU bolus + infusión Ac. folínico 2 días) (30)	10 meses	37%	12%
Lokich (5-FU continuo + infusión Ac. folínico 2 días) (36,37)	10 meses	40%	16%
5-FU + Ac. folínico + oxaliplatino	10-15 meses		
5-FU + Ac. folínico + irinotecán (38,39)	10-15 meses		25%
5-FU + oxaliplatino	18 meses		
5-FU + oxaliplatino + irinotecán (28)	18 meses		
Raltitrexed (40)	10 meses	37%	12%

Los estudios publicados en terapia sistémica de enfermedad avanzada colorrectal no son por enfermedad peritoneal diseminada, sino que en su mayoría son estudios sobre enfermedad hepática, por ser la forma más fácil de medir la enfermedad. El tratamiento para la enfermedad metastásica no se da con intención curativa excepto en la situación de metástasis hepática o pulmonar. Sólo en pacientes con resecciones hepáticas curativas se han conseguido supervivencias a los 5 años del 25-40%, aunque en el 60-70% de los casos la enfermedad recidivará en hígado o pulmón (41). Los objetivos principales del trata-

miento médico de la enfermedad avanzada colorrectal son entonces prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida del paciente (42). La mayoría de los casos con metástasis peritoneales de origen gastrointestinal son relativamente resistentes a las drogas citostáticas sistémicas, con un claro efecto dosis dependiente (22). La quimioterapia sistémica no es suficiente, pero la cirugía sola tampoco es suficiente (1).

A pesar de los avances en las drogas quimioterápicas, no se dispone de tratamientos satisfactorios para la carcinomatosis peritoneal. La principal razón de estos resultados pesimistas puede ser que las drogas citostáticas administradas no actúan en las metástasis peritoneales en concentraciones suficientemente altas (43).

CIRUGÍA CITORREDUCTORA RADICAL ONCOLÓGICA

El objetivo principal de cualquier tratamiento con intención curativa en cirugía oncológica es la erradicación completa del tejido tumoral maligno. Este principio ha quedado suficientemente demostrado en la cirugía del tumor primario y en la enfermedad metastásica de hígado y pulmón (44).

El objetivo de la cirugía citorreductora es conseguir una extirpación completa de la enfermedad tumoral macroscópica (45). Fue Sugarbaker quien desarrolló la técnica quirúrgica específica que posibilita la realización de esta cirugía citorreductora radical oncológica conocida como peritonectomías mediante el uso de electrocirugía en pacientes con carcinomatosis peritoneal (46). Hasta 6 diferentes peritonectomías pueden ser necesarias para conseguir erradicar la enfermedad, lo que puede requerir entre 8 y 12 horas de cirugía (47). Las peritonectomías se utilizan exclusivamente en áreas con tumor visible y con intención de conseguir dejar al paciente con reducción de la enfermedad a nivel microscópico, sin embargo la cirugía sola no puede ser completa a nivel microscópico (22). El principal inconveniente del tratamiento de la enfermedad peritoneal es la imposibilidad de completar una resección quirúrgica dado que siempre se produce una diseminación invisible en la cavidad abdominal (48). Y es precisamente la persistencia de la enfermedad microscópica residual que el cirujano no ve, lo que finalmente mata al paciente (49).

La experiencia ha demostrado que si se utiliza sola la cirugía, el 100% de los pacientes recidivarán a pesar del hecho aparente de que la enfermedad parece localizada y ha sido completamente reseada (50).

La reimplantación de células malignas en pacientes con carcinomatosis peritoneal en las superficies de las peritonectomías debe ser esperada a menos que se use asociada a quimioterapia intraperitoneal peroperatoria. El respeto por el peritoneo constituye la primera línea defensiva frente a la carcinomatosis, las peritonectomías se utilizan exclusivamente en áreas con tumor visible (20).

La falta de respeto por el peritoneo como primera línea de defensa contra la carcinomatosis produce:

1. Mayor diseminación.
2. Aparición de implantes en estructuras vitales.
3. Los implantes más profundos no pueden ser extirpados mediante peritonectomías.
4. Menos citorreducciones curativas.

Por estos motivos las peritonectomías se utilizan exclusivamente en áreas afectas por tumor, respetando siempre las libres de implantación tumoral (20).

En todos los cánceres, el tratamiento precoz agresivo de la enfermedad diseminada peritoneal en sus niveles mínimos demuestra los mejores resultados (20). En carcinomatosis peritoneal de origen colorrectal, sólo se pueden conseguir supervivencias de largo tiempo después de haber reseado todos los implantes visibles y/o órganos afectados (51).

