

Rol de la Cirugía Citoreductora y Quimioterapia Hipertérmica en el Tratamiento de la Carcinomatosis Peritoneal

Cytoreductive Surgery and Hyperthermic Chemotherapy Role in Peritoneal Carcinomatosis Treatment

Carlos Manterola^{*,**}

MANTEROLA, C. Rol de la cirugía citoreductora y quimioterapia hipertérmica en el tratamiento de la carcinomatosis peritoneal. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(1):759-766, 2016.

RESUMEN: El objetivo de este artículo es ofrecer una revisión sobre algunas estrategias terapéuticas actuales para pacientes con carcinomatosis peritoneal (CP), la que históricamente ha sido considerada como una condición terminal, sólo susceptibles de tratamientos y cuidados paliativos; y ocasionalmente de quimioterapia sistémica aislada con mala respuesta y supervivencias promedio inferiores a los 6 meses. La combinación de cirugía de citoreductora (CCR), que implica peritonectomía y resecciones multiviscerales con hipotermia y quimioterapia intraperitoneal intraoperatoria (HIPEC), es un concepto relativamente nuevo en el tratamiento de la enfermedad microscópica residual intraperitoneal. La indicación de este método se ha ido extendiendo de forma progresiva, para pacientes con CP muy bien seleccionados; y tiene base en varios estudios de fase III, cuya conclusión es que se puede obtener suficiente citoreducción. Sin embargo, hasta el momento existe cierto consenso basado en la evidencia, en que estaría indicada en pacientes portadores de pseudomixoma peritoneal, mesotelioma peritoneal y cáncer colorrectal; y en CP de otro origen, dependiendo de cada caso en particular.

PALABRAS CLAVE: Carcinomatosis peritoneal; Citoreducción; Quimioterapia intraperitoneal; Hipertermia intraperitoneal.

INTRODUCCIÓN

La diseminación peritoneal es una de las principales causas de muerte en pacientes con cánceres abdominales y pélvicos (epiteliales de ovario, colon y recto, apéndice vermiforme, estómago, mesotelioma, etc.); y a pesar que hasta hace poco tiempo, se consideraba un estado nosológico terminal, cuya terapia se orientaba de forma exclusiva a los cuidados paliativos; desde hace algo más de 10 años, se han venido planteando opciones terapéuticas con intención curativa en grupos seleccionados de pacientes (Farré Alegre *et al.*, 2004; Guerrero Zotano *et al.*, 2005; Gómez-Portilla, 2007; Cascales Campos *et al.*, 2009; Cao *et al.*, 2012; Chua *et al.*, 2012a; Glockzin & Piso, 2012; López-Basave *et*

al., 2014; de Mestier *et al.*, 2015; Nadler *et al.*, 2015).

Entre estas opciones, se cuenta con la cirugía de citoreducción (CCR) (Gómez-Portilla *et al.*, 2005; Al-Shammaa *et al.*, 2008; López-Basave *et al.*); la hipotermia (HTIP) y la quimioterapia intraperitoneal (QIP); ya sea de forma individual o asociadas (Gómez Portilla; Roviello *et al.*, 2011; González-Moreno *et al.*, 2012); es decir: CCR + QIP + HTIP; estrategia terapéutica también conocida como HIPEC, que fue descrita en 1985 para pacientes seleccionados, con cáncer colorrectal y CP asociada (Sugarbaker *et al.*, 1989; Sugarbaker, 2006).

* Departamento de Cirugía. Facultad de Medicina, Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

** Centro de Excelencia en Estudios Morfológicos y Quirúrgicos (CEMyQ), Universidad de La Frontera, Temuco, Chile.

La técnica de HTIP más utilizada es la denominada "coliseum" (Farré Alegre *et al.*; Benoit *et al.*, 2008; González-Moreno *et al.*). Los fármacos más utilizados para QIP son Mitomicina C, Cisplatino, Oxaliplatino y 5-Fluoruracilo; y en caso de realizarse hipertermia asociada a QIP, los de mayor eficacia serían Mitomicina C, Cisplatino y Oxaliplatino (Farré Alegre *et al.*; Gómez Portilla; Al-Shammaa *et al.*) (Tabla I).