Sin embargo en ocasiones no es posible la erradicación de la enfermedad. Los principales límites los constituye el peritoneo visceral, tanto a nivel del hilio hepatobiliar, como la retracción del mesenterio y la afectación masiva del intestino delgado por infiltración tumoral (52).

INTERÉS POR LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL PERIOPERATORIA

El interés por la quimioterapia intraperitoneal no es nuevo, ya en 1955 Weissberger recogía los resultados del tratamiento de 7 pacientes con cáncer de ovario tratados con quimioterapia intraperitoneal con mostaza nitrogenada (53).

Los principales estudios farmacocinéticos fueron realizados por Dedrick en 1978 (54), en ellos encontraron que las drogas citostáticas hidrófilas pueden mantener un gradiente de concentración significativo por la barrera peritoneo-plasmática cuando se añaden en la cavidad abdominal en grandes volúmenes. Sin embargo también en sus estudios demostraron que el mayor factor limitante para el uso clínico de la quimioterapia intraperitoneal era la escasa penetración de las drogas utilizadas en los tejidos tumorales. En la actualidad se cree que la difusión de los citostáticos es máxima entre 1-3 mm en la periferia del tumor (55).

Por estos motivos hoy es aceptado de forma general que solamente los pacientes con enfermedad residual mínima después de la cirugía son candidatos a beneficiarse de la quimioterapia intraperitoneal. A menudo la extirpación completa de la enfermedad tumoral macroscópica no es posible. La mayoría de los grupos consideran que la quimioterapia intraperitoneal es sólo útil si los nódulos residuales tumorales son menores de 3 mm.

La administración de quimioterapia intraperitoneal tiene el beneficio de proporcionar concentraciones más altas de citostáticos localmente en el lugar donde se encuentra el tumor, minimizando mientras los efectos tóxicos sistémicos comparativamente con la administración endovenosa sistémica (56).

La quimioterapia intraperitoneal en el tratamiento y prevención de las enfermedades peritoneales fue introducida en los comienzos de los 80 (20). Ya en 1985, Sugarbaker y cols. aconsejaban la utilización de quimioterapia intraperitoneal en los cánceres avanzados colorrectales (57).

Gilly (58) aporta la primera experiencia en Europa siguiendo la escuela de Fujimoto y Koga (59,60).

Básicamente el grupo occidental liderado por Sugarbaker se superespecializa en carcinomatosis colorrectal y pseudomixoma peritoneal mientras que los investigadores orientales liderados por Yonemura lo hacen en carcinomatosis gástrica.

Tres son las causas por las que la utilización de la quimioterapia intraperitoneal ha tenido un éxito limitado y escasa aceptación por los oncólogos:

—La limitada penetración de las drogas en los nódulos tumorales. Solamente las capas celulares más externas son penetradas por los citostáticos, lo que obliga a que la enfermedad microscópica residual sea la enfermedad diana para los protocolos de este tipo de tratamiento.

—La falta de distribución uniforme de los citostáticos en la cavidad abdominal por las adherencias y presencia de gran volumen de tumor.

—La elección inadecuada de los pacientes.

Hoy se ha producido un importante cambio en la utilización de la quimioterapia. Cambio en la ruta de administración, ahora la quimioterapia se administra intraperitonealmente, la quimioterapia actúa donde la enfermedad está. También se produce un cambio en el tiempo, dado que la quimioterapia comienza a administrarse en el mismo quirófano intraoperatoriamente justo finalizada la extirpación citorreductora de la enfermedad macroscópica, cuando tan sólo existe enfermedad microscópica residual. Finalmente un tercer cambio se produce en los criterios de selección de los enfermos candidatos a este tratamiento, al ser necesaria una citorreducción completa de la enfermedad antes de administrarse los citostáticos, siendo el tamaño de los implantes residuales de crucial importancia (20,47,61).

El mayor cambio está por producirse, y será el cambio de actitud de los oncólogos hacia el tratamiento de la enfermedad avanzada colorrectal, ya que la carcinomatosis peritoneal es potencialmente curable con la aplicación precoz de este nuevo tratamiento combinado (20).

BENEFICIO DE LA QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL HIPERTÉRMICA

La utilización terapéutica del calor es conocida desde el aforismo hipocrático (sección VII, # 83) que afirmaba que lo que la medicina no cura, lo cura el hierro (bisturí), lo que no cura el hierro, lo cura el fuego, y aquello que el fuego no cura, es realmente incurable (62).