Entre las indicaciones más aceptadas de CCR con QIP e HTIP destacan: mesotelioma peritoneal, sarcomatosis, cáncer gastrointestinal perforado, cáncer gastrointestinal con afectación ovárica, cáncer adherido a estructuras adyacentes, implantes peritoneales confirmados mediante biopsia y contaminación neoplásica en el intraoperatorio (Farré Alegre *et al.*; Roviello *et al.*; Weber *et al.*, 2012; Brücher *et al.*, 2012; Chua *et al.*, 2012b; Kulu *et al.*, 2014; López-Basave *et al.*; Losa *et al.*, 2014; Nadler *et al.*).

El objetivo de este manuscrito es reportar un resumen de la técnica de CCR asociada a QIP e HTIP actualmente en uso para el tratamiento de pacientes seleccionados con CP.

¿POR QUÉ SE PRODUCE LA CP?

La CP se produce mediante un proceso en el que juegan un rol muy relevante el desprendimiento de células cancerosas del tumor primario; la consecuente adherencia de las células cancerosas libres al peritoneo distante; la ulterior invasión por parte de éstas, del espacio subperitoneal; y la proliferación con neogénesis vascular (Yonemura *et al.*, 2000); por ende, se ha de comprender como un proceso multietápico y multifactorial (Fig. 1).

Se han encontrado orificios linfáticos peritoneales especiales, los que son referidos como estomas linfáticos y conectan con el canal linfático subperitoneal y las manchas lechosas; que son pequeños organelos, que contienen vasos linfáticos, linfocitos y macrófagos peritoneales; y que se encuentran especialmente en el epiplón mayor y el peritoneo pélvico (Yonemura *et al.*, 2006). Por su parte, los estomas linfáticos se distribuyen preferentemente sobre la superficie inferior del diafragma, epiplón mayor, mesenterio del intestino delgado, apéndices epiploicos del intestino grueso y

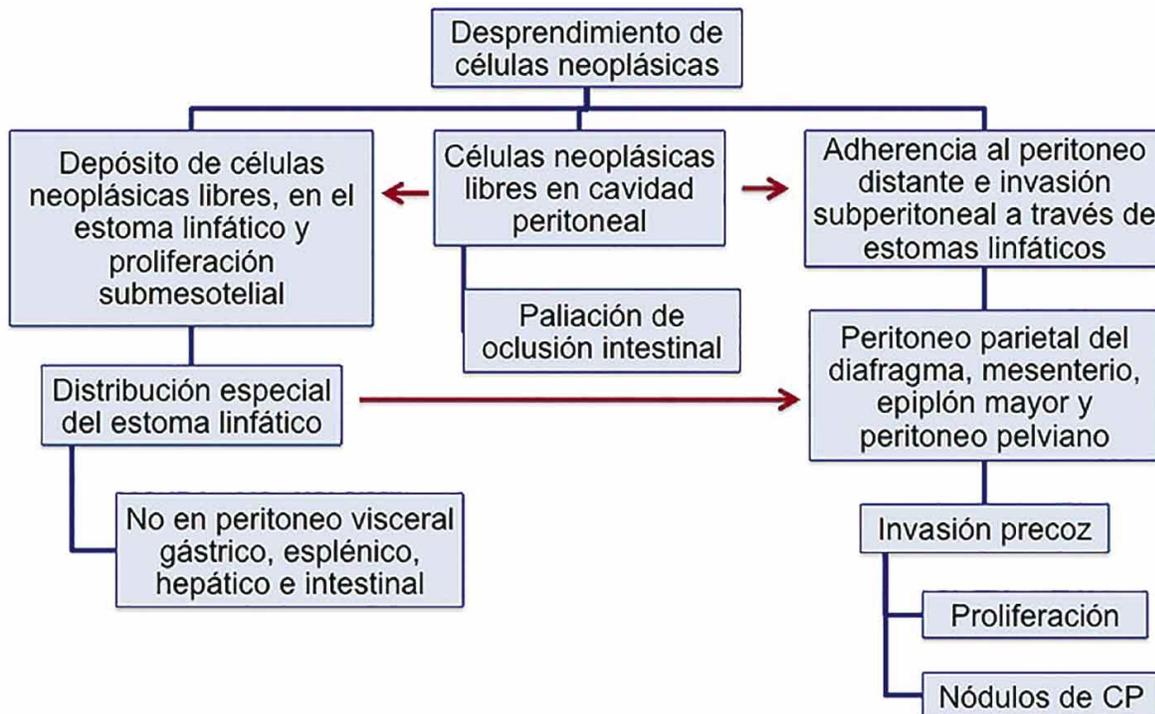


Fig. 1. Mecanismos de desarrollo de la CP.

el peritoneo pelviano. Por otra parte, no se ha descrito la existencia de estomas en las serosas hepática, gástrica, esplénica e intestinal; por ende, estas superficies sólo se ven afectadas en fases tardías de la CP.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS PARA LA CP

La CP ha sido considerada históricamente una condición terminal; y por ende, tratada con medidas paliativas y eventualmente con quimioterapia sistémica, con malos resultados desde la perspectiva de supervivencia y paliación. Por su parte, la cirugía se planteaba solamente en casos muy seleccionados de oclusión intestinal secundaria.

Sin embargo desde fines de la década de los 80, se han venido desarrollando una serie de estudios fase II y III que han demostrado

resultados alentadores en la mejora de supervivencia de pacientes con CP, tanto con CCR como con QIP e HTIP.

En la última década, estas estrategias evolucionaron hacia una nueva alternativa terapéutica en pacientes con CP debidamente seleccionados (Gómez-Portilla *et al.*; Sugarbaker; Gómez Portilla; Al-Shammaa *et al.*; Roviello *et al.*; González-Moreno *et al.*; López-Basave *et al.*) (Fig. 2).

El uso de quimioterapéuticos intraperitoneales durante la cirugía, permite no sólo maximizar la eficacia de la cirugía, sino que también la de la quimioterapia postoperatoria. Por otra parte, el rol citoreductor de la cirugía, hace más susceptibles al "efecto eliminador celular" de los quimioterápicos; la concentración peritoneal de los fármacos supera en más de

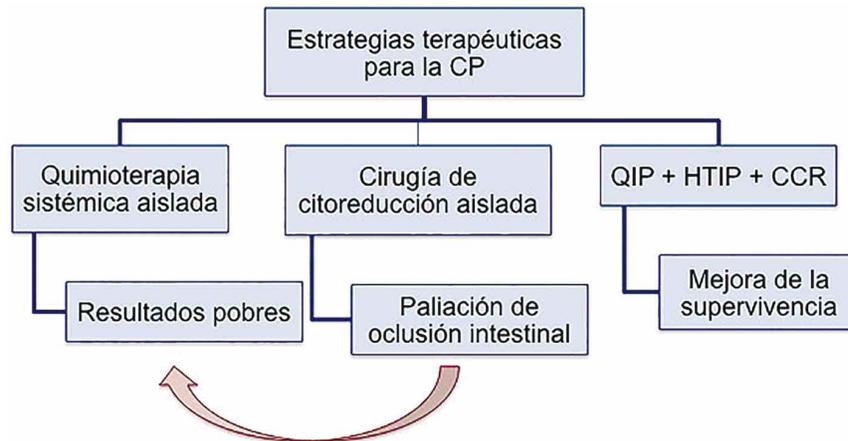


Fig. 2. Fundamentos que apoyan la realización de CCR + HTIP + QIP como tratamiento de la CP.

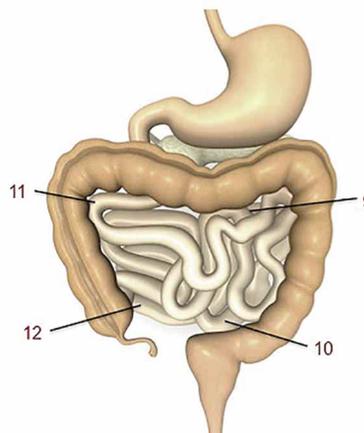
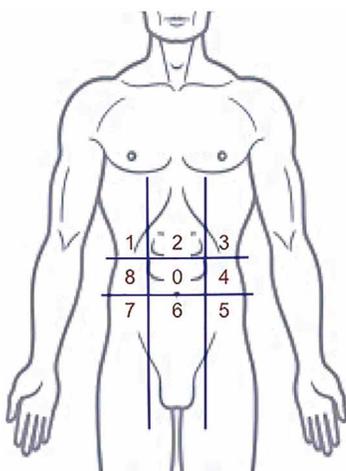


Fig. 3. Regiones abdomino pélvicas e ICP. 0= Mesogastrio; 1= Hipocondrio derecho; 2= Epigastrio; 3= Hipocondrio izquierdo; 4= Vacío izquierdo; 5= Fosa iliaca izquierda; 6= Hipogastrio; 7= Fosa iliaca derecha; 8= Vacío derecho; 9= Yeyuno proximal; 10= Yeyuno distal; 11= Íleon proximal; 12= Íleon distal.