La hipertermia por sí misma tiene un efecto citotóxico causado por la afectación de la reparación del DNA, la desnaturalización de las proteínas, la inducción de proteínas de shock térmicas, la inducción de la apoptosis y la inhibición de la angiogénesis.

La verdadera hipertermia se define con temperaturas de 41 °C o mayores. El sinergismo de los citostáticos puede también ocurrir a temperaturas entre 39-41 °C.

No existe un consenso todavía sobre la temperatura óptima durante la quimioterapia hipertérmica. Como se ha señalado anteriormente, el sinergismo comienza a temperaturas de 39 °C, pero es mayor a temperaturas superiores. Por otro lado, temperaturas por encima de los 43 °C no demuestran sinergismos mayores y sí la aparición de lesiones en intestino delgado directamente por efecto térmico (63).

Spratt comenzó los estudios experimentales para conseguir un tratamiento local en carcinomatosis que combinara la quimioterapia con la hipertermia. Estos estudios finalmente fructificaron en la primera aplicación de quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria en el tratamiento de un pseudomixoma peritoneal en el humano en febrero de 1979 (64,65).

En el momento actual los intercambiadores de calor utilizados en la práctica habitual han sido diseñados para la utilización en circulación extracorpórea y por ello presentan límite de temperatura a 41 °C, para evitar la lisis de los hematíes. Por esto y por las pérdidas de temperatura de los circuitos utilizados para la administración de la quimioterapia, no puede conseguirse más que una moderada hipertermia con los instrumentos convencionales del mercado. Nosotros hemos conseguido incorporar en el circuito un calentador supletorio que nos asegura una temperatura uniforme de 42 °C en cavidad durante todo el procedimiento.

La técnica abierta de la quimiohipertermia permite el control continuado de la solución irrigante, evitando los daños que el calor local pueda producir sobre el intestino por contacto prolongado en un mismo punto a la vez que asegura su homogénea distribución por la cavidad sin que queden lugares o recovecos ocultos a su exposición. Los estudios del Instituto del Cáncer de Washington permiten afirmar que no existe ningún riesgo para el personal de quirófano durante la práctica de esta técnica (66).

ELECCIÓN DE LAS DROGAS Y FARMACOCINÉTICA

Las ventajas farmacocinéticas de la quimioterapia intraperitoneal son el factor más importante en el uso racional de la HIPEC en la enfermedad maligna de la superficie peritoneal.

El movimiento de las drogas de peso molecular elevado desde la cavidad peritoneal al compartimento cir-

culatorio del organismo es mucho más lento que el aclaramiento de las drogas desde el compartimento sistémico. Este principio crea un gradiente de concentración debido a la barrera peritoneo-plasmática, fuertemente a favor de la concentración intraperitoneal. Las sustancias de peso molecular grande son confinadas en la cavidad abdominal por largos periodos de tiempo y permite terapias de intensificación. La práctica de peritonectomías con la extirpación del peritoneo parietal, no altera este fenómeno de santuario de la cavidad peritoneal (20).

Las drogas citostáticas utilizadas deben reunir las siguientes características:

—Deben tener un elevado peso molecular y ser hidrosolubles.

—Deben ser rápidamente aclaradas de la circulación sistémica y su eficacia debe tener sinergismo con la hipertermia.

—Deben ser drogas no ciclo celulares específicas debido a que son citotóxicas incluso en periodos relativamente cortos de exposición

Las drogas más comúnmente utilizadas y estudiadas como agente quimioterápico intraperitoneal han sido la MMC (mitomicina C) intraoperatoria con un gradiente de concentración peritoneo-plasmático superior a 28, (67,68) junto con el 5-fluorouracilo en régimen de quimioterapia intraperitoneal postoperatoria precoz (69). Recientemente se están estudiando la aplicación intraperitoneal de nuevas drogas consideradas de segunda línea en el tratamiento sistémico de la enfermedad avanzada (70,71). Con estos nuevos esquemas se han conseguido los mejores resultados con supervivencias a 2 años del 74%, postulándose si la adición de irinotecán al oxaliplatino podrá incluso mejorar en el futuro la eficacia de este tratamiento de intensificación locorregional intraabdominal (72).