400 veces el nivel pico plasmático, intensificando su efecto directo antitumoral y reduciendo los efectos adversos (Morgan *et al.*, 2007); lo que ocurre con diversos fármacos como Mitomicina C, cisplatino, doxorubicina, gemcitabina, oxaliplatino, 5-fluorouracilo, etc. (Sugarbaker *et al.*, 2005). Además, el calor por sí mismo tiene un efecto perjudicial directo sobre el crecimiento de las células neoplásicas (Al-Shammaa *et al.*); es así como se ha observado, que la temperatura superior a los 43°C, tiene un efecto citostático directo sobre líneas celulares neoplásicas como la MCF-7 (cáncer de mama), SKOV-3 (cáncer de ovárico) y HepG2 (Hepatocarcinoma) (Michalakakis *et al.*, 2007). Finalmente, se ha de mencionar que la sinergia QIP + HTIP podría incrementar la citotoxicidad de algunos agentes quimioterapéuticos, razón por la que ha ganado espacio el concepto de HIPEC (López-Basave *et al.*).

CIRUGIA DE CITOREDUCCIÓN

La CCR total es fundamental para incrementar la supervivencia de pacientes con CP, aunque en algunos casos con CP limitada, la exéresis parcial del peritoneo comprometido puede ser suficiente para extirpar la enfermedad macroscópica (Yonemura *et al.*, 2000).

El objetivo de la CCR es la remoción completa de diseminación peritoneal macroscópica. Esta técnica, también es conocida como peritonectomía; y consiste en la realización de una peritonectomía parietal y visceral; a lo que se suele asociar la exéresis multivisceral (colectomía subtotal, omentectomía mayor, gastrectomía parcial y resección del mesenterio en la extensión en que esté involucrado) (Yonemura *et al.*, 2003; Spiliotis *et al.*, 2011).

La vía de acceso, habitualmente es una laparotomía media supra e infraumbilical. A continuación, se ha de resecar el peritoneo parietal antero lateral y aquel que recubre la pared abdominal inferior y la pelvis.

Por su parte, la video laparoscopia, ayuda en la estadificación de los pacientes, con un adecuado nivel de predicción del índice de citoreducción esperado. También es de utilidad en la paliación de la ascitis neoplásica asociada a quimioterapia. Sin embargo, el rol de la ciru-

gía mínimamente invasiva en el tratamiento de la CP aún no ha sido validado (Valle *et al.*, 2012).

Las micrometástasis en el peritoneo preservado pueden ser tratadas con la QIP, por lo que la CCR completa incluye la remoción del peritoneo con nódulos visibles (Yonemura *et al.*, 2000, 2003; López-Basave *et al.*). Una vez finalizada la CCR, se inicia la QIP + HTIP.

Ahora bien, el éxito de la CCR se basa no sólo en la selección rigurosa de los pacientes, sino que además, es fundamental la extensión de la CP previo a la realización de la CCR y la agresividad de ésta (Al-Shammaa *et al.*); la que se clasifica en 4 categorías: CCR-0 (ausencia de tumor visible); CCR-1 (tumor residual < 2,5 mm de diámetro); CCR-2 (tumor residual entre 2,5 mm y 2,5 cm de diámetro); y CCR-3 (tumor residual > 2,5 cm de diámetro o confluencia de enfermedad presente en cualquier sitio). Estos últimos suelen tener mala evolución, independiente de la agresividad de la CCR (Jacquet & Sugarbaker, 1996).

No obstante ello, se han propuesto diversas formas de determinar el grado de afectación de la CP, con el objetivo de estadificar a los pacientes y luego intentar correlacionar estos datos con el tratamiento recibido y la supervivencia obtenida. Uno de ellos, es el propuesto por Gómez-Portilla; conocido como Índice de Carcinomatosis Peritoneal (ICP). Este, permite determinar la existencia de CP y su nivel de diseminación en 13 regiones del abdomen, antes de realizar la CCR, determinando de este modo una puntuación del tamaño lesional; lo que se puede apreciar en la Figura 3. De este modo, la puntuación obtenida en cada paciente será de 1 a 39 (3 puntos por cada región; es decir un mínimo de 3 x 1, hasta un máximo de 3 x 13).

La morbilidad asociada a la CCR son: perforación intestinal, fístulas, filtración biliar, abscesos, íleo prolongado, pancreatitis, neumonía, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar e insuficiencia cardíaca (Stewart *et al.*, 2005; Gómez Portilla; Al-Shammaa *et al.*; López-Basave *et al.*). Estas complicaciones, se asociarían especialmente a la duración de la cirugía, el número de anastomosis y a la pérdida hemática (Stewart *et al.*; Al-Shammaa *et al.*; López-Basave *et al.*).

HIPERTERMIA INTRAPERITONEAL (HTIP)

La HTIP aumenta la penetración de los fármacos antineoplásicos (Farré Alegre *et al.*), además de su citotoxicidad sinérgica sobre las células neoplásicas cuando se combina con algunas drogas como Mitomicina C y cisplatino (Gómez-Portilla *et al.*). Se puede realizar con técnicas abiertas o cerradas. Las últimas tendrían mayores ventajas que las abiertas debido a que permitirían una distribución más uniforme de los agentes quimioterápicos al interior de la cavidad peritoneal (Yonemura *et al.*, 2003). No obstante ello, cualquiera sea el tipo de técnica utilizada, se han de infundir a la cavidad peritoneal, grandes volúmenes de solución salina calentada a 42–43 °C (5–10 litros); lo que han de circular a un flujo de alrededor de 10 L/min (Farré Alegre *et al.*) (Fig. 4).

La HTIP se asocia con una morbilidad de 27 % a 56 % (Stewart *et al.*; Al-Shammaa *et al.*); sin embargo, los eventos adversos se asocian más a la QIP que a la HTIP propiamente tal (Koppe *et al.*, 2006).

QUIMIOTERAPIA INTRAPERITONEAL (QIP)

La dosis total de MMC y CDPP debería ser de 30 mg y 300 mg, respectivamente, con una duración óptima de 60–90 min (Yonemura *et al.*, 2003). Sin embargo, existe una serie de otros fármacos que pueden ser utilizados con estos fines, cuyas dosis se pueden observar en la Tabla I.

Los efectos colaterales asociados a QIP son: supresión de médula ósea e insuficiencia renal, especialmente cuando se utiliza (Portilla *et al.*; López-Basave *et al.*). Por otra parte, la mortalidad se ha descrito entre 0 % y 11 %; siendo las causas de muerte más frecuentes, las perforaciones intestinales, la supresión de la médula ósea, la insuficiencia respiratoria, la infección por *Staphylococcus aureus* meticilino resistente y el tromboembolismo pulmonar (Farré Alegre *et al.*; Stewart *et al.*; Koppe *et al.*; Gómez-Portilla *et al.*; Al-Shammaa *et al.*; López-Basave *et al.*).

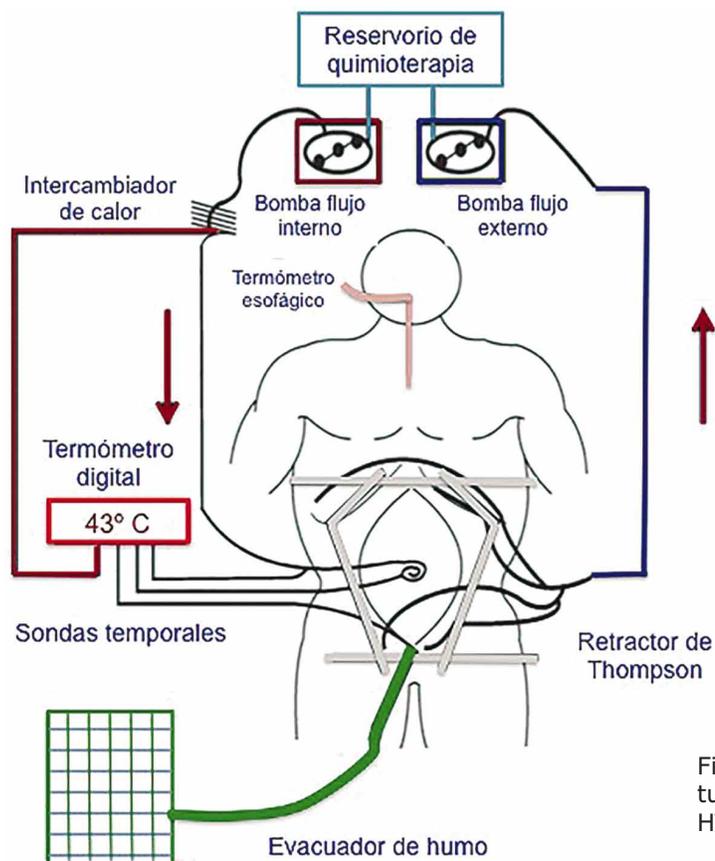


Fig. 4. Esquema de la infraestructura utilizada para la realización de HTIP + QIP en pacientes con CP.