Parece que cuanto mayor es la temperatura abdominal, mayor es el gradiente de concentración peritoneo-plasmático. La duración de la perfusión no parece guardar relación con el gradiente peritoneo-plasmático. En la mayoría de los estudios la vida media de la droga es de 90 minutos o menos. No existen estudios suficientes sobre la profundidad de penetración de la MMC después de su administración intraperitoneal, pero sí existen estudios de la penetración tras administración por instilación vesical comprobando su presencia en el ureterio, lamina propia e incluso en capas musculares, lo que sugiere que penetra al menos algunos milímetros (73).

Hay pocos trabajos sobre la dosis máxima tolerada en HIPEC. Los estudios farmacocinéticos realizados en el Instituto del Cáncer de Holanda, han demostrado una inaceptable toxicidad sistémica en dosis de 40 mg/m², habiendo fijado ellos como límite en su estándar de tratamiento en 35 mg/m² (6). En la tabla III, se muestran las principales drogas susceptibles de ser utilizadas en tratamientos con HIPEC.

Tabla III. Área bajo la curva de las drogas utilizadas en la clínica en el tratamiento de enfermedad peritoneal diseminada

<i>Droga</i>	<i>Peso molecular</i>	<i>Gradiente peritoneo-plasmático</i>
5-fluorouracilo	130	250-1400
Mitomicina C	334	75-80
Doxorubicina	544	500
Cisplatino	300	12-20
Taxol	808	1000
Gencitabina	263	50

SELECCIÓN DE PACIENTES. ÍNDICES DE CARCINOMATOSIS PERITONEAL

La introducción de la cirugía citorreductora combinada con regímenes de quimioterapia intraperitoneal promete aumentar los tiempos de supervivencia en pacientes seleccionados con carcinomatosis peritoneal (1).

Esta alternativa de tratamiento agresivo en la enfermedad diseminada peritoneal comprende la práctica de peritonectomías para el tratamiento de la enfermedad macroscópica, la administración de HIPEC para el control de la enfermedad microscópica y una selección juiciosa de los pacientes.

Los parámetros clínicos necesarios para la selección juiciosa de pacientes incluye: el tipo histológico del tumor (progresión invasiva frente a la expansiva o por aposición), el grado de enfermedad existente y el grado de citorreducción conseguido. Una selección correcta de los pacientes es mandatorio para conseguir optimizar los resultados (46).

Diferentes índices han sido utilizados para el grado de afectación peritoneal y poder así estadiar los pacientes y correlacionarlos con los resultados obtenidos (74).

Gómez Portilla y Sugarbaker (75-77) han desarrollado un método objetivo para determinar el grado de enfermedad existente conocido como índice de carcinomatosis peritoneal (PCI). Con este método se mide la presencia de enfermedad y su tamaño en 13 diferentes regiones abdominales antes de realizar la cirugía citorreductora. Al finalizar la citorreducción se determina el grado de enfermedad residual mediante el índice de citorreducción obtenido que refleja la ausencia de enfermedad macroscópica residual.

Ambos índices, el índice de carcinomatosis peritoneal y el índice de citorreducción conseguida, son los principales factores pronósticos en este tipo de patologías (20).

El uso de estos índices será imprescindible, por cuanto nos ayudará a la selección de los pacientes y evitar cirugías innecesarias en pacientes de alto riesgo que no se beneficiarán de esta modalidad de tratamiento dado que solamente se han conseguido obtener supervivencias prolongadas en pacientes a los que se ha conseguido una citorreducción completa (20). El cirujano debe recordar que no hay supervivientes a largo plazo a no ser que se

consiga una citorreducción completa de la enfermedad. La presencia de enfermedad residual en lugares anatómicos difíciles y cruciales puede en ocasiones comprometer un índice de carcinomatosis peritoneal inicialmente favorable (46). Los enfermos con enfermedad sistémica metastásica obviamente no son candidatos a este tratamiento (6). La tabla IV muestra los condicionantes clínicos de la actitud quirúrgica en el tratamiento de la carcinomatosis.

Tabla IV. Actitud quirúrgica en el tratamiento de la carcinomatosis

	<i>Citorreducción oncológica</i>	<i>Tratamiento convencional</i>
Riesgo quirúrgico del paciente	Bajo	Alto
Grado histológico	Bajo	Alto
Intervalo entre cirugías	Largo	Corto
Tipo de ascitis	Mucinosas	Serosas
Metástasis hepáticas/a distancia	Ausente	Presente
Citorreducción completa	Posible	Imposible
Restablecer la función intestinal	Posible	Imposible

La utilización del PCI, permitirá en el futuro seleccionar los pacientes susceptibles de tratamiento oncoquirúrgico, siendo una contraindicación índices de carcinomatosis peritoneal superiores a 24 (77).