Tabla I. Características de los quimioterápicos más utilizados para QIP.

Quimioterápico *		Peso molecular (Daltons)	Dosis intraperitonea (mg/m ²)	Penetración del QT (mm)	Potenciación con hipertermia
Alquilantes	Mitomicina C	334	35	2	+
Platinos	Cisplatino	300	90-250	1-3	+
	Carboplatino	371	350-800	0,5	+
	Oxaliplatino	397	460	3,5	+
	Docetaxel	862	40-156	NR	+
Antimetabolitos	5-Fluoruracilo	130	650	0,2	-
Topisomerasas**	Mitoxantrone	517	28	0,1	±
	Doxorubicina	544	60-75	0,1	+

*= QT; **= Interactúan con topisomerasas; NR= No reportado.

MANTEROLA, C. Cytoreductive surgery and hyperthermic chemotherapy role in peritoneal carcinomatosis treatment. *Int. J. Med. Surg. Sci.*, 3(1):759-766, 2016.

SUMMARY: The aim of this article is to provide a review of some current therapeutic strategies for patients with peritoneal carcinomatosis (PC), which historically has been considered a terminal condition, only amenable to palliative care, and occasionally systemic chemotherapy alone with poor response and lower average survival. The combination of cytoreductive surgery (CRS), which involves peritonectomy and multivisceral resections and intraoperative hyperthermic intraperitoneal chemotherapy (HIPEC) is a relatively new intraperitoneal treatment of microscopic residual disease concept. The indication of this method has been extended progressively to highly selected patients with PC and it is based in several phase III studies, which concluded that it is possible to obtain sufficient cytoreduction. However, until now there is some consensus based on evidence, in which HIPEC would be indicated in patients with peritoneal PC originated in pseudomyxoma, peritoneal mesothelioma and colorectal cancer; and CP from another source, depending on each particular case.

KEY WORDS: Peritoneal carcinomatosis; Cytoreductive surgery; Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Shammaa, H. A.; Li, Y. & Yonemura, Y. Current status and future strategies of cytoreductive surgery plus intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal carcinomatosis. *World J. Gastroenterol.*, 14(8):1159-66, 2008.
- Benoit, L.; Cheynel, N.; Ortega-Deballon, P.; Giacomo, G. D.; Chauffert, B. & Rat, P. Closed hyperthermic intraperitoneal chemotherapy with open abdomen: a novel technique to reduce exposure of the surgical team to chemotherapy drugs. *Ann. Surg. Oncol.*, 15(2):542-6, 2008.
- Brücher, B. L.; Piso, P.; Verwaal, V.; Esquivel, J.; Derraco, M.; Yonemura, Y.; Gonzalez-Moreno, S.; Pelz, J.; Königsrainer, A.; Ströhlein, M.; Levine, E. A.; Morris, D.; Bartlett, D.; Glehen, O.; Garofalo, A. & Nissan, A. Peritoneal carcinomatosis: cytoreductive surgery and HIPEC--overview and basics. *Cancer Invest.*, 30(3):209-24, 2012.
- Cao, C.; Yan, T. D.; Morris, D. L.; van der Speeten, K.; Laurberg, S.; Glehen, O.; Link, K.; Piso, P.; Tentes, A. A.; Deraco, M.; Larsen, S. G.; Kecmanovic, D.; Bayón, L. G.; Melero, J. T.; González-Moreno, S.; Mahteme, H.; Gertsch, P.; Moran, B.; Esquivel, J.; Alexander, R.; Levine, E. A. & Sugarbaker, P. H. Prospective Registry On Mesothelioma Peritonei Treatment (PROMPT): study design and rationale. *Tumori*, 98(1):166-71. 2012.
- Chua, T. C.; Pelz, J. O. & Morris, D. L. Surgery for colorectal peritoneal carcinomatosis. *Scand. J. Gastroenterol.*, 47(3):277-85, 2012a.

- Chua, T. C.; Moran, B. J.; Sugarbaker, P. H.; Levine, E. A.; Glehen, O.; Gilly, F. N.; Baratti, D.; Deraco, M.; Elias, D.; Sardi, A.; Liauw, W.; Yan, T. D.; Barrios, P.; Gómez Portilla, A.; de Hingh, I. H.; Ceelen, W. P.; Pelz, J. O.; Piso, P.; González-Moreno, S.; Van Der Speeten, K. & Morris, D. L. Early and long-term outcome data of patients with pseudomyxoma peritonei from appendiceal origin treated by a strategy of cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy. *J. Clin. Oncol.*, 30(20):2449-56, 2012b.
- de Mestier, L.; Lardièrre-Deguelte, S.; Brix, H.; O'Toole, D.; Ruszniewski, P.; Cadiot, G. & Kianmanesh, R. Updating the surgical management of peritoneal carcinomatosis in patients with neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*, 101(2):105-11, 2015.
- Farré Alegre, J.; Bretcha Boix, P.; Martín, M. L.; Sureda, M. & Brugarolas, A. Carcinomatosis peritoneal. Quimioterapia intraperitoneal con hipertermia. *Oncología (Barc.)*, 27(4):134-8, 2004.
- Glockzin, G. & Piso, P. Current status and future directions in gastric cancer with peritoneal dissemination. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 21(4):625-33, 2012.
- Gómez Portilla, A.; Cendoya, I.; López de Tejada, I.; Olabarría, I.; Magrach, L.; Martínez de Lecea, C.; Gil, A.; Valdovinos, M.; Larrabide, I.; Ruiz de Alegría, N.; Fernández, J. L.; Cachorro, I.; Contreras, M. C.; Castañeda, J.; Uriarte, A.; Boado, M. V.; Urturi, J. A. & Ulibarrena, M. A. Bases y fundamentos del tratamiento de la carcinomatosis peritoneal por cáncer colorrectal. Revisión actual y puesta al día. *Cir. Esp.*, 77(1):6-17, 2005.
- Gómez Portilla, A. Peritoneal carcinomatosis. Peritoneal carcinomatosis. Ten years of applying the new combined triple therapy. Personal experience. *Cir. Esp.*, 82(6):346-51, 2007.
- González-Moreno, S.; González-Bayón, L. & Ortega-Pérez, G. Hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: methodology and safety considerations. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 21(4):543-57, 2012.
- Guerrero Zotano, A.; Aparicio Urtasun, J.; Pellín Ariño, L.; Molina Saera, J.; Palomar Abad, L. & Ponce Lorenzo, J. Carcinomatosis peritoneal por tumor apendicular. *Oncología (Barc.)*, 28(4):35-9, 2005.
- Jacquet, P. & Sugarbaker, P. H. Clinical research methodologies in diagnosis and staging of patients with peritoneal carcinomatosis. *Cancer Treat. Res.*, 82:359-74, 1996.
- Koppe, M. J.; Boerman, O. C.; Oyen, W. J. & Bleichrodt, R. P. Peritoneal carcinomatosis of colorectal origin: incidence and current treatment strategies. *Ann. Surg.*, 243(2):212-22, 2006.
- Kulu, Y.; Müller-Stich, B.; Büchler, M. W. & Ulrich, A. Surgical treatment of peritoneal carcinomatosis: current treatment modalities. *Langenbecks Arch. Surg.*, 399(1):41-53, 2014.
- López-Basave, H. N.; Morales-Vásquez, F.; Ortiz, K. L.; Méndez Herrera, C. & Ruiz-Molina, J. M. Citorreducción e HIPEC en carcinomatosis peritoneal. Experiencia del Instituto Nacional de Cancerología de México. *Cir. Gen.*, 36(3):138-44, 2014.
- Losa, F.; Barrios, P.; Salazar, R.; Torres-Melero, J.; Benavides, M.; Massuti, T.; Ramos, I. & Aranda, E. Cytoreductive surgery and intraperitoneal chemotherapy for treatment of peritoneal carcinomatosis from colorectal origin. *Clin. Transl. Oncol.*, 16(2):128-40, 2014.
- Michalakis, J.; Georgatos, S. D.; de Bree, E.; Polioudaki, H.; Romanos, J.; Georgoulis, V.; Tsiiftsis, D. D. & Theodoropoulos, P. A. Short-term exposure of cancer cells to micromolar doses of paclitaxel, with or without hyperthermia, induces long-term inhibition of cell proliferation and cell death *in vitro*. *Ann. Surg. Oncol.*, 14(3):1220-8, 2007.
- Morgan, R. J. Jr.; Synold, T. W.; Xi, B.; Lim, D.; Shibata, S.; Margolin, K.; Schwarz, R. E.; Leong, L.; Somlo, G.; Twardowski, P.; Yen, Y.; Chow, W.; Tetef, M.; Lin, P.; Paz, B.; Koczywas, M.; Wagman, L.; Chu, D.; Frankel, P.; Stalter, S. & Doroshow, J. H. Phase I trial of intraperitoneal gemcitabine in the treatment of advanced malignancies primarily confined to the peritoneal cavity. *Clin. Cancer Res.*, 13(4):1232-7, 2007.
- Nadler, A.; McCart, J. A. & Govindarajan, A. Peritoneal carcinomatosis from colon cancer: A systematic review of the data for cytoreduction and intraperitoneal chemotherapy. *Clin. Colon Rectal Surg.*, 28(4):234-46, 2015.
- Roviello, F.; Caruso, S.; Marrelli, D.; Pedrazzani, C.; Neri, A.; De Stefano, A. & Pinto, E. Treatment of peritoneal carcinomatosis with cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy: state of the art and future developments. *Surg. Oncol.*, 20(1):e38-54, 2011.
- Spiliotis, J. D.; Halkia, E. A. & Efstathiou, E. Peritoneal carcinomatosis 2011; it's about time for chemosurgery. *J. BUON*, 16(3):400-8, 2011.