MORBIMORTALIDAD DE LA TÉCNICA

La morbilidad y mortalidad asociada con esta terapia combinada de citorreducción oncológica radical y quimioterapia de intensificación abdominal es alta (1).

Las complicaciones pueden derivar directamente de la cirugía, de la hipertermia o de la quimioterapia o de la suma de todas ellas.

Hay una gran variabilidad en la morbilidad y mortalidad publicada, índices de 0-43% de morbilidad e índices de mortalidad entre 0-20% (6,52,74,78-80). Las principales causas de muerte son la perforación intestinal o dehiscencia de suturas. También se han descrito formación de fístulas intestinales, fugas biliares, pancreatitis o hemorragias postoperatorias. Entre las complicaciones sistémicas, además de las habituales a toda cirugía compleja (trombosis venosa profunda, embolia pulmonar, neumotórax, insuficiencia cardíaca o infartos cerebrales), la aplasia medular o el desarrollo de efectos tóxicos hematológicos es la complicación más temida.

Es difícil separar las complicaciones secundarias a la cirugía de las relacionadas con la HIPEC, tanto por el calor como por los citostáticos, pero la mayoría de las complicaciones descritas parecen principalmente relacionadas con el grado de agresión quirúrgica. La complicación intestinal más frecuente sigue siendo la perforación intestinal causada por el trauma quirúrgico sobre la superficie intestinal durante la resección de los implantes viscerales, posiblemente

agravado por la acción del calor y de las drogas citostáticas (6). Sin embargo Shido y cols. han demostrado que la hipertermia por sí sola no es responsable del daño visceral cuando se usa en procedimientos con HIPEC (63).

La contribución al diagnóstico postoperatorio con estudios de imagen (81), diferenciando las complicaciones menores debidas a la respuesta inflamatoria que sufren estos pacientes de las complicaciones mayores que requieren tratamiento, fístulas, abscesos, hemoperitoneos, permitirán en el futuro un mejor conocimiento y solución de estos difíciles pacientes.

La aplasia medular es claramente resultado de la aplicación de quimioterapia intraperitoneal y es dosis- y droga-dependiente. El nadir de la aplasia medular aparece a las dos semanas en la quimio intraperitoneal frente a las 4-6 semanas de la quimioterapia sistémica (82).

La insuficiencia renal tóxica aparece cuando se utilizan esquemas con cisplatino, por lo que precisa siempre la utilización de quelantes tipo tiosulfato.

La mortalidad y morbilidad está en relación directa con la curva de aprendizaje y la técnica quirúrgica empleada, y la magnitud de la citorreducción realizada. Los cirujanos deberán hacer siempre una adecuada reflexión juiciosa entre el balance del riesgo postoperatorio que esta cirugía extensa conlleva y los beneficios de supervivencia y calidad de vida del paciente.

Los estudios de la calidad de vida de estos pacientes indican que los supervivientes toleran razonablemente bien el tratamiento y que después de 3 meses son capaces de volver a su patrón de vida habitual. Un estudio reciente de pacientes con supervivencia mayor de 3 años después de una citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria, ha demostrado que el 47% de los pacientes habían vuelto a su trabajo habitual, y que el 82% de los pacientes reconocían que llevaban una actividad entre el 90-100% de su actividad previa habitual, y que ninguno de los pacientes renunciaban del tratamiento recibido. Sin duda estos resultados aportan un rayo de esperanza y optimismo a este grupo de pacientes que hasta ahora solamente tenían opciones limitadas y que sin este tratamiento intensivo, a pesar de la morbilidad que conlleva, su supervivencia hubiera sido imposible (83).

ESTUDIOS PUBLICADOS EN LA LITERATURA MÉDICA

Estudios fase II

Los estudios fase II del tratamiento de carcinomatosis por cáncer colorrectal y pseudomixoma son muy numerosos y prometedores (1,6,77-106).

En la tabla V se presentan las series publicadas, excluido el grupo de Sugarbaker, con más de 10 pacientes con carcinomatosis de origen colorrectal tratados mediante citorreducción y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

Tabla V. Carcinomatosis colorrectal tratada con citorreducción + quimioterapia intraperitoneal

Autor	Series publicadas			Evolución años				
	Año	Pacientes	Seguimiento medio	1	2	3	4	5
Schneebaum	1996	15	15 meses					
Elias	1997	23	12 meses	88%	55%	40%		
Fujimura	1999	14		51%		21%		
Loggie	2000	38	27 meses	60%	39%	24%		
Cavaliere	2000	14	30 meses		64%			
Witkamp	2000	29	38 meses	82%	45%	23%		
Beaujard	2000	21	12 meses	50%				
Piso	2001	17	39 meses				75%	
Elias	2001	64	36 meses	60%	47%	36%		27%
Culliford	2001	47	17 meses					28%
Zoetmulder	2002	35						20%
Shen	2003	40	52 meses	60%		24%		
Pilati	2003	34	14 meses		31%			
Glehen	2003	26						
Total*		306	10-52 meses		> 40% 2 años			20% 5 años

*Se han contabilizado solamente una vez los pacientes de las distintas publicaciones de un mismo grupo, habiéndose excluido de sus casuísticas los pacientes con carcinomatosis de origen apendicular.

Esta revisión bibliográfica sugiere de forma clara que se puede obtener al menos un beneficio y en ocasiones la curación en pacientes hasta ahora previamente considerados solamente para tratamientos paliativos. La aplicación conjunta de cirugía citorreductora con quimioterapia intraperitoneal es un procedimiento factible de realizarse y seguro. El factor determinante pronóstico en todas estas series ha sido el grado de citorreducción obtenido, dado que el sinergismo de la quimioterapia y la hipertermia depende directamente de volumen de enfermedad residual.

La carcinomatosis y por tanto la afectación peritoneal debe considerarse como un órgano al igual como se considera el hígado o el pulmón y tratarlo como ellos, con intención curativa. Las carcinomatosis peritoneales de la mayoría de los cánceres gastrointestinales con bajo índice de carcinomatosis peritoneal, susceptibles de conseguir un buen índice de citorreducción completa, deberían ser tratadas rutinariamente conforme a los protocolos de la nueva alternativa combinada de tratamiento de citorreducción oncológica radical y quimioterapia de intensificación intraperitoneal perioperatoria. La historia natural de estos pacientes está cambiando con aparición de metástasis en lugares más remotos como el cerebro o el ojo.

En la experiencia personal de Sugarbaker, el 50% de los pacientes con carcinomatosis peritoneal pueden obtener supervivencias prolongadas mediante peritonectomías, quimioterapia intraperitoneal y una selección adecuada de los pacientes (20). En las carcinomatosis de origen colorrectal en su serie con más de 100 pacientes tratados, presenta 40% supervivencia a 5 años, el principal factor pronóstico determinante fue el Índice de Carcinomatosis Peritoneal al condicionar el grado de citorreducción obtenido (1,47,89,105,106).

Índice de carcinomatosis peritoneal	Supervivencia a 5 años
< 10	50%
11-20	20%
> 20	0%

Bien es cierto que estos trabajos todos han sido retrospectivos y no randomizados y por ello sometidos a crítica, pero aun así todo apunta a que con esta nueva alternativa terapéutica se están obteniendo los mejores resultados de supervivencia y en ocasiones curaciones hasta ahora impensables.

Estudio fase III

Hasta ahora la principal objeción que se planteaba a esta alternativa terapéutica era la falta de estudios prospectivos randomizados, pero a pesar de plantearse estudios ética y científicamente correctos, los pacientes se negaban a ser incluidos o no en el tratamiento por el azar, debiendo abandonar estos estudios en varias ocasiones como ocurrió en todos los planteados en el Instituto Gustave Roussy de París (72).

Recientemente Zoetmulder ha presentado los resultados del primer estudio fase III realizado en carcinomatosis de origen colorrectal mediante el estudio de la aplicación de quimioterapia intraperitoneal versus quimioterapia sistémica (107,109) y ya han sido publicados oficialmente (110).

En este estudio, 105 pacientes entraron a formar parte comparando en el grupo control el tratamiento convencional con 5-FU/leucovorín vía sistémica frente al grupo de estudio en el que además de una cirugía citorreductora se aplicaba tratamiento intraoperatorio intraperitoneal con MMC modulada por hipertermia seguido de quimioterapia sistémica con 5-FU/leucovorín. Como refleja la tabla VI.

Tabla VI. Estudio fase III quimioterapia sistémica versus quimioterapia intraperitoneal + quimioterapia sistémica

Grupo control	Grupo HIPEC
Cirugía paliativa o mínima	Citorreducción oncológica + HIPEC (MMC)
Semanalmente 5-FU/leucovorín	Semanalmente 5-FU/leucovorín
Durante 6 meses o progresión	Durante 6 meses o progresión
Cualquier terapia de segunda línea	Cualquier terapia de segunda línea

Las características generales de los pacientes de ambos grupos fueron similares como refleja la tabla VII.