- Stewart, J. H. 4th; Shen, P. & Levine, E. A. Intraperitoneal hyperthermic chemotherapy for peritoneal surface malignancy: current status and future directions. *Ann. Surg. Oncol.*, 12(10):765-77, 2005.
- Sugarbaker, P. H.; Cunliffe, W. J.; Belliveau, J.; de Bruijn, E. A.; Graves, T.; Mullins, R. E. & Schlag, P. Rationale for integrating early postoperative intraperitoneal chemotherapy into the surgical treatment of gastrointestinal cancer. *Semin. Oncol.*, 16(4 Suppl. 6):83-97, 1989.
- Sugarbaker, P. H.; Mora, J. T.; Carmignani, P.; Stuart, O. A. & Yoo, D. Update on chemotherapeutic agents utilized for perioperative intraperitoneal chemotherapy. *Oncologist*, 10(2):112-22, 2005.
- Sugarbaker, P. H. New standard of care for appendiceal epithelial neoplasms and pseudomyxoma peritonei syndrome? *Lancet Oncol.*, 7(1):69-76, 2006.
- Yonemura, Y.; Endou, Y.; Fujita, H.; Fushida, S.; Bandou, E.; Taniguchi, K.; Miwa, K.; Sugiyama, K. & Sasaki, T. Role of MMP-7 in the formation of peritoneal dissemination in gastric cancer. *Gastric Cancer*, 3(2):63-70, 2000.
- Yonemura, Y.; Bandou, E.; Kinoshita, K.; Kawamura, T.; Takahashi, S.; Endou, Y. & Sasaki, T. Effective therapy for peritoneal dissemination in gastric cancer. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 12(3):635-48, 2003.
- Yonemura, Y.; Bandou, E.; Kawamura, T.; Endou, Y. & Sasaki, T. Quantitative prognostic indicators of peritoneal dissemination of gastric cancer. *Eur. J. Surg. Oncol.*, 32(6):602-6, 2006.
- Weber, T.; Roitman, M. & Link, K. H. Current status of cytoreductive surgery with hyperthermic intraperitoneal chemotherapy in patients with peritoneal carcinomatosis from colorectal cancer. *Clin. Colorectal Cancer*, 11(3):167-76, 2012.
- Valle, M.; Federici, O. & Garofalo, A. Patient selection for cytoreductive surgery and hyperthermic intraperitoneal chemotherapy, and role of laparoscopy in diagnosis, staging, and treatment. *Surg. Oncol. Clin. N. Am.*, 21(4):515-31, 2012.

Dirección para Correspondencia:

Dr. Carlos Manterola
Departamento de Cirugía y CEMyQ
Universidad de La Frontera
Manuel Montt 112
Oficina 408
Temuco
CHILE

Teléfono: +56-45-2325760
FAX: +56-45-2325761

Email: carlos.manterola@ufrontera.cl

Recibido : 17-12-2015
Aceptado: 19-01-2016