Tabla VII. Características generales de los grupos de estudio. Estudio fase III quimioterapia sistémica versus quimioterapia intraperitoneal + quimioterapia sistémica

	Grupo control	Grupo HIPEC
Pacientes	51	54
Hombre/mujer	24/27	34/20
Edad media	55	53
Primaria/secundaria	28/23	30/24
Apéndice	11	7
Colon	34	41
Recto	6	6

En el grupo de estudio el grado de citorreducción oncológica obtenido fue completa (R1), sin enfermedad macroscópica residual, en 18 pacientes (38%). La enfermedad residual fue < 2,5 mm (R2a) en 21 de los pacientes (43%), y no se consiguió una citorreducción adecuada, dejando enfermedad macroscópica > 2,5 mm en 9 pacientes (19%).

El grado de citorreducción obtenido ha sido el principal factor pronóstico de este estudio y a pesar de conseguir una citorreducción completa tan sólo en menos del 40% de los pacientes, la supervivencia obtenida ha sido superior a cualquier otro tratamiento conocido hasta el momento, como queda reflejado en la tabla VIII.

Tabla VIII. Supervivencia. Estudio fase III quimioterapia sistémica versus quimioterapia intraperitoneal + quimioterapia sistémica

	Grupo control	Grupo HIPEC
	50	53
6 meses	39	37
12 meses	18	26 (43%)
18 meses	8	20
24 meses	5	11 (20%)
30 meses	2	7
36 meses	0	4 (7,5%)

La mediana de supervivencia de ambos grupos ha sido superior al año. Habiendo sido la mediana de supervivencia en el grupo de citorreducción + quimioterapia intraperitoneal casi el doble de la obtenida en el grupo de tratamiento con quimioterapia sistémica (22,4 meses frente a 12,6 meses), y además a los 2 años el 20% de los pacientes tratados con quimioterapia intraperitoneal estaban vivos.

Estos resultados parciales, a pesar de haberse conseguido con citorreducciones muy pobres (solamente 40% de CC0-CC1), y de aplicarse la quimioterapia intraperitoneal exclusivamente intraoperatoriamente, durante 60 minutos con MMC, han presentado unos beneficios tan importantes en este grupo de pacientes que ha obligado a cerrar el estudio por no ser éticamente correcto y mantener tratamientos diferentes a esta nueva alternativa y terapéutica conjunta intraperitoneal.

Estudio multicéntrico internacional

Glehen y cols. (7,8) han presentado en enero de 2004, los resultados del estudio multicéntrico internacional retrospectivo en el que se ha recogido la experiencia mundial sobre esta nueva alternativa de tratamiento en pacientes afectos de carcinomatosis colorrectal excluidos las carcinomatosis de origen apendicular.

Quinientos seis pacientes procedentes de 28 instituciones tratados con cirugía citorreductora y quimioterapia intraperitoneal perioperatoria constituyeron el objeto del estudio. Con un seguimiento medio de 53 meses, la supervivencia media fue de 19,2 meses, con supervivencia al año, tres y cinco años de 72, 39 y 19%, respectivamente. Habiendo 38 pacientes superado los 5 años de supervivencia desde su citorreducción a pesar de tratarse de carcinomatosis difusas peritoneales.

Nuevamente el grado de citorreducción conseguido fue el principal factor determinante pronóstico, tal y como se muestra en la tabla IX.

Tabla IX. Supervivencia según grado de citorreducción. Estudio Multicéntrico Internacional (8)

Grado citorreducción	Pacientes (%)	Supervivencia			Seguimiento medio
		1 año	3 años	5 años	
CCR-0	271 (53,5%)	87%	47%	31%	32,4 meses
CCR-1	106 (20,9%)	79%	29%	15%	24 meses
CCR-2	129 (25,4%)	38%	6%	0%	8,4 meses
Global	506	72%	39%	19%	53 meses

LÍMITES FUTUROS DE LA CIRUGÍA EN EL CÁNCER AVANZADO DE COLON Y RECTO

Existen sin lugar a dudas razones para continuar con el tratamiento de las carcinomatosis peritoneales de origen colorrectal. Un número en aumento de instituciones y hospitales está adoptando esta estrategia de tratamiento para prevenir y tratar las enfermedades malignas de la superficie peritoneal.

¿Cuándo debe una investigación clínica obtener grado de práctica habitual?, la mayoría de los cirujanos estarían a favor de ensayos fase III para contestar las preguntas que el tratamiento de la carcinomatosis de origen colorrectal plantean, pero tradicionalmente la cirugía no ha progresado en el tratamiento de los tumores gastrointestinales con estudios randomizados, sino que más bien se ha desarrollado mediante un proceso evolutivo; sirva como ejemplo el caso del tratamiento quirúrgico de las metástasis hepáticas, que en ausencia de estudios fase III ha sido validado por muchos grupos y evolucionado con los años, llegando después de muchas discusiones a considerarse un nuevo estándar de práctica médica (1).

Durante 30 años ha estado considerándose paliativo el tratamiento de las metástasis hepáticas preconizado por Makuuchi, pero hoy en día nadie duda que el tratamiento

quirúrgico radical oncológico de las metástasis es el estándar de tratamiento con el que confrontar cualquier otra alternativa terapéutica. Igualmente se acepta la cirugía de las metástasis pulmonares e incluso en ocasiones la cirugía de las metástasis cerebrales como cirugía con intención curativa.

Confiamos que la revisión tanto de los estudios publicados en fase II, como el estudio fase III de Zoetmulder y cols., o la recopilación multicéntrica internacional del estudio de Glehen y cols., permitan que el tratamiento quirúrgico de la diseminación peritoneal en cáncer colorrectal sea admitido también como estándar de tratamiento en estos pacientes, al ofrecer, sin ningún género de dudas, los mejores resultados de supervivencia e incluso que algunos pacientes se encuentren libres de enfermedad más allá de 5 años y por ello potencialmente curados de su enfermedad. En nuestra opinión, nos encontramos tal y como afirma Sugarbaker, en un punto de no retorno dado que esta estrategia de tratamiento es eficaz, y seguro que su validación como estándar de práctica clínica habitual se producirá conforme más estudios fase II sean publicados por más centros e instituciones, o se consiga realizar un estudio fase III multicéntrico.

La presencia de metástasis hepáticas ha supuesto hasta ahora un límite en el tratamiento de enfermos con diseminación peritoneal al considerarla como enfermedad sistémica diseminada vía hematógena portal. Sin embargo Elías (61) ha demostrado que en ocasiones el abordaje simultáneo de la enfermedad peritoneal en el transcurso de cirugías de metástasis hepática ha sido un tratamiento tolerado por sus pacientes y eficiente cuando consigue una citorreducción completa de la enfermedad. Doce de sus pacientes fueron tratados mediante hepatectomía junto con citorreducción completa de la enfermedad peritoneal acompañante y quimioterapia postoperatoria precoz intraperitoneal. No hubo mortalidad en su serie ni compli-

caciones sistémicas por la quimioterapia y después de un seguimiento medio de 14,4 meses no se ha puesto de manifiesto recurrencia de la enfermedad peritoneal en ninguno de los pacientes y 7 de ellos están libres de enfermedad. La combinación de hepatectomía y cirugía citorreductora en el tratamiento de la enfermedad avanzada del cáncer colorrectal parece ser en el momento actual un tratamiento lógico y realizable consiguiendo unos prometedores resultados de supervivencia. Más recientemente, este grupo de trabajo publicó sus resultados sobre 37 pacientes tratados simultáneamente de recurrencia hepática y enfermedad peritoneal con esta terapia combinada. Hubo un 28% de supervivencia a los 3 años y de 16% a los 5 años, resultados absolutamente impensables hasta ahora (111).

Hoy podemos aseverar que el límite actual del tratamiento de la enfermedad colorrectal es aquel en que estando la enfermedad confinada a la cavidad abdominal (recurrencia locorregional, diseminación linfática retroperitoneal, diseminación peritoneal o metástasis hepáticas), la cirugía asegure una resección radical oncológica de la enfermedad siempre acompañada del tratamiento de la enfermedad microscópica residual mediante la administración simultánea de quimioterapia intraperitoneal perioperatoria.

A la vista de estos espectaculares resultados es de esperar que el excepticismo de la comunidad médica de oncología permita en el futuro que todos los pacientes afectados de carcinomatosis de origen colorrectal sean remitidos a centros con experiencia en esta alternativa terapéutica combinada intraperitoneal, permitiendo la cronificación de su enfermedad y en algunos casos su curación. Igualmente sería deseable que las administraciones sanitarias, faciliten y potencien un programa específico para este tratamiento, con grupos o centros de referencia nacional encargados de su atención y desarrollo